

# Análisis a nivel de célula única de tejido aórtico aneurismático en pacientes con Síndrome de Marfan revela una señalización disfuncional de TGF- $\beta$

**Abstract:** Los procesos moleculares y celulares que conducen al desarrollo del aneurisma aórtico en el síndrome de Marfan (SM) continúan sin ser del todo comprendidos. En este estudio, se examinaron los cambios de las poblaciones de células aórticas y la expresión génica en SM mediante la secuenciación del ARN de células únicas (scRNA seq) en tejidos de aneurisma de aorta ascendente de pacientes con SM ( $n = 3$ ), junto con un control de tejidos de donantes y receptores cardíacos ( $n = 4$ ) no aneurismático de la misma edad. La expresión de moléculas clave se confirmó mediante inmunotinción.

Se detectaron diversas poblaciones de células de músculo liso (CML), fibroblastos y células endoteliales (CE) en la pared aórtica. Los tejidos aórticos de SM mostraron alteraciones de las poblaciones celulares con un aumento de CML proliferativas desdiferenciadas en comparación con los controles. Además, hubo una regulación negativa de MYOCD y MYH11 en CML, y una regulación positiva de COL1A1/2 en fibroblastos en muestras de SM respecto a los controles. También se examinó la vía de señalización de TGF- $\beta$ , de gran relevancia en la homeostasis aórtica. Se descubrió que TGFB1 estaba

significativamente regulado al alza en dos grupos de fibroblastos en tejidos SM. Sin embargo, los genes del receptor de TGF- $\beta$  (predominantemente TGFB2) y los genes SMAD estaban regulados negativamente en CML, fibroblastos y CE en SM, lo que indica un deterioro en la señalización de TGF- $\beta$ . En conclusión, a pesar de la regulación positiva de TGFB1, el resto de la vía canónica de TGF- $\beta$  y las CML maduras se regularon negativamente de manera constante en MS, lo que indica una posible alteración en la señalización de TGF- $\beta$ , y la falta de estímulo para la diferenciación de CML.

## Single-cell analysis of the aneurysmal aortic wall in patients with Marfan syndrome reveals dysregulation of TGF- $\beta$ signaling

