



Facultad de **Medicina**

# **GRADO EN MEDICINA**

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Oligonucleótidos antisentido (ASOs) como terapias de nueva generación frente al remodelado cardíaco**

**Antisense oligonucleotides (ASOs) as next-generation therapies targeting cardiac remodeling**

**Autor/a:** Juan Fernández Laure

**Director/es:** Raquel García López

**Santander, Mayo de 2025**

## ÍNDICE

<b>RESUMEN/ABSTRACT.....</b>	<b>3</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>4</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>4</b>
<b>ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....</b>	<b>5</b>
1. REMODELADO CARDÍACO.....	5
1.1. Definición conceptual de remodelado cardíaco.....	5
1.2. Hipertrofia miocárdica.....	7
1.3. Fibrosis cardíaca.....	10
1.4. Patologías y remodelado cardíaco.....	12
1.5. Terapias actuales contra el remodelado cardíaco patológico.....	14
<b>TERAPIAS CON OLIGONUCLEOTIDOS ANTISENTIDO (ASOs).....</b>	<b>15</b>
1. DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE ASOs.....	15
2. ASOs EN EL REMODELADO CARDÍACO.....	17
2.1. ASOs dirigidos contra lncRNAs.....	17
2.2. ASOs dirigidos contra miRNAs.....	19
2.3. ASOs dirigidos contra mRNAs.....	21
<b>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....</b>	<b>22</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>23</b>
<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>30</b>

## RESUMEN

El remodelado cardíaco (RC) representa un proceso común y determinante en la progresión de múltiples enfermedades cardiovasculares, caracterizadas por su alta prevalencia y carga clínica. Las terapias convencionales no actúan directamente sobre los mecanismos moleculares responsables del RC, sino que se limitan a atenuar los estímulos desencadenantes. En este contexto, los oligonucleótidos antisentido (ASOs) han emergido como una estrategia terapéutica de nueva generación, capaz de modular con alta especificidad genes, proteínas y RNA no codificantes (ncRNA) implicados en la hipertrofia y la fibrosis cardíaca. Este trabajo presenta una revisión de los distintos tipos de ASOs en desarrollo frente a dianas como lncRNA, miRNA y mRNA, su mecanismo de acción, y su potencial para reducir el remodelado y/o inducir remodelado inverso. Asimismo, se exponen sus principales limitaciones, como la especificidad tisular, la complejidad del transcriptoma cardíaco y los desafíos inherentes a su diseño y administración. Los ASOs representan un avance prometedor hacia una medicina cardiovascular más precisa, aunque su implementación clínica aún requiere superar importantes retos técnicos y biológicos.

**Palabras clave:** remodelado cardíaco, hipertrofia cardíaca, oligonucleótidos antisentido, RNA no codificante, remodelado inverso, terapias génicas.

## ABSTRACT

Cardiac remodeling (CR) is a common and key process in the development and progression of many cardiovascular diseases, which are highly prevalent and clinically challenging. Current therapies do not directly target the molecular mechanisms involved in CR but instead aim to reduce the triggering stimuli. In this context, antisense oligonucleotides (ASOs) have emerged as a next-generation therapeutic approach capable of selectively targeting and modulating specific genes, proteins, and non-coding RNAs involved in cardiac hypertrophy and fibrosis. This review provides an overview of the various types of ASOs under development targeting lncRNAs, mRNAs and miRNAs, their mechanisms of action, and their potential to reduce cardiac remodeling and to induce reverse remodeling. Additionally, the main limitations of these therapies are discussed, including tissue specificity, the complexity of the cardiac transcriptome, and the challenges associated with ASO design and delivery. ASOs represent a promising step forward in the development of precision cardiovascular medicine, although their clinical implementation still requires the resolution of significant technical and biological challenges.

**Key words:** cardiac remodeling, cardiac hypertrophy, antisense oligonucleotides, non coding RNA, reverse remodeling, gene therapy.

## OBJETIVOS

Este trabajo tiene como objetivo ofrecer una visión general del remodelado cardíaco patológico y analizar el potencial de nuevas terapias génicas basadas en oligonucleótidos antisentido (ASOs). Para ello, se ha realizado una revisión bibliográfica de los distintos tipos de ASOs emergentes, sus mecanismos de acción, dianas moleculares y su aplicación en la disminución y reversión del remodelado cardíaco patológico mediante el remodelado inverso.

## METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura científica disponible en la base de datos Medline a través de PubMed. Se seleccionaron artículo de revisión y estudios experimentales, publicados principalmente en la última década, que abordaran los mecanismos fisiopatológicos del remodelado cardíaco y su uso terapéutico de oligonucleótidos antisentido (ASOs) en enfermedades cardiovasculares que lo desencadenasen. La búsqueda se realizó utilizando descriptores como: “cardiac remodeling”, “cardiac hypertrophy”, “fibrosis”, “miRNA”, “lncRNA”, “mRNA”, “antisense oligonucleotides”, “ASOs” y “cardiac reverse remodeling”.

## ESTADO ACTUAL DEL TEMA

### 1. REMODELADO CARDIACO

#### 1.1. Definición conceptual de remodelado cardíaco

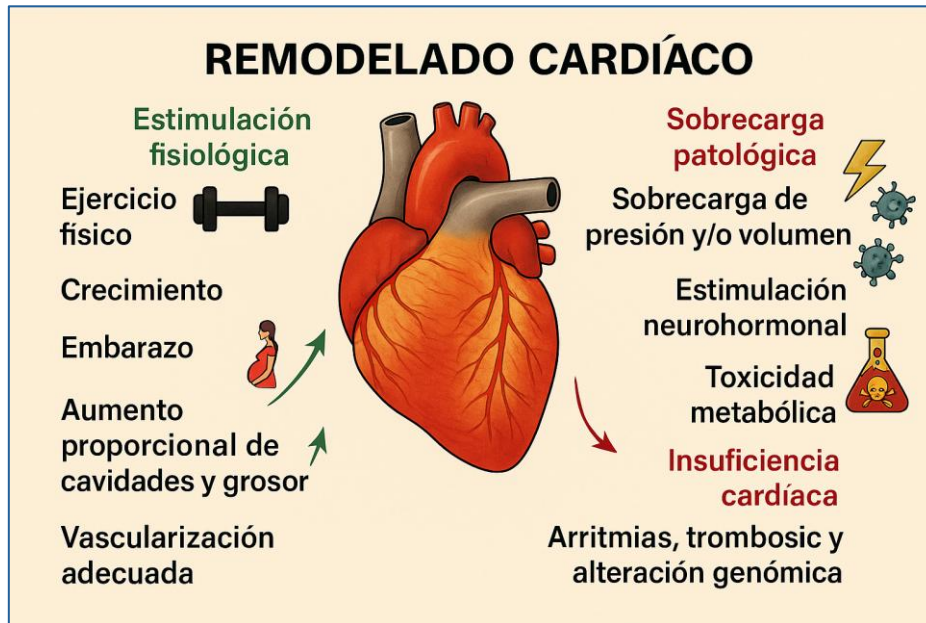
El término de remodelado cardíaco (RC), surge en la década de los 80 cuando Hockam y Bulkley observan modificaciones en la estructura y geometría de la pared del ventrículo izquierdo (VI) en un modelo animal de ratas tras un infarto de miocardio (1). Actualmente, el concepto de RC es mucho más amplio, entendiéndose como parte de la propia fisiología adaptativa del miocardio, que engloba un conjunto de transformaciones estructurales y moleculares en el corazón como respuesta a distintos estímulos. Estas modificaciones afectan a la geometría cardíaca, a la estructura a nivel celular y molecular, a la función como bomba, a la electrofisiología y al metabolismo del miocardio (2).

Histológicamente, el músculo cardíaco comprende tres componentes importantes que permiten una contracción eficiente: cardiomiocitos, capilares y matriz extracelular (MEC), esta última consiste en diferentes tipos de fibras de colágeno y células que proporcionan integridad estructural. El componente principal de la pared del ventrículo izquierdo es el cardiomiocito. Sin embargo, el cardiomiocito solo constituye un 30% del número total de células del tejido cardíaco. Esto se debe a su gran tamaño en comparación con las otras especies celulares del tejido, que constituyen hasta el 72% de células cardíacas. Entre ellas se encuentran fibroblastos, células inmunes, células lisas vasculares y células endoteliales (3).

Los cardiomiocitos abandonan el ciclo celular poco después del nacimiento, por lo que la mayoría de ellos están terminalmente diferenciados en adultos y no proliferan en condiciones fisiológicas. No obstante, los cardiomiocitos presentan una notable plasticidad fenotípica que les permite adaptarse a las demandas hemodinámicas cambiantes; en consecuencia, la hipertrofia del cardiomiocito constituye el principal mecanismo del RC (4). Una de las formas utilizadas para clasificar el remodelado cardíaco consiste en diferenciar si este producirá, o no, disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca a largo plazo. En base a ello, se puede distinguir entre RC fisiológico o patológico.

