

## 1. Datos de Contacto:

**Nombre:** CRISTIAN CARVAJAL MALDONADO, PhD

Magister en Bioquímica, Doctor en Ciencias Medicas

**Cargo académico:** PROFESOR ASISTENTE

**Departamento o División:** ENDOCRINOLOGIA

**Nombre de su laboratorio :** LAB DE ENDOCRINOLOGIA

**Ubicación del Laboratorio:** LIRA 85, PISO 5, SANTIAGO

**Mail:** ccarvajm@gmail.com

**Anexos:** 3639-3634 (secr)

## 2. Líneas de Investigación:

### LINEA DE INVESTIGACIÓN

Por mas de 10 años, hemos investigado la etiología de la hipertensión arterial (HTA). Distintas investigaciones clínicas y básicas han podido resaltar el rol fisiopatológico del cortisol y la aldosterona en el desarrollo y progresión de la HTA. Es este contexto hemos demostrado que la HTA asociada al exceso de aldosterona (hiperaldoesteronismo) y a la desregulación del metabolismo del cortisol, principalmente en tejido epitelial renal, puede estar asociado a la etiología de la HTA en 25% de los pacientes hipertensos. Sugerimos que existe una alta frecuencia de desórdenes de la enzima  $11\beta$ HSD2, que regula la adecuada inactivación de cortisol. Para detectar bioquímicamente esta deficiencia enzimática, es que hemos desarrollado y validado la determinación de cortisol y cortisona por HPLC-MS/MS, con lo cual hemos sido capaces de determinar la razón de cortisol a cortisona (F/E). El hallazgo bioquímico de una alta razón F/E –generalmente con bajos niveles de cortisona- es sugerente de una deficiencia parcial de la enzima  $11\beta$ -HSD2. La alta prevalencia de este déficit reportado en hipertensos Chilenos, junto la baja frecuencia de alteraciones genéticas en el gen HSD11B2 asociado al control fisiopatológico del receptor de mineralocorticoides (MR), nos llevó a postular que **las modificaciones epigenéticas, como metilación CpG en promotor e inhibición por miRNA del gen HSD11B2 afectan dinámicamente en el inicio y progresión de la enfermedad hipertensiva.** Junto con esto, también hemos propuesto que otros factores, como la edad y la ingesta de sal pueden afectar la actividad de la  $11\beta$ HSD2. Todos ellos están siendo estudiados activamente (FONDECYT 1150437, SOCHED 2105-10) y podrían tener efectos dinámicos en la actividad de la HSD11B2 e influenciar cambios en la presión arterial e inducir un estado pro-inflamatorio asociado a la activación de la vía mineralocorticoide en riñón, vasos y tejido cardiaco.

## 3. Proyectos de Investigación:

**2015-2018. IR. Proyecto FONDECYT 1150437.** Novel biochemical and epigenetic studies in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene as a target for endocrine hypertension.

**2015-2016 Co-I Proyecto SOCHED 2015-10.** Regulación de la enzima 11B-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 $\beta$ hsd2) por mirna y su asociación con hipertensión arterial.

**2011-2014.** Investigador Joven. **Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia (ICM) P09/016-F.**

**2013-2018 Co-I. Proyecto CORFO 13CTI-21526- P1 .** Nuevos inhibidores de la enzima 11BHS1.

**2013-2015 CO-I. Proyecto FONDECYT 1130427.** Salt intake in essential hypertension: studies of new biochemical and genetic mechanisms to identify its etiology.

**2013. IR. Proyecto SOCHED 2012-04.** Impacto de la metilación del promotor del gen HSD11B2 en la genesis de hipertensión arterial humana y su utilidad como marcador epigenético.

#### **4. Publicaciones:**

##### **PUBLICACIONES (2011-2015)**

**2015.** Carmen Campino<sup>1\*</sup>, Caroline Hill<sup>2\*</sup>, Hernan Garcia<sup>3</sup>, Alejandro Martínez-Aguayo<sup>3</sup>, Marlene Aglony<sup>3</sup>, Carmen A. Carrasco<sup>1</sup>, Clarita Ferrada<sup>3</sup>, Carolina Loureiro<sup>3</sup>, Andrea Vecchiola<sup>1</sup>, Rodrigo Bancalari<sup>3</sup>, Francisca Grob<sup>3</sup>, **Cristian A. Carvajal<sup>1</sup>**, Carolina Valdivia<sup>1</sup>, Alejandra Tapia<sup>1</sup>, Cristobal A. Fuentes<sup>1</sup>, Carolina Mendoza<sup>3</sup>, Rene Baudrand<sup>1</sup>, Ricardo Uauy<sup>3</sup> and Carlos E. Fardella<sup>1</sup>. **Assessing sodium intake by food survey or by urinary excretion: Who is telling the truth?** British journal of nutrition. (Enviado)

**2015.** Valdivia C, **Carvajal CA**, Campino C, Allende F, Martinez-Aguayo A, Baudrand R, Vecchiola A, Lagos CF, Tapia-Castillo A, Fuentes CA, Aglony M, Solari S, Kalergis AM, García H, Owen GI, Fardella CE. **Cytosine-Adenine-Repeat Microsatellite of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 2 Gene in Hypertensive Children.** Am J Hypertens. 2015 Apr 23. pii: hpv052. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25907225.

