

Thesis Supervisors : Prof. Louise Deldicque (Belgium)
Prof. María Salomé Mariotti (Chile)



Germán Tapia Curimil, born on September 22, 1995, in Santiago (Chile). Holder of a bachelor's degree in kinesiology (2018) and a master's degree in health and sports sciences (2021) from Universidad Finis Terrae. He is the first author of the articles presented in this thesis.

This doctoral thesis delves into the pathophysiology of desminopathy, a genetic myopathy characterized by the disorganization of muscle architecture and progressive functional limitation. Through a translational approach, the research examines inflammatory signaling mediated by the TLR4 pathway, as well as alterations in mitochondrial dynamics and morphology, in both skeletal muscle tissue and peripheral blood mononuclear cells.

By integrating clinical characterization with experimental studies, this work explores the potential modulatory effect of natural compounds such as epicatechin and urolithin A. The findings suggest that the dysregulation of mitochondrial homeostasis and the systemic inflammatory response are relevant components of the disease phenotype. Furthermore, the data indicate that intervention with these metabolites could influence key proteins of the TLR4 pathway and the structural organization of the organelle, as observed in cellular models and case reports.

Taken together, this thesis provides evidence of novel cellular signaling mechanisms in desminopathy, contributing to the search for strategies aimed at a better understanding of the progression of this pathology.

Esta tesis doctoral profundiza en la fisiopatología de la desminopatía, una miopatía genética caracterizada por la desorganización de la arquitectura muscular y una progresiva limitación funcional. A través de un enfoque traslacional, la investigación examina la señalización inflamatoria mediada por la vía TLR4, así como las alteraciones en la dinámica y morfología mitocondrial, tanto en tejido muscular esquelético como en células mononucleares de sangre periférica.

Mediante la integración de la caracterización clínica con estudios experimentales, este trabajo explora el potencial efecto modulador de compuestos naturales como la epicatequina y la urolitina A. Los hallazgos sugieren que la desregulación de la homeostasis mitocondrial y la respuesta inflamatoria sistémica son componentes relevantes en el fenotipo de la enfermedad. Asimismo, los datos indican que la intervención con estos metabolitos podría influir en proteínas clave de la vía TLR4 y en la organización estructural del organelo, según lo observado en modelos celulares e informes de casos.

En conjunto, esta tesis aporta evidencia sobre nuevos mecanismos de señalización celular en la desminopatía, contribuyendo a la búsqueda de estrategias orientadas a una mejor comprensión de la progresión de esta patología.

2026

Germán Tapia-Curimil

TLR4 Signaling and Mitochondrial Homeostasis in Desminopathy

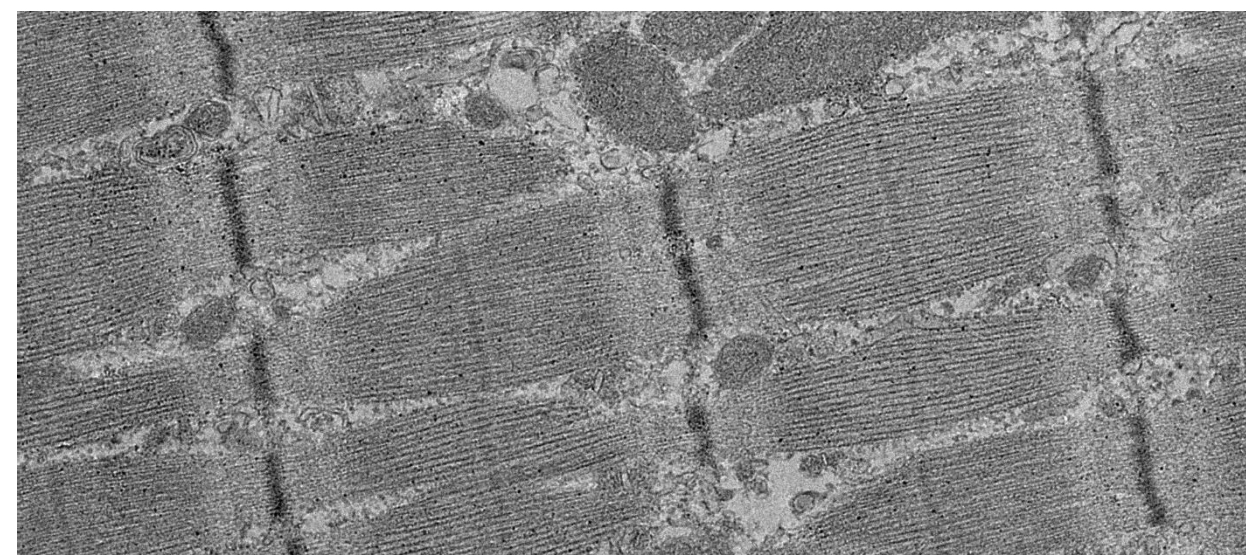
TLR4 Signaling and Mitochondrial Homeostasis in Desminopathy

Desminopathy-Associated TLR4 Dysregulation and Mitochondrial Alterations: Potential Effects of Natural Compounds in a Translational Model

Germán Tapia-Curimil

March 2026

Thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the Doctorate in Exercise Sciences



Defocus	Fov	Pixel size	HT	Spot	Mag	Exp	1 μ m
-53 μ m	7.079 μ m	3.456 nm	200 kV	5	8500 x	1 s	