Inicialmente, se podría entender el RC como un mecanismo de adaptación y optimización fisiológico del corazón para mejorar su rendimiento en respuesta al estrés hemodinámico, como el crecimiento, el ejercicio físico o temporalmente en el embarazo. En él, se expanden proporcionalmente las dimensiones de las cámaras y el grosor de la pared, y dado que presenta una vascularización adecuada y ausencia de fibrosis, no induce un patrón genético patológico específico (5). Sin embargo, cuando los estímulos que desencadenan el RC son factores estresantes —como la sobrecarga de volumen o presión ventricular, la inflamación, la estimulación neurohumoral, las lesiones isquémicas o la toxicidad metabólica— que se mantienen de forma crónica, terminan induciendo transformaciones progresivas. El RC, supone no sólo un aumento del grosor parietal mediante la hipertrofia miocitaria, sino también una serie de cambios en la MEC. Como resultado, se desarrolla una disfunción contráctil ventricular acompañada de fibrosis, que en estadios avanzados puede evolucionar en una insuficiencia cardíaca (2,6). En estos casos, el RC se entiende como un

mecanismo descompensado, maladaptativo y patológico, presente en muchas de las patologías cardiovasculares más prevalentes en la población, por lo que supone un reto para la medicina cardiovascular actual (7). En la Figura 1, se expone una visión general de los componentes del RC patológico.



**Figura 1.** Ilustración del remodelado cardíaco que muestra los estímulos fisiológicos y patológicos que inducen adaptaciones estructurales y funcionales en el corazón. Creada con Inteligencia artificial.

## 1.2. Hipertrofia miocárdica

Atendiendo a la estructura geométrica resultante del RC en el corazón, **la hipertrofia** de los cardiomiocitos puede producirse como un aumento del grosor o como un aumento de longitud. En función de estos dos parámetros, la hipertrofia puede ser excéntrica o concéntrica.

- a) La **hipertrofia excéntrica** se produce ante una sobrecarga de volumen mantenida sobre el VI. Inicialmente, da lugar a una hipertrofia no patológica caracterizada por un crecimiento coordinado del grosor de la pared libre y del septo interventricular. A nivel celular, el cardiomiocito aumenta tanto en longitud como en diámetro. En el caso de una hipertrofia excéntrica patológica, este crecimiento pierde su proporción: los cardiomiocitos se alargan más de lo que engrosan, lo que incrementa el diámetro ventricular y su capacidad, y reduce el grosor relativo de la pared. (8,9).
- b) La **hipertrofia concéntrica** se produce ante una sobrecarga de presión mantenida sobre el VI. Surge con el propósito de aumentar la capacidad contráctil y mantener el gasto cardíaco. A nivel celular, los cardiomiocitos se engrosan más que se alargan, aumentando el grosor de la pared libre y septal del ventrículo asociado a un menor diámetro de la cavidad con la consecuente disminución capacidad volumétrica a largo plazo. (8,10).

Las cascadas intracelulares que activan el engrosamiento de los cardiomiocitos son múltiples y producidas por diferentes estímulos. Además, se ha visto que los efectores y las vías de señalización implicados en la hipertrofia cardíaca, difieren entre el remodelado fisiológico y el patológico. La vía de PI3K/Akt, por ejemplo, se asocia con la hipertrofia cardíaca fisiológica, promoviendo el crecimiento celular sin comprometer la función cardíaca (11). En lo que se refiere al remodelado patológico, la estimulación neurohumoral mediada por el sistema adrenérgico y el sistema renina angiotensina, han sido ampliamente estudiadas en la hipertrofia cardíaca. Actualmente, fármacos inhibidores de receptores acoplados a proteínas G (GPCR) — $\beta$ -bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de receptores de angiotensina II— son utilizados de rutina en pacientes con insuficiencia cardíaca(8). Dentro de las vías de señalización y mecanismos efectores intracelulares relacionadas con la hipertrofia cardíaca patológica destacan: la vía de la calcineurina y del factor nuclear de células T activadas (NFAT), que se activa en respuesta al aumento de las concentraciones de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) intracelular; la vía de calcio/calmodulina (CaMKII); la activación de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK).

En los procesos de remodelado cardíaco patológico se ha observado una reactivación de genes fetales del cardiomiocito, como son los péptidos natriuréticos (ANP y BNP) que promueven los cambios en la estructura y función contráctil del cardiomiocito. BNP es un biomarcador clave en la evaluación de la insuficiencia cardíaca. Actúan sobre receptores con actividad guanilil ciclasa que estimulan la producción de GMP cíclico (GMPc) como segundo mensajero, clave en diversas funciones celulares. Algunas de estas vías intracelulares se describen en la Tabla 1 donde se detalla resumidamente los efectores implicados, así como su relación con la hipertrofia cardíaca patológica (7,12).

Uno de los segundos mensajeros más interesantes en la señalización de los cardiomiocitos, es el  $\text{Ca}^{2+}$ . Se encarga de generar el acoplamiento excitación-contracción, un proceso que depende de los aumentos transitorios de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y que vincula la despolarización de la membrana con la contracción muscular. En el contexto del RC patológico, se produce una disrupción de su homeostasis, lo que contribuye a la disfunción de la sístole-diástole y reduce la fuerza contráctil. La *ATPasa de  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo sarcoplásmico* (SERCA2a), es responsable de la recaptación del  $\text{Ca}^{2+}$  hacia el retículo sarcoplásmico tras la contracción y permite la relajación del cardiomiocito y su preparación para el siguiente ciclo de contracción. En el RC, la expresión y actividad de SERCA2a están disminuidas, lo que lleva a una menor recaptación de  $\text{Ca}^{2+}$  y a una pérdida de la función sistólica y diastólica. Por otro lado, los receptores de rianodina (RyRs) constituyen los principales canales de liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  localizados en el retículo sarcoplásmico. En el contexto del remodelado cardíaco, estos canales también pueden experimentar alteraciones estructurales y funcionales, lo que se traduce en una mayor probabilidad de apertura y una liberación desregulada de  $\text{Ca}^{2+}$  (3,13).



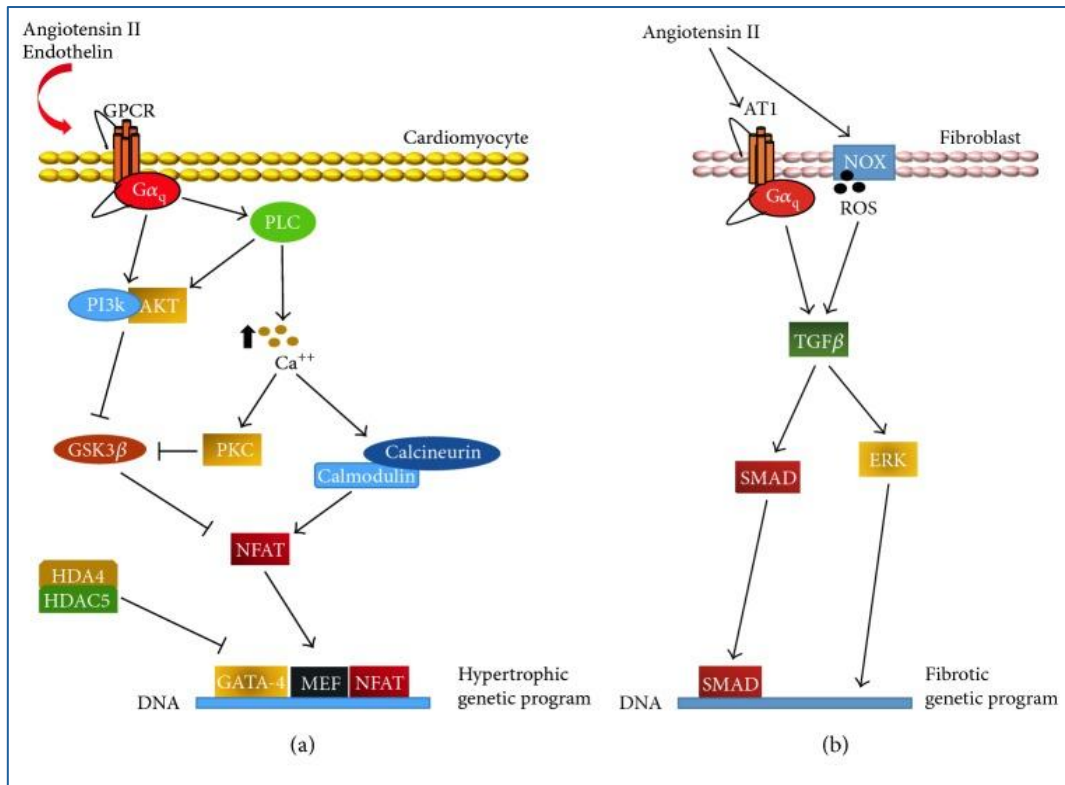
**Tabla 1. Principales vías de señalización intracelular que median la hipertrofia del cardiomiocito.**  
**NFAT= factor nuclear de células T activadas, GPCRs= receptores acoplados a proteínas G, PLC= Fosfolipasa C, IP3= Inositol-3 fosfato, Ca<sup>2+</sup>= Calcio iónico, HM= hipertrofia miocárdica, CaMKII= Kinasa dependiente de Ca<sup>2+</sup>/Calmodulina, MEF2= Myocyte Enhancer Factor 2, ROS= especies reactivas de oxígeno, cGMP= GMP cíclico, PKG= Protein kinasa G, RC= remodelado cardíaco, NO= óxido nítrico.**