**2015.** Loureiro C, Godoy A, Martínez A, Campino C, Aglony M, Bancalari R, Mendoza C, Cerda J, Carvajal C, Arnaiz P, Fardella C, García H. **METABOLIC SYNDROME AND ITS COMPONENTS ARE STRONGLY ASSOCIATED WITH AN INFLAMMATORY STATE AND INSULIN RESISTANCE IN THE PEDIATRIC POPULATION.** Nutr Hosp. 2015 Apr 1;31 (n04):1513-1518. PubMed PMID: 25795935

**2015.** Martinez-Aguayo; Carmen Campino. ; **Cristian Carvajal**; Hernán García; Marlene Aglony; Rodrigo Bancalari; Alejandra Tapia; Lorena García; Carolina Loureiro; Carolina Avalos; Carolina Mendoza; Andrea Vecchiola; Carolina Valdivia; Cristobal Fuentes; Carlos Lagos; Clarita Ferrada; Francisca Grob; Sandra Solari; Fidel Allende; Alexis Kalergis; and Carlos Fardella. **Prevalence of altered mineralocorticoid and glucocorticoid statuses in hypertensive children: Impact on inflammation and endothelial dysfunction.** CIRCULATION. (Enviado).

2015. Carmen Campino, Pamela Trejo, **Cristian A. Carvajal**, Andrea Vecchiola, Carolina Valdivia, Cristobal A. Fuentes<sup>1</sup>, Jose F. Delgado, Carlos F. Lagos, Marlene Aglony<sup>2</sup>, Carmen Carrasco<sup>1</sup>, Alejandro Martinez-Aguayo<sup>2</sup>, Hernan García ,Carolina Loureiro<sup>2</sup> and Carlos E. Fardella<sup>1,3</sup>. **Pregnancy Normalized Familial Hyperaldosteronism Type I: 1 A Novel Role for Progesterone?**. J Hum Hypertens. 2015 Feb;29(2):138-9.
2015. **Carvajal CA**. Tapia A, Campino C, Friso S, Olivieri O, Fardella CE. **A possible role of promoter methylation of HSD11B2 gene in mineralocorticoid hypertension**. American Journal of Hypertension (en preparación).
2015. Simonetta Friso; **Cristian A Carvajal**; Carlos E Fardella; Oliviero Olivieri. **Minireview: Epigenetics and arterial hypertension: the challenge of emerging evidence**. Transl Res. 2015 Jan; 165(1):154-65.
2014. Tapia-Castillo A\*, **Carvajal CA\***, Campino C, Hill C, Allende F, Vecchiola A, Carrasco C, Bancalari R, Valdivia C, Lagos C, Martinez-Aguayo A, Garcia H, Aglony M, Baudrand RF, Kalergis AM, Michea LF, Riedel CA, Fardella CE. **The Expression of RAC1 and Mineralocorticoid Pathway-Dependent Genes are Associated With Different Responses to Salt Intake**. Am J Hypertens (\* equal contribution).
2014. Loureiro C, Martínez-Aguayo A, Campino C, **Carvajal C**, Fardella C, García H. [Hepatic steatosis as diabetes type 2 predictor]. Nutr Hosp. 2014 Feb 1; 29(2):350-8. doi: 10.3305/nh.2014.29.2.7098. Spanish. PubMed PMID: 24528352
2014. Fidel Allende, Sandra Solari, Carmen Campino, **Cristian A. Carvajal** · Carlos F. Lagos · Andrea Vecchiola, Carolina Valdivia · René Baudrand · Gareth I. Owen · Carlos E. Fardella. LC-MS/MS Method for the Simultaneous Determination of Free Urinary Steroids. Chromatographia DOI 10.1007/s10337-014-2638-4.
2014. Tapia, A., **Carvajal CA**, Campino C., Fardella C. et al. **Polymorphisms in the RAC1 gene are associated with hypertension risk factors in a Chilean pediatric population**. Am J Hypertens. 2014 Mar;27(3):299-307.
2014. Lagos CF, Vecchiola A. **Carvajal CA**, Allende F, Solari S, Fardella et al. **Identification of novel 11 $\beta$ -HSD1 inhibitors by combined ligand- and structure-based virtual screening**. Molecular and Cellular Endocrinology Mol Cell Endocrinol. 2014 Mar 25;384(1-2):71-82. doi: 10.1016/j.mce.2014.01.011. Epub 2014 Jan 18.
2014. Baudrand R, Campino C, **Carvajal CA**, Olivieri O, Guidi G, Faccini G, Vöhringer PA, Cerda J, Owen G, Kalergis AM, Fardella CE. **High sodium intake is associated with increased glucocorticoid production, insulin resistance and metabolic syndrome**. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 May;80(5):677-84.
2013. Fardella C, **Carvajal CA**, Campino C., Tapia A, Martínez-Aguayo A, Garcia H. **Hipertension arterial mineralocorticoidea**. Revista Medica Clinica de las Condes. Revista Médica Clínica Las Condes, vol. 24 N°5, pag. 790-796, septiembre 2013.
2013. Vecchiola A, Lagos CF, Fuentes CA, Allende F, Campino C, Valdivia C, Tapia-Castillo A, Ogishima T, Mukai K, Owen G, Solari S, **Carvajal CA**, Fardella CE. **Different effects of progesterone and estradiol on chimeric and wild type aldosterone synthase in vitro**. Reprod Biol Endocrinol. 2013 Aug 13;11(1):76. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23938178.
2013. Baudrand R, Domínguez JM, Tabilo C, Figueroa D, Jimenez M, Eugenin C, **Carvajal C**, Moreno M. **The estimation of visceral adipose tissue with a body composition monitor predicts the metabolic syndrome**. J Hum Nutr Diet. 2013 Jul;26 Suppl 1:154-8.
2013. Campino C, Martínez-Aguayo A, Baudrand R, **Carvajal CA**, Aglony M, Garcia H, Padilla O, Kalergis AM, Fardella CE. **Age-related changes in 11 $\beta$ -hydroxysteroid**