Vía de señalización	Mensajeros / activadores	Mecanismo y efectos principales
<b>Calcineurina / NFAT</b> (12,14)	Activación de GPCRs → PLC → Síntesis de IP3 → Liberación de Ca <sup>2+</sup> intracelular → Activación Calcineurina	La fosfatasa calcineurina desfosforila a NFAT permitiendo su translocación al núcleo → Activación de genes pro-hipertróficos (β-MHC entre otros) → <b>HM</b>  Vía específica del remodelado patológico, no presente en el fisiológico.
<i>Complejo Ca<sup>2+</sup> / Calmodulina</i> <b>CaMKII / MEF2</b> (15,16)	Activación GPCRs → Complejo Ca <sup>2+</sup> / Calmodulina, ROS → Activación de CaMKII	CaMKII fosforila a las histonas HDAC4/5 → Desinhibición del factor MEF2 → Regulación de la reprogramación génica y homeostasis del calcio → <b>HM</b>  Coopera con NFAT y el factor de transcripción GATA4.
<i>Proteínas activadas por mitógenos (MAPKs)</i> <b>PKC / MAPK (ERK, JNK, p38)</b> (8,17)	Activación GPCRs y → Tres ramas principales según el segundo mensajero activado.  Regulada por mecanismos de retroalimentación negativa mediados por las fosfatasa específicas: MKP-1 (DUSP1) y MKP-4 (DUSP4),	MKK1/2 → <b>ERK1/2</b> : Efecto prohipertrófico. Acción reguladora sobre NFAT.  MKK4/7 → <b>JNK</b> : efecto antihipertrófico, inhibiendo la vía calcineurina/NFAT.  MKK3/6 → <b>p38MAPK</b> : Regulación de la fibrosis cardíaca y apoptosis celular.  <b>Prohipertrófica</b>
<b>cGMP / PKG</b> (8,18)	Síntesis de cGMP por las enzimas GC-A y sGC:  - <u>Péptidos natriuréticos (ANP y BNP)</u> : sintetizados ante estímulos mecánicos. Se unen al receptor de membrana con actividad guanilato ciclasa (GC-A) - <u>Óxido nítrico (NO)</u> : sintetizado por múltiples mecanismos entre los que destaca el estrés endotelial. En el citoplasma se une a la enzima sGC.	cGMP activa a PKG → PKG fosforila dianas inhibiendo las señales pro-hipertróficas. Destacan TRPC6 (canal de Ca <sup>2+</sup> ), Fosfolamban (proteína inhibidora de SERCA2a), GSK3β (quinasa reguladora del factor pro-hipertrófico NFAT).  <b>Vía antihipertrófica y antifibrótica</b>  Su función se ve inhibida en el RC avanzado por disminución de NO y aumento de fosfodiesterasas (PDEs) que degradan cGMP.

### 1.3. Fibrosis cardíaca

La fibrosis y reestructuración de la MEC que rodea a los cardiomiocitos supone una parte clave del RC patológico. Se caracteriza por la diferenciación de los fibroblastos cardíacos en miofibroblastos y por el depósito excesivo de componentes de la MEC que es sintetizada por los miofibroblastos al activarse. Esto conduce a la formación de cicatrices fibróticas y contribuye a la rigidez miocárdica que altera la función diastólica y sistólica y favorece el desarrollo de fibrilación auricular (19). El estrés hemodinámico en el corazón mantenido en el tiempo activa el sistema neurohumoral provocando las síntesis y liberación de citoquinas y factores de crecimiento fibrogénico (angiotensina II, factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)) (20).

De todas estas citoquinas, los miembros de la superfamilia de TGF-  $\beta$  han sido estudiados como efectores esenciales en la diferenciación de los fibroblastos, siendo considerados actores claves en la patogénesis de la fibrosis tisular (21). La vía de TGF-  $\beta$ /Smad se activa ante los estímulos desencadenantes del RC patológico a través de receptores del complejo receptor heterodímero TGF-  $\beta$  tipo I y tipo II, lo que induce la fosforilación de los factores de transcripción Smad2 y Smad3 y su posterior asociación con Smad4. Este complejo transloca al núcleo, donde regula la transcripción de genes relacionados con la sobreproducción de MEC, como el colágeno tipo I y III, y con la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos (22,23). Al mismo tiempo, los receptores TGF- $\beta$  activan otras vías alternativas que no involucran directamente a los factores de transcripción Smad, que se conocen como no canónicas y que engloban las vías de MAPKs —p38, JNK1/2 y ERK1/2— o PI3K/Akt (24). Las citoquinas, activan otras vías como la vía JAK/STAT3 —activada por IL-6— que coopera con la vía TGF-  $\beta$ /Smad para la transcripción de genes que promueven la activación de miofibroblastos y la síntesis de colágeno (25). Estas vías intracelulares de fibrosis cardíaca junto algunas de las vías descritas en el apartado de hipertrofia miocárdica se encuentran esquematizadas en la Figura 2.



**Figura 2. Vías de señalización del remodelado cardíaco.** (a) Vías de señalización en la hipertrofia cardíaca dependientes de receptores acoplados a proteínas G estimulados por angiotensina II: Calcineurina/NFAT, PKC, PI3K/Akt, GSK3-β y las histonas reguladoras HDA4/HDAC5. (b) vías de señalización en la fibrosis cardíaca dependiente de TGF-β con las vías canónicas (Smad) y no canónicas representado por ERK (14).

## 1.4. Remodelado cardíaco patológico en patologías cardiovasculares

El remodelado cardíaco patológico, puede desarrollarse debido a condiciones adversas como el infarto agudo de miocardio, la sobrecarga de presión (estenosis aórtica, hipertensión), la sobrecarga de volumen (insuficiencia mitral), miocarditis, toxicidad miocárdica (alcohol, drogas, quimioterapia), estados de alta demanda (taquimiocardiopatía, hipertiroidismo) o por causas idiopáticas (como en la miocardiopatía dilatada periparto).

### 1.4.1. Infarto agudo de miocardio (IAM)

En la fase aguda del **IAM**, la pérdida de miocitos viables reduce la contractilidad e incrementa el estrés parietal, desencadenando hipertrofia miocárdica compensatoria. La respuesta inflamatoria necesaria para la reparación puede cronificarse, promoviendo la expansión de la MEC y fibrosis. Además, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, del sistema simpático y el exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) agravan el daño, generando rigidez ventricular, disfunción diastólica y dilatación del VI (5).

### 1.4.2. Valvulopatías aórtica y mitral

La **cardiopatía valvular** es una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. La estenosis aórtica y la insuficiencia mitral son las valvulopatías más comunes en países desarrollados y su tratamiento es quirúrgico o mediante intervenciones transcáteter. Cuando la valvulopatía es significativa, las cámaras cardíacas se ven expuestas a sobrecarga de presión en la estenosis aórtica o de volumen en la insuficiencia mitral, lo que activa mecanismos compensatorios para mantener el gasto cardíaco. Con el tiempo, se desarrollan cambios desadaptativos como fibrosis, isquemia microvascular y muerte celular, que deterioran la función del ventrículo. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se reduce solo en fases avanzadas, siendo un marcador pronóstico tardío de disfunción miocárdica con baja sensibilidad para detectar afectación temprana (26,27).

### 1.4.3. Cardiopatía hipertensiva

La **cardiopatía hipertensiva** abarca alteraciones estructurales y funcionales del VI inducidas por hipertensión arterial crónica (28). Inicialmente, se desarrolla una hipertrofia concéntrica para normalizar la tensión parietal según la Ley de Laplace, junto a fibrosis difusa e intersticial con depósito de colágeno tipo I y III, que termina aumentando la rigidez ventricular, comprometiendo la distensibilidad y favoreciendo la disfunción diastólica y sistólica. También se observan alteraciones en los miofilamentos y en el manejo del calcio, principalmente por disminución de la actividad de SERCA2a, lo que compromete la contracción y relajación miocárdicas. En etapas avanzadas, se desarrolla hipertrofia excéntrica e insuficiencia cardíaca. Además, la fibrosis perivascular y la disfunción endotelial reducen la reserva de flujo coronario, facilitando la isquemia incluso sin obstrucción coronaria (29).

#### 1.4.4. Miocardiopatías dilatada e hipertrófica

Las **miocardiopatías dilatada e hipertrófica**, aunque son enfermedades multifactoriales, están asociadas a diferentes mutaciones genéticas que alteran la expresión de genes implicados en la estructura del miocardio, generando disfunción del VI desde fases iniciales.

##### *Miocardiopatía dilatada (MCD)*

La miocardiopatía dilatada se desarrolla por la interacción entre factores genéticos y adquiridos, que acaba por debilitar la capacidad contráctil del ventrículo izquierdo. En torno al 40% de los casos, mutaciones en genes estructurales como los de la titina (TTN) o la lamina A/C (LMNA) alteran la integridad del sarcómero y el citoesqueleto, predisponiendo al miocito a sufrir estrés mecánico y muerte celular (30). A este componente genético, se suman agresiones externas —desde miocarditis virales hasta la exposición a quimioterápicos o al consumo excesivo de alcohol— que inducen inflamación crónica y la liberación de citoquinas pro-apoptóticas —como TNF- $\alpha$  o IL-6—, detonantes de la necrosis y la apoptosis miocitaria. A nivel molecular, la disfunción de la maquinaria de excitación-contracción juega un papel esencial. La alteración de los canales de calcio y sus reguladores como la SERCA2a y fosfolambán (PLN), impide la recaptación eficiente de  $\text{Ca}^{2+}$  al retículo sarcoplásmico, prolongando la fase de relajación y disminuyendo la fuerza de contracción. Esta ineficiencia, complementada por un exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) que dañan lípidos y proteínas mitocondriales, genera un círculo vicioso de estrés y deterioro progresivo de la función cardíaca (31,32).

El resultado de este proceso es la hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo: la pérdida de miocitos y la sobrecarga de volumen inducen la dilatación de la cavidad, la transición hacia una geometría más esférica, y el adelgazamiento de la pared ventricular —lo que incrementa la tensión parietal de acuerdo con la ley de Laplace. Paralelamente, la activación continuada del sistema renina-angiotensina y de la vía de TGF- $\beta$  —que estimula la deposición de colágeno de tipo I y III en la MEC— empeoran la contractilidad y alteran la conducción eléctrica (31).

##### *Miocardiopatía hipertrófica (MCH)*

A diferencia de la MCD, la miocardiopatía hipertrófica se caracteriza por un aumento excesivo de la masa miocárdica y por un patrón de hipertrofia concéntrica del ventrículo. Más del 70 % de los casos de MCH familiar tienen mutaciones con herencia autosómica dominante en genes sarcoméricos, especialmente en MYH7 ( $\beta$ -miosina) y MYBPC3 (proteína C del sarcómero). Estas variantes provocan hipercontractilidad, con una afinidad incrementada por el calcio, lo que dispara un consumo energético elevado y un estrés mitocondrial crónico (33).

La señalización interna de los cardiomiocitos hipertróficos se ve abocada a las vías del RC patológico. La tensión mecánica sostenida activa la calcineurina/NFAT y las cascadas MAPK, fomentando la síntesis de proteínas y la proliferación de sarcómeros en disposición concéntrica. El aumento del grosor

parietal inicialmente refuerza la contracción, sin embargo, acaba reduciendo la distensibilidad ventricular y comprometiendo la fase de llenado diastólica (34). También se produce una alteración de la arquitectura tisular: la hiperplasia desorganizada de miofibrillas —*myofibrillar disarray*— genera zonas de tensión heterogénea y favorece la aparición de fibrosis intersticial y focal. Estas áreas de colágeno irregular no solo contribuyen a la rigidez diastólica, sino que actúan como sustrato para arritmias ventriculares (35).

### 1.5. Terapias actuales contra el remodelado cardíaco patológico

El desenlace común al remodelado cardíaco patológico es la insuficiencia cardíaca (IC), por lo que todas las patologías mencionadas en el punto anterior convergen en ella. Las opciones de tratamiento para la IC incluyen la terapia farmacológica, modificaciones del estilo de vida (p. ej., ejercicio), dispositivos implantables y cirugía. Hasta hace relativamente poco, el desconocimiento de los mecanismos intrínsecos del remodelado cardíaco y la ausencia de tecnologías adecuadas, provocaban que el objetivo principal de las terapias frente a la IC fuese aliviar los síntomas, disminuir las tasas de hospitalización y prevenir la muerte prematura (3).

La estrategia principal para inhibir el remodelado cardíaco, es bloquear los mecanismos que contribuyen a la progresión de la insuficiencia cardíaca. Para ello, se emplean fármacos que aumentan la supervivencia como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECAs), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), los  $\beta$ -bloqueantes, los antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM), los inhibidores de la neprilisina y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). Otros fármacos, como los diuréticos, se usan con fines sintomáticos, aunque no mejoran la supervivencia (36).

Pese a estos avances, la mortalidad asociada a la insuficiencia cardíaca sigue siendo alta y la presencia de comorbilidades y la acción de los fármacos sobre otros sistemas limita la eficacia y tolerancia de los tratamientos (37). Actualmente, el objetivo es no solo frenar el RC, sino revertirlo. El remodelado inverso (RI) se refiere a la reversión estructural de los cambios sufridos en el corazón debido a una patología cardíaca. Con este remodelado inverso, se consigue restaurar la morfología y función cardíaca ya sea por tratamientos farmacológicos o procedimientos quirúrgicos (38). Aunque algunos fármacos han demostrado cierta capacidad de inducir RI, este efecto no es uniforme ni suficiente según los ensayos disponibles (39,40). Esta situación ha impulsado el estudio de diferentes estrategias moleculares que pueden modular la expresión de genes claves involucrados en la fibrosis, y disfunción miocárdica. En este sentido, la modulación del RNA de proteínas que contribuyen al daño cardíaco, así como el silenciamiento de RNA no codificante mediante oligonucleótidos antisentido (ASOs), están emergiendo como una estrategia prometedora contra el remodelado cardíaco patológico (41–43). A pesar de ello, actualmente no hay ningún fármaco con ASOs como principio activo aprobado para una enfermedad tan prevalente como la IC (44).

## TERAPIAS CON OLIGONUCLEOTIDOS ANTISENTIDO (ASOs)

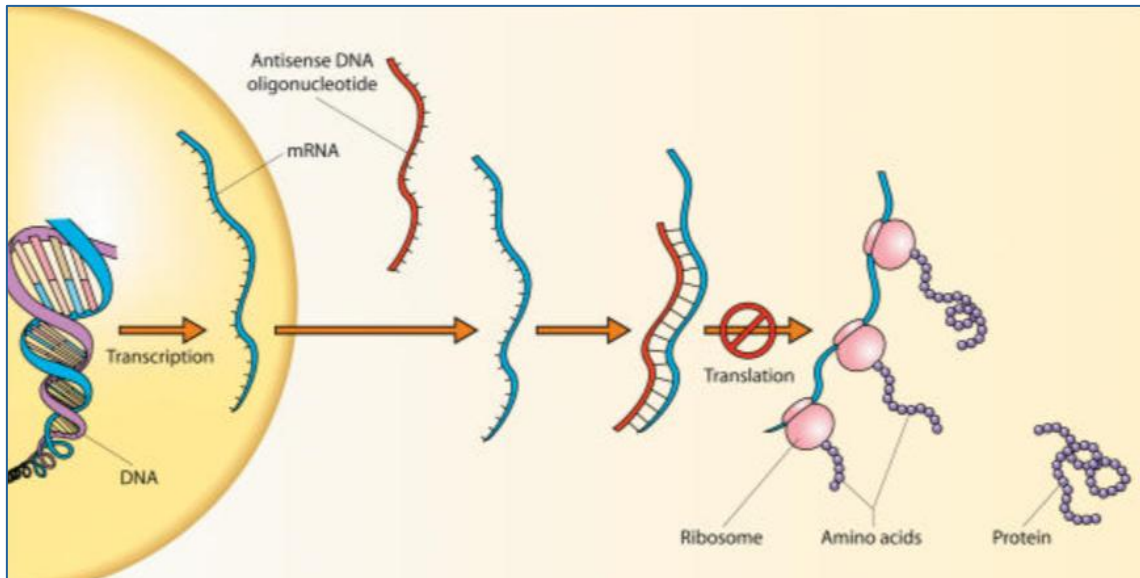
### 1. ASOs: DEFINICIÓN CONCEPTUAL

Los oligonucleótidos antisentido (ASOs) son cadenas cortas —de 12 a 25 nucleótidos— y sintéticas de ácidos nucleicos, diseñadas para unirse de forma específica a secuencias complementarias de RNA mensajero (RNAm), pre-RNAm, RNA no codificante (ncRNA) o pre-ncRNA, bloqueando o modulando su función. Su objetivo es interferir en la expresión de genes diana conocidos por su implicación en el desarrollo de diferentes patologías, mediante mecanismos que incluyen la degradación, inhibición, modificación o escisión del RNAm o ncRNA (45). En la Figura 3 se muestra un ejemplo ilustrativo del mecanismo de acción de los ASOs, basándose en un ASO dirigido a un RNAm. Por sí solos, los ASOs no pueden atravesar la membrana plasmática y son muy sensibles a la degradación por endonucleasas y exonucleasas. Desde su comienzo se han llevado a cabo modificaciones bioquímicas para mejorar su estabilidad y función (46). Además, se han elaborado diferentes sistemas dirigidos entre los que se encuentran: la conjugación con ácido N-acetilgalactosamínico (GalNAc) para dirigirlo al hepatocito a través de receptores de asialoglicoproteínas; la introducción en nanopartículas lipídicas para favorecer su entrada en tejidos no hepáticos o el uso de vectores virales adenoasociados (AAV) que puedan ser dirigidos a la diana tisular específica (47,48). Dhuri et al. (45) han descrito modificaciones que han permitido el desarrollo de diferentes tipos de ASOs como los Gapmers, los AntagomiRs (antimiRs), los ASOs de tercera generación Locked Nucleic Acid antimiRs (LNA-antimiRs y LNA-antiRNAm).