**dehydrogenase type 2 activity in normotensive subjects.** Am J Hypertens. 2013 Apr;26(4):481-7.

- 2013.** Loureiro C, Campino C, Martínez-Aguayo A, Godoy I, Aglony M, Bancalari R, García H, **Carvajal CA**, Fardella C. **Positive association between aldosterone-renin ratio and carotid intima-media thickness in hypertensive children.** Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Mar;78(3):352-7.
- 2013.** Campino C, Quinteros H, Owen GI, **Carvajal CA**, Morales M, Olivieri O, Guidi G, Faccini G, Pasini F, Baudrand R, Padilla O, Valdivia C, Tichauer J, Lagos CF, Kalergis AM, Fardella CE. **11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 polymorphisms and activity in a Chilean essential hypertensive and normotensive cohort.** Am J Hypertens. 2012 May;25(5):597-603. doi: 10.1038/ajh.2011.263. Epub 2012 Jan 26. PubMed PMID: 22278213.
- 2012.** Martínez-Aguayo A, Aglony M, Bancalari R, Avalos C, Bolte L, García H, Loureiro C, **Carvajal C**, Campino C, Inostroza A, Fardella C. **Birth weight is inversely associated with blood pressure and serum aldosterone and cortisol levels in children.** Clin Endocrinol (Oxf). 2012 May;76(5):713-8.
- 2012.** **Carvajal CA**, Campino C, Martínez-Aguayo A, Tichauer JE, Bancalari R, Valdivia C, Trejo P, Aglony M, Baudrand R, Lagos CF, Mellado C, García H, Fardella CE. **A new presentation of the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene with low prevalence of primary aldosteronism and atypical gene segregation pattern.** Hypertension. 2012 Jan;59(1):85-91.
- 2011.** Aglony M, Martínez-Aguayo A, **Carvajal CA**, Campino C, García H, Bancalari R, Bolte L, Avalos C, Loureiro C, Trejo P, Brinkmann K, Giadrosich V, Mericq V, Rocha A, Avila A, Perez V, Inostroza A, Fardella CE. **Frequency of familial hyperaldosteronism type 1 in a hypertensive pediatric population: clinical and biochemical presentation.** Hypertension. 2011 Jun;57(6):1117-21. Epub 2011 Apr 18. PubMed PMID: 21502562.
- 2011.** Martínez-Aguayo A, Aglony M, Campino C, García H, Bancalari R, Bolte L, Avalos C, Loureiro C, **Carvajal CA**, Avila A, Perez V, Inostroza A, Fardella CE. **Aldosterone, plasma Renin activity, and aldosterone/renin ratio in a normotensive healthy pediatric population.** Hypertension. 2010 Sep;56(3):391-6. Epub 2010 Aug 9. PubMed PMID: 20696993.
- 2011.** **Carvajal CA**, Stehr CB, González PA, Riquelme EM, Montero T, Santos MJ, Kalergis AM, Fardella CE. **A de novo unequal cross-over mutation between CYP11B1 and CYP11B2 genes causes familial hyperaldosteronism type I.** J Endocrinol Invest. 2011 Feb;34(2):140-4. Epub 2010 Jul 13. PubMed PMID: 20634641.

## **5. Libros y patentes:**

**Solicitud de patente de invención PCT : 2015-00124 (3179285)**

16 de enero 2015

“Nuevos inhibidores de la enzima 11beta-hidroxisteroide dehidrogenasa tipo 1”

Capítulo: **Aspectos Genéticos en Endocrinología Ginecológica**

Libro de Endocrinología Ginecológica (Dr Eugenio Arteaga). Ed. Mediterráneo 2016