Los ASOs se están consolidando como una herramienta terapéutica versátil en diversas enfermedades hereditarias, neurodegenerativas y oncológicas ya aprobada por las agencias reguladoras de medicamentos europea (EMA) y de EEUU (FDA). Recientemente, han surgido ASOs como terapias en enfermedades cardiovasculares como las dislipemias y la amiloidosis cardíaca (49,50).

- Hipercolesterolemia: **Mipomersen**, un ASO contra el RNAm de la apolipoproteína B-100 (apoB-100) ha superado varios ensayos clínicos en fase III y está aprobado por la FDA para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar, aunque su uso se limita por efectos adversos (51). **Volanesorsen** y **Olezarsen**, dirigidos contra el RNAm de la apolipoproteína CIII, están aprobados por la EMA para el síndrome de quilomicronemia familiar 1 (SQF1) y por la FDA y la EMA para la hipercolesterolemia y el SFQ1, respectivamente (52–54).
- Amiloidosis por transtirerina (TTR): Un defecto en el plegamiento de la TTR desencadena su acumulación y depósito en los tejidos, entre ellos, en el miocardio, generando una miocardiopatía restrictiva. **Inoserten**, un ASO inhibidor del RNAm de la TTR aprobado por la FDA y la EMA, ha demostrado en ensayos clínicos en fase II y III mejoras en la calidad de vida, el deterioro neurológico y reducción sostenida de la TTR plasmática (55).
- También se están desarrollado otros ASOs como **FXI-ASO** para la profilaxis de tromboembolismo venoso en post-operados o **ISIS-CRPRx** en su posible prevención de fibrilación auricular (56,57).

Aunque los resultados clínicos de estos fármacos son prometedores en patologías cardiovasculares y sus factores de riesgo, aún se encuentran en fases tempranas de evaluación y requieren estudios adicionales que validen su seguridad y eficacia a largo plazo (52).



**Figura 3.** Ejemplo del mecanismo de acción de los ASOs dirigido a mRNA Tomado de Robinson R (58).



## 2. ASOs EN EL REMODELADO CARDÍACO

### 2.1. ASOs dirigidos contra lncRNAs

**Los RNA no codificantes largos (lncRNA)**, se definen como RNAnc de más de 200 nucleótidos de longitud, cuya función consiste en suprimir o estimular la expresión génica a nivel epigenético, ya sea en el núcleo —regulando la transcripción— o en el citoplasma, regulando la traducción. Los lncRNAs muestran una menor conservación entre especies en comparación con otros RNAnc y sus mecanismos de regulación de la expresión génica son más diversos y menos comprendidos. Aun así, los estudios in vivo realizados en los últimos años, junto con su expresión elevada y específica en el corazón, han dejado pocas dudas sobre su importancia para la salud cardiovascular (59). De hecho, varios lncRNA son esenciales para el desarrollo embrionario y la enfermedad cardíaca de los mamíferos (50,60). Xie et al. (61) han realizado recientemente una revisión exhaustiva donde reflejan los lncRNAs implicados en las enfermedades cardiovasculares (ECV) conocidos hasta la fecha.

Los lncRNA han surgido como prometedores biomarcadores de diagnóstico y pronóstico debido a su estabilidad, su expresión en el tejido cardíaco y su presencia regulada en biofluidos como la sangre, el plasma y la orina (62). Sin embargo, persisten desafíos importantes, como su expresión en múltiples tipos celulares, lo que dificulta identificar cuáles están específicamente implicados en el RC y en cada enfermedad cardiovascular concreta. Además, no se conoce el comportamiento de los lncRNA ya descritos en presencia de comorbilidades, y el tamaño de las cohortes estudiadas es escasa (61).

Aun así, se prevé una participación relevante de los lncRNA en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en los próximos años. Actualmente se investigan dos estrategias principales: por un lado, el silenciamiento de lncRNA específicos mediante RNA de horquilla corta (shRNA), RNA de interferencia (iRNA), edición genómica mediante CRISPR-Cas9 u oligonucleótidos antisentido (ASOs); y por otro, la restauración de la funcionalidad del lncRNA de interés a través de terapias de reemplazo de lncRNA con plásmidos recombinantes o agentes virales adenoasociados (AAV) (63).

Actualmente no se encuentran en desarrollo clínico ASOs dirigidos contra lncRNAs en el remodelado cardíaco, pero si existen estudios preclínicos, representados en la Tabla 2, que demuestran el potencial terapéutico de esta estrategia y han permitido identificar lncRNAs como dianas terapéuticas.

**Tabla 2. Estudios preclínicos de ASOs contra lncRNAs para paliar el remodelado cardíaco patológico.** lncRNA= RNA largo no codificante, NFAT= Factor nuclear de calcineurina de células T activadas, MEF2= Myocyte enhancer factor 2, DRG1= Developmentally regulated GTP-binding protein, DFRP1= DRG family regulatory protein 1, PTEN= Phosphatase and tensin homolog IAM= Infarto agudo de miocardio.

lncRNA	Dianas Moleculares / Ruta	Efecto sobre el RC patológico	Modelos Estudiados	ASO utilizado
<b>lncRNA-p21</b> (64)	Unión al co-represor transcripcional KAP1 para actuar sobre NFATC4	Inhibición de la hipertrofia cardíaca inducida por agonistas $\alpha$ -adrenérgicos	Modelo murino de miocardiopatía dilatada	GapmeR anti-lncRNA-p21
	Vía NFAT-MEF2			
<b>CARDINAL</b> (65)	Bloquea la unión del factor de elongación DRG1 con DFRP1	Sobreexpresión in vivo e in vitro inhibe la hipertrofia cardíaca mediante represión de la traducción de proteínas prohipertroóficas	Modelos murinos de hipertrofia por sobrecarga de presión	GapmerR anti-CARDINAL
	Traducción actuando sobre el ribosoma			
<b>Tcf21-AS</b> (lncRNA regulador de la traducción de Tcf21) (66)	Tcf21	Sobreexpresión de Tcf21 regula la diferenciación de fibroblastos, disminuyendo fibrosis cardíaca	Modelos murinos y porcinos de IAM	Terapia lncRNA antisentido inductor de desmetilación (lncRNA-TARID) basada en nanopartículas lipídicas
	Tcf21 inhibe la ruta TGF-Smad3			
<b>ZEB2-AS1</b> (67)	PTEN	Atenuación de hipertrofia celular y la expresión de macadores pro-hipertroóficos (ANP y BNP)	Modelo de hipertrofia inducida por fenilefrina	GapmeR anti-ZEB2-AS1
	Vía PI3K/Akt			
<b>AK045171</b> (68)	MEF2A / Vía de transcripción	Promueve hipertrofia cardíaca; su inhibición revierte el remodelado	Ratones con sobrecarga de presión (TAC)	GapmeR anti-AK045171
	miocárdica			
<b>Sirt1-AS</b> (69)	RNAi de SIRT1 / vía AMPK-mTOR	Atenúa el RC patológico post-IAM al aumentar SIRT1	Modelo murino de IM inducido	GapmeR anti-Sirt1-AS
<b>Wisper</b> (41)	Wisp2 / vía TGF- $\beta$	El silenciamiento de <i>Wisper</i> mediado por ASOs in vivo atenuó la fibrosis y la disfunción cardíaca	IM en modelo murino y en tejido humano	GapmeR anti-Wisper

## 2.2. ASOs dirigidos contra miRNAs

**Los microRNA (miRNA)**, son RNA no codificantes pequeños y monocatenarios, de aproximadamente 22 nucleótidos de longitud. Actúan exclusivamente como supresores de la expresión génica a nivel postranscripcional, uniéndose a RNA mensajeros (RNAm) específicos e induciendo el silenciamiento génico mediante la inhibición de la traducción y/o la degradación del RNAm. Regulan diversas vías implicadas en la hipertrofia cardíaca, mencionadas en este trabajo, como la vía Calcineurina/NFAT, CaMKII o SERCA (70).

Hasta la fecha, se han descrito numerosos miRNA reguladores del RC, con efectos tanto prohipertróficos como antihipertróficos. Se ha observado, además, que un mismo miRNA puede actuar de forma específica sobre un RNAm o, por el contrario, sobre distintos RNAm. Por ejemplo, miR-132 está fuertemente implicado en el RC patológico. Actúa en los cardiomiocitos, inhibiendo la expresión del factor de transcripción antihipertrófico FoxO32 y la expresión del *transportador de calcio y la ATPasa SERCA2a* (71). Su estudio ha impulsado el desarrollo de CDR132L, un ASO específico contra miR-132 que ha alcanzado una fase clínica avanzada con el ensayo de fase II **HF-REVERT**. Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar su eficacia y seguridad en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida tras un infarto agudo de miocardio. En este ensayo, 280 pacientes reciben tres dosis intravenosas de CDR132L (5 o 10 mg/kg) administradas cada 28 días junto al tratamiento estándar. El objetivo principal es evaluar la reducción del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía a los 6 meses, seguido de una fase de extensión abierta de otros 6 meses (72,73). La Tabla 3 muestra estudios de ASOs basados en miRNA.

**Tabla 3. Estudios de ASOs basados en miRNAs para paliar el remodelado cardíaco patológico.** FER= Fracción de eyección reducida, IAM= Infarto agudo de miocardio, IC= insuficiencia cardíaca, PTEN= Phosphatase and tensin homologue), PDCD4= Programmed cell death protein 4,

ASO usado	Dianas moleculares	Modelo experimental	Estado de desarrollo	Potencial terapéutico
<b>CDR132L</b> (72,73)	Inhibición del <b>miR-132-3p</b> que actúa atenuando la expresión de:  Factor de transcripción <b>FoxO32</b> y el transportador de calcio/ATPasa <b>SERCA2A3</b>  Y sobreactiva la vía Calcinurina/NFAT	Ensayo clínico en humanos con insuficiencia cardíaca post-IAM	Fase II	ASO en desarrollo clínico con efectos positivos de detención y reversión del RC
<b>MRG-100</b> (74)	Inhibición del <b>miR-92a-3p</b> que actúa sobre genes proangiogénicos (SIRT-1, ITGA5 o CD93)	Modelo de humanos sanos y modelo murino y porcino de IAM	Fase I	Mejora la angiogénesis y regeneración tisular post-IAM
<b>LNA-1a/15b</b> (combinación de dos anti-miR) (75)	Inhibición del <b>miR-1a</b> que actúa negativamente sobre genes de proliferación celular en cardiomiocitos (E2F, Cyclin D) y <b>miR-15b</b> actúa inhibiendo la mitosis y la regeneración cardíaca	Modelo murino de IAM e in vitro sobre cardiomiocitos humanos	Preclínico	Incremento de la proliferación de cardiomiocitos, función contráctil y FE post-IAM  Disminución de la fibrosis cardíaca
<b>antagomiR-29</b> (76)	Inhibición del <b>miR-29</b> que actúa sobre GSK3B, GLIS2, ICAT y las rutas de fibrosis y hipertrofia	Modelo murino de constricción aórtica transversa (TAC)	Preclínico	Menor activación de la señalización Wnt (menor activación de fibroblastos y fibrosis) y mejora de la función diastólica
<b>antagomiR-21</b> (77,78)	Inhibición del <b>miR-21</b> que actúa sobre intermediarios de las vías del RC (PTEN, Spry1, PDCD4)	Modelos murinos de IC inducida	Preclínico	Disminución de la fibrosis, inflamación y disfunción cardíaca inhibiendo la diferenciación de los miofibroblastos
<b>antimiR-34a (LNA-modificado)</b> (79)	Inhibición del <b>miR-34a</b> que actúa sobre PNUTS (Phosphatase 1 Nuclear Targeting Subunit), regulador de apoptosis y longitud telomérica	Modelos murinos envejecidos (18 meses) y cultivos de cardiomiocitos humanos y murinos	Preclínico	Preservación de la función ventricular y reducción de fibrosis miocárdica

### 2.3. ASOs dirigidos contra mRNAs

En el contexto del remodelado cardíaco, la investigación con ASOs dirigidos a mRNA que codifican proteínas clave —como factores profibróticos, hipertróficos, etc. — está en curso, pero aún no se han publicado resultados en ensayo clínico. Aun así, en la Tabla 4 se exponen algunos ASOs contra mRNA que han demostrado eficacia en ensayos preclínicos.

**Tabla 4. Estudios preclínicos de ASOs contra mRNA para paliar el remodelado cardíaco patológico de los últimos años.** RNAm= RNA mensajero, PLN= Fosfolambán, IM= Infarto de miocardio, ICFEc= Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, RC= remodelado cardíaco, AGT= angiotensinógeno, RAA= renina-angiotensina-aldosterona. AAV= vectores virales adenoasociados

Estrategia terapéutica	Diana molecular	Modelo de estudio	Resultados principales
<b>ASO contra PLN</b> (80)	RNAm de fosfolambán (PLN), proteína inhibidora de la bomba SERCA2a	Modelo de miocardiopatía dilatada murino con mutación en PLN R14 y modelo murino de IM	Prevención de la agregación de PLN mejorando el manejo del calcio intracelular, la función cardíaca e incrementando la supervivencia
<b>ASOs AON-5 y AON-6</b> administrados con AAV (81)	RNAm del gen MYBPC3 (exones 5 y 6)	Modelo murino de miocardiopatía hipertrófica	Restauración de la función cardíaca y prevención de la hipertrofia ventricular izquierda
<b>ASO contra RBM20</b> (82)	RNAm del gen RBM20	Modelos murinos de ICFEc y miocardiopatía dilatada	Mejora de la función diastólica y reversión del RC
<b>ASOs contra AGT (eje RAA)</b> (83,84)	RNAm del gen del angiotensinógeno (AGT)	Modelo murino de hipertensión espontánea e inducida	Reducción de la presión arterial y la fibrosis cardíaca con mejora de la función ventricular

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El remodelado cardíaco (RC) constituye un proceso fisiopatológico central en el desarrollo y progresión de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares, que continúan representando una carga significativa de morbilidad y mortalidad en la población general. Las terapias convencionales disponibles hasta la actualidad han demostrado eficacia limitada frente al RC, ya que actúan de forma indirecta sobre los factores desencadenantes, sin intervenir directamente sobre los mecanismos estructurales y moleculares responsables de la remodelación miocárdica.

En este escenario, los oligonucleótidos antisentido (ASOs) se perfilan como una estrategia terapéutica de nueva generación con un elevado grado de especificidad molecular. Su capacidad para inhibir selectivamente la expresión de RNA mensajero o RNA no codificantes implicados en el RC permite una modulación directa de los efectores patológicos. A través de esta acción dirigida, los ASOs no solo ofrecen una intervención más eficaz sobre el proceso de remodelado, sino que también están demostrando potencial para inducir el denominado remodelado inverso, fenómeno mediante el cual se restaura parcialmente la estructura y función cardíacas al revertir los cambios inducidos por el RC.

A pesar de estos avances, las terapias basadas en ASOs presentan importantes desafíos. Uno de los principales es la ubicuidad de los RNA no codificantes, como los lncRNA y miRNA, presentes en numerosos tipos celulares, lo que dificulta la obtención de una alta especificidad tisular y aumenta el riesgo de efectos *off-target*. Además, la amplia variedad y complejidad funcional de estos RNAs complica la identificación de las dianas más relevantes en el contexto del RC, lo que limita la traslación inmediata de estas terapias a la práctica clínica.

Asimismo, los ASOs, al estar compuestos por ácidos nucleicos sintéticos, afrontan limitaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, como la escasa estabilidad in vivo, la posibilidad de generar respuestas inmunes no deseadas y la dificultad para alcanzar eficientemente el tejido cardíaco. Aunque las investigaciones actuales están orientadas a optimizar su diseño químico y sus sistemas de administración, estas barreras continúan condicionando su aplicabilidad clínica.

Considerando todo lo expuesto, los ASOs constituyen una herramienta prometedora para abordar de forma directa y específica los mecanismos del remodelado cardíaco. Su desarrollo marca un avance significativo hacia una medicina cardiovascular de precisión, aunque su consolidación terapéutica dependerá de una caracterización más profunda de las redes reguladoras del RC y de la superación de los retos asociados a su diseño y uso clínico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of Chronic Captopril Therapy on the Infarcted Left Ventricle of the Rat [Internet]. 1985. Available from: <http://ahajournals.org>
2. Ajayi S. Pathophysiological Basis of Cardiac Remodeling. *Central European Journal of Experimental Biology* [Internet]. 2021;2024(1):1–9. Available from: [www.scholarsresearchlibrary.com](http://www.scholarsresearchlibrary.com)
3. Tham YK, Bernardo BC, Ooi JYY, Weeks KL, McMullen JR. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets. Vol. 89, *Archives of Toxicology*. Springer Verlag; 2015. p. 1401–38.
4. Luo J, Farris SD, Helterline D, Stempien-Otero A. Cardiomyocyte nuclear remodeling after mechanical unloading. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2023 Aug 1;325(2):H244–51.
5. Frantz S, Hundertmark MJ, Schulz-Menger J, Bengel FM, Bauersachs J. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies. Vol. 43, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2022. p. 2549–61.
6. Falcão-Pires I, Ferreira AF, Trindade F, Bertrand L, Ciccarelli M, Visco V, et al. Mechanisms of myocardial reverse remodelling and its clinical significance: A scientific statement of the ESC Working Group on Myocardial Function. Vol. 26, *European Journal of Heart Failure*. John Wiley and Sons Ltd; 2024. p. 1454–79.
7. Pitoulis FG, Terracciano CM. Heart Plasticity in Response to Pressure- and Volume-Overload: A Review of Findings in Compensated and Decompensated Phenotypes. Vol. 11, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
8. Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. Vol. 97, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. Academic Press; 2016. p. 245–62.
9. Bracamonte JH, Watkins L, Pat B, Dell'Italia LJ, Saucerman JJ, Holmes JW. Contributions of mechanical loading and hormonal changes to eccentric hypertrophy during volume overload: A Bayesian analysis using logic-based network models. *PLoS Comput Biol*. 2025 Apr 1;21(4 April).
10. Iyengar SS, Ram CVS. Concentric vs. Eccentric Left Ventricular Hypertrophy: Does It Matter? It Is All “Blood Pressure Centered.” Vol. 34, *American Journal of Hypertension*. Oxford University Press; 2021. p. 581–2.
11. Chen H, Chen C, Spanos M, Li G, Lu R, Bei Y, et al. Exercise training maintains cardiovascular health: signaling pathways involved and potential therapeutics. Vol. 7, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2022.
12. He X, Du T, Long T, Liao X, Dong Y, Huang ZP. Signaling cascades in the failing heart and emerging therapeutic strategies. Vol. 7, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2022.

13. Kho C. Targeting calcium regulators as therapy for heart failure: focus on the sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase pump. Vol. 10, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Frontiers Media SA; 2023.
14. Schirone L, Forte M, Palmerio S, Yee D, Nocella C, Angelini F, et al. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017.
15. Samak M, Fatullayev J, Sabashnikov A, Zeriuoh M, Schmack B, Farag M, et al. Cardiac Hypertrophy: An Introduction to Molecular and Cellular Basis. Vol. 22, *Medical science monitor basic research*. 2016. p. 75–9.
16. Reyes Gaido OE, Nkashama LJ, Schole KL, Wang Q, Umapathi P, Mesubi OO, et al. CaMKII as a Therapeutic Target in Cardiovascular Disease. 2023 Jan;
17. Prasad J, Shah AK, Dhalla NS. Involvement of protein kinases associated signal transduction mechanisms in cardiac diseases. Vol. 4, *Exploration of Medicine*. Open Exploration Publishing Inc; 2023. p. 923–41.
18. Numata G, Takimoto E. Cyclic GMP and PKG Signaling in Heart Failure. Vol. 13, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
19. Jiang H, Yang J, Li T, Wang X, Fan Z, Ye Q, et al. JAK/STAT3 signaling in cardiac fibrosis: a promising therapeutic target. Vol. 15, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media SA; 2024.
20. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. Vol. 117, *Cardiovascular Research*. Oxford University Press; 2021. p. 1450–88.
21. Frangogiannis NG. TGF- $\beta$  as a therapeutic target in the infarcted and failing heart: cellular mechanisms, challenges, and opportunities. *Expert Opin Ther Targets*. 2024 Feb 19;28(1–2):45–56.
22. Saadat S, Nouredini M, Mahjoubin-Tehran M, Nazemi S, Shojaie L, Aschner M, et al. Pivotal Role of TGF- $\beta$ /Smad Signaling in Cardiac Fibrosis: Non-coding RNAs as Effectual Players. Vol. 7, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2021.
23. Hanna A, Humeres C, Frangogiannis NG. The role of Smad signaling cascades in cardiac fibrosis. Vol. 77, *Cellular Signalling*. Elsevier Inc.; 2021.
24. Jiang W, Xiong Y, Li X, Yang Y. Cardiac Fibrosis: Cellular Effectors, Molecular Pathways, and Exosomal Roles. Vol. 8, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Frontiers Media SA; 2021.
25. Jiang H, Yang J, Li T, Wang X, Fan Z, Ye Q, et al. JAK/STAT3 signaling in cardiac fibrosis: a promising therapeutic target. Vol. 15, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media SA; 2024.
26. Marsan NA, Delgado V, Shah DJ, Pellikka P, Bax JJ, Treibel T, et al. Valvular heart disease: shifting the focus to the myocardium. Vol. 44, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2023. p. 28–40.



27. Maksuti E, Berend X, Westerhof E, Ugander M, Donker DW, Carlsson XM, et al. Cardiac remodeling in aortic and mitral valve disease: a simulation study with clinical validation. *J Appl Physiol* [Internet]. 2019;126:1377–89. Available from: <http://www.jappl.org>
28. Tadic M, Cuspidi C, Marwick TH. Phenotyping the hypertensive heart. Vol. 43, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2022. p. 3794–810.
29. Nwabuo CC, Vasan RS. Pathophysiology of Hypertensive Heart Disease: Beyond Left Ventricular Hypertrophy. Vol. 22, *Current Hypertension Reports*. Springer; 2020.
30. Gigli M, Stolfo D, Merlo M, Sinagra G, Taylor MRG, Mestroni L. Pathophysiology of dilated cardiomyopathy: from mechanisms to precision medicine. *Nat Rev Cardiol*. 2025 Mar 11;22(3):183–98.
31. Mages C, Gampp H, Syren P, Rahm AK, André F, Frey N, et al. Electrical Ventricular Remodeling in Dilated Cardiomyopathy. *Cells*. 2021 Oct 15;10(10):2767.
32. Qin C, Qin Y, Zhou S. Methylations in dilated cardiomyopathy and heart failure. *Front Cardiovasc Med*. 2025 Apr 11;12.
33. Lopes LR, Ho CY, Elliott PM. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: established and emerging implications for clinical practice. *Eur Heart J*. 2024 Aug 9;45(30):2727–34.
34. Cheng Z, Fang T, Huang J, Guo Y, Alam M, Qian H. Hypertrophic Cardiomyopathy: From Phenotype and Pathogenesis to Treatment. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Oct 25;8.
35. Olalekan SO, Bakare OO, Okwute PG, Osonuga IO, Adeyanju MM, Edema VB. Hypertrophic cardiomyopathy: insights into pathophysiology and novel therapeutic strategies from clinical studies. *The Egyptian Heart Journal*. 2025 Jan 7;77(1):5.
36. Greenberg B. Medical Management of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Vol. 52, *Korean Circulation Journal*. Korean Society of Cardiology; 2022. p. 173–97.
37. Behnouch AH, Khalaji A, Naderi N, Ashraf H, von Haehling S. ACC/AHA/HFSA 2022 and ESC 2021 guidelines on heart failure comparison. Vol. 10, *ESC Heart Failure*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 1531–44.
38. Martin TG, Juarros MA, Leinwand LA. Regression of cardiac hypertrophy in health and disease: mechanisms and therapeutic potential. Vol. 20, *Nature Reviews Cardiology*. Nature Research; 2023. p. 347–63.
39. Moon MG, Hwang IC, Lee HJ, Kim SH, Yoon YE, Park JB, et al. Reverse Remodeling Assessed by Left Atrial and Ventricular Strain Reflects Treatment Response to Sacubitril/Valsartan. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022 Sep 1;15(9):1525–41.
40. Savage P, Watson C, Coburn J, Cox B, Shahmohammadi M, Grieve D, et al. Impact of SGLT2 inhibition on markers of reverse cardiac remodelling in heart failure: Systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2024 Dec 1;

41. Micheletti R, Plaisance I, Abraham BJ, Sarre A, Ting CC, Alexanian M, et al. The long noncoding RNA Wisper controls cardiac fibrosis and remodeling. *Sci Transl Med*. 2017 Jun 21;9(395).
42. Hedaya OM, Venkata Subbaiah KC, Jiang F, Xie LH, Wu J, Khor ES, et al. Secondary structures that regulate mRNA translation provide insights for ASO-mediated modulation of cardiac hypertrophy. *Nat Commun*. 2023 Oct 3;14(1):6166.
43. Methawasin M, Zhang Y, Gregorich ZR, He Y, Liu C, Muldoon J, et al. Reducing Granules Without Splicing Restoration Alleviates RBM20 Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2025 May 9;136(10):1134–46.
44. Täubel J, Hauke W, Rump S, Viereck J, Batkai S, Poetzsch J, et al. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: Results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2021 Jan 7;42(2):178–88.
45. Dhuri K, Bechtold C, Quijano E, Pham H, Gupta A, Vikram A, et al. Antisense oligonucleotides: An emerging area in drug discovery and development. Vol. 9, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2020. p. 1–24.
46. Quemener AM, Bachelot L, Forestier A, Donnou-Fournet E, Gilot D, Galibert MD. The powerful world of antisense oligonucleotides: From bench to bedside. Vol. 11, *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*. Blackwell Publishing Ltd; 2020.
47. Anand P, Zhang Y, Patil S, Kaur K. Metabolic Stability and Targeted Delivery of Oligonucleotides: Advancing RNA Therapeutics Beyond The Liver. *Journal of Medicinal Chemistry*. American Chemical Society; 2025.
48. Wang JH, Gessler DJ, Zhan W, Gallagher TL, Gao G. Adeno-associated virus as a delivery vector for gene therapy of human diseases. Vol. 9, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2024.
49. Wojciechowska A, Braniewska A, Kozar-Kamińska K. MicroRNA in cardiovascular biology and disease. Vol. 26, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. Wroclaw University of Medicine; 2017. p. 865–74.
50. Lu P, Ding F, Xiang YK, Hao L, Zhao M. Noncoding RNAs in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. Vol. 11, *Cells*. MDPI; 2022.
51. Chambergo-Michilot D, Alur A, Kulkarni S, Agarwala A. Mipomersen in Familial Hypercholesterolemia: An Update on Health-Related Quality of Life and Patient-Reported Outcomes. *Vasc Health Risk Manag*. 2022;18:73–80.
52. Ardiana M, Fadila AN, Zuhra Z, Kusuma NM, Surya Erlangga Rurus ME, Oceandy D. Non-coding RNA therapeutics in cardiovascular diseases and risk factors: Systematic review. Vol. 8, *Non-coding RNA Research*. KeAi Communications Co.; 2023. p. 487–506.
53. CHMP. Waylivra, INN-volanesorsen [Internet]. Available from: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)

54. Stroes ESG, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Hegele RA, Arca M, Ballantyne CM, et al. Olezarsen, Acute Pancreatitis, and Familial Chylomicronemia Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2024 May 16;390(19):1781–92.
55. Brannagan TH, Coelho T, Wang AK, Polydefkis MJ, Dyck PJ, Berk JL, et al. Long-term efficacy and safety of inotersen for hereditary transthyretin amyloidosis: NEURO-TTR open-label extension 3-year update. *J Neurol*. 2022 Dec 1;269(12):6416–27.
56. Nolte CH. Factor XI inhibitors – Rising stars in anti-thrombotic therapy? *J Neurol Sci*. 2024 Sep 15;464.
57. Melnikov I, Kozlov S, Saburova O, Avtaeva Y, Guria K, Gabbasov Z. Monomeric C-Reactive Protein in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Advances and Perspectives. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2023.
58. Robinson R. RNAi therapeutics: How likely, how soon? Vol. 2, *PLoS Biology*. 2004.
59. Mattick JS, Amaral PP, Carninci P, Carpenter S, Chang HY, Chen LL, et al. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023 Jun 1;24(6):430–47.
60. Anderson KM, Anderson DM. LncRNAs at the heart of development and disease. Vol. 33, *Mammalian Genome*. Springer; 2022. p. 354–65.
61. Xie X, Huang M, Ma S, Xin Q, Wang Y, Hu L, et al. The role of long non-coding RNAs in cardiovascular diseases: A comprehensive review. Vol. 11, *Non-coding RNA Research*. KeAi Communications Co.; 2025. p. 158–87.
62. Cao M, Luo H, Li D, Wang S, Xuan L, Sun L. Research advances on circulating long noncoding RNAs as biomarkers of cardiovascular diseases. Vol. 353, *International Journal of Cardiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2022. p. 109–17.
63. Shah AM, Giacca M. Small non-coding RNA therapeutics for cardiovascular disease. Vol. 43, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2022. p. 4548–61.
64. Wang Y, Zhang M, Wang R, Lin J, Ma Q, Guo H, et al. Therapeutic Inhibition of LincRNA-p21 Protects Against Cardiac Hypertrophy. *Circ Res*. 2024 Jul 19;135(3):434–49.
65. He X, Yang T, Lu YW, Wu G, Dai G, Ma Q, et al. The long noncoding RNA CARDINAL attenuates cardiac hypertrophy by modulating protein translation. *Journal of Clinical Investigation*. 2024 Jul 1;134(13).
66. Zhu D, Liu S, Huang K, Li J, Mei X, Li Z, et al. Intrapericardial long non-coding RNA-Tcf21 antisense RNA inducing demethylation administration promotes cardiac repair. *Eur Heart J*. 2023 May 14;44(19):1748–60.
67. Cheng Z, Liu L, Li Q. lncRNA ZEB2-AS1 stimulates cardiac hypertrophy by downregulating PTEN. *Exp Ther Med*. 2020 Sep 16;20(5):1–1.

68. Xu L, Wang H, Jiang F, Sun H, Zhang D. LncRNA AK045171 protects the heart from cardiac hypertrophy by regulating the SP1/MG53 signalling pathway. *Aging*. 2020 Feb 29;12(4):3126–39.
69. Li B, Hu Y, Li X, Jin G, Chen X, Chen G, et al. Sirt1 antisense long noncoding rna promotes cardiomyocyte proliferation by enhancing the stability of sirt1. *J Am Heart Assoc*. 2018 Nov 1;7(21).
70. Li Y, Liang Y, Zhu Y, Zhang Y, Bei Y. Noncoding RNAs in Cardiac Hypertrophy. Vol. 11, *Journal of Cardiovascular Translational Research*. Springer New York LLC; 2018. p. 439–49.
71. Ucar A, Gupta SK, Fiedler J, Erikci E, Kardasinski M, Batkai S, et al. The miRNA-212/132 family regulates both cardiac hypertrophy and cardiomyocyte autophagy. *Nat Commun*. 2012;3.
72. Bauersachs J, Solomon SD, Anker SD, Antorrena-Miranda I, Batkai S, Viereck J, et al. Efficacy and safety of CDR132L in patients with reduced left ventricular ejection fraction after myocardial infarction: Rationale and design of the HF-REVERT trial. *Eur J Heart Fail*. 2024 Mar 1;26(3):674–82.
73. Viereck J, Thum T. Development of a Mechanism-Based Next-Generation Therapeutic for Heart Failure Derived From the Dark Genome. *JACC Basic Transl Sci*. 2023 Dec 1;8(12):1595–8.
74. Abplanalp WT, Fischer A, John D, M. Zeiher A. Efficiency and Target Derepression of Anti-miR-92a: Results of a First in Human Study. *Nucleic Acid Ther*. 2020 Dec 4;30(6).
75. Yuan T, Wu M, Zhu C, Yu H, Pham MD, Bottermann K, et al. Targeting miRNA-1a and miRNA-15b: A Novel Combinatorial Strategy to Drive Adult Cardiac Regeneration. *Advanced Science*. 2025;
76. McMullen JR, Bernardo BC. Inhibition of miR-29 protects against cardiac hypertrophy and fibrosis: new insight for the role of miR-29 in the heart. Vol. 2, *Non-Coding RNA Investigation*. AME Publishing Company; 2018.
77. Huang Y, Huang Y, Cai Z, Ferrari MW, Li C, Zhang T, et al. MiR-21-3p inhibitor exerts myocardial protective effects by altering macrophage polarization state and reducing excessive mitophagy. *Commun Biol*. 2024 Dec 1;7(1):1371.
78. Zhang Y, Yuan B, Xu Y, Zhou N, Zhang R, Lu L, et al. MiR-208b/miR-21 Promotes the Progression of Cardiac Fibrosis Through the Activation of the TGF- $\beta$ 1/Smad-3 Signaling Pathway: An in vitro and in vivo Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jul 5;9.
79. Park JH, Kho C. Micrnas and calcium signaling in heart disease. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
80. Grote Beverborg N, Später D, Knöll R, Hidalgo A, Yeh ST, Elbeck Z, et al. Phospholamban antisense oligonucleotides improve cardiac function in murine cardiomyopathy. *Nat Commun*. 2021 Dec 1;12(1).

81. Gedicke-Hornung C, Behrens-Gawlik V, Reischmann S, Geertz B, Stimpel D, Weinberger F, et al. Rescue of cardiomyopathy through U7snRNA-mediated exon skipping in Mybpc3-targeted knock-in mice. *EMBO Mol Med*. 2013 Jul;5(7):1060–77.
82. Radke MH, Badillo-Lisakowski V, Britto-Borges T, Kubli DA, Jüttner R, Parakkat P, et al. Therapeutic inhibition of RBM20 improves diastolic function in a murine heart failure model and human engineered heart tissue [Internet]. Vol. 13, *Sci. Transl. Med*. 2021. Available from: <https://www.science.org>
83. Olearczyk J, Gao S, Eybye M, Yendluri S, Andrews L, Bartz S, et al. Targeting of hepatic angiotensinogen using chemically modified siRNAs results in significant and sustained blood pressure lowering in a rat model of hypertension. *Hypertension Research*. 2014;37(5):405–12.
84. Menezes Junior A da S, Nogueira THM, de Lima KBA, de Oliveira HL, Botelho SM. Exploratory Studies on RNAi-Based Therapies Targeting Angiotensinogen in Hypertension: Scoping Review. Vol. 15, *Journal of Personalized Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025.

## AGRADECIMIENTOS

Ante todo, a mis padres, por apoyarme cuando creía que no avanzaba y por creer en mí cuando yo dudaba. Por vuestro infinito esfuerzo, que me ha dado la oportunidad de llegar hasta aquí.

Al resto de mi familia, por acompañar y más allá de acompañar, pertenecer al camino. A mi tía Ana, por ser mi ejemplo sin pretenderlo y por hacer que naciera en mí la codiciada vocación.

A mi otra familia, la que se puede elegir, por crecer junto a mí. Por hacer que Santander dejase de ser donde llegué casi por obligación y convertirlo en un hogar.

A la tutora de este trabajo, Raquel, agradezco la paciencia y atención que me has dedicado.