



4047-9. ESFINGOSINA 1-FOSFATO INDUCE LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y LA OSTEOGÉNESIS E INCREMENTA LA ACTIVIDAD DE LA VÍA LPS/RECEPTOR TIPO TOLL4 EN CÉLULAS INTERSTICIALES DE VÁLVULA AÓRTICA

Isabel Fernández-Pisonero, Javier López, Ana I. Dueñas, Patricia Maeso, Saray Varona, Mariano Sánchez Crespo, José Alberto San Román Calvar y Carmen García-Rodríguez del Instituto de Biología y Genética Molecular (CSIC-UVA), Valladolid, Instituto de Ciencias del Corazón y Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

Resumen

Objetivos: Dado que la estenosis aórtica se caracteriza por la acumulación de lípidos y que el mediador lipídico esfingosina 1-fosfato (S1P) juega un papel relevante en la fisiopatología cardiovascular, se investigó el papel de S1P en la inducción de cambios pro-inflamatorios y pro-osteogénicos en células intersticiales de las válvulas aórtica (AVIC) y pulmonar (PVIC).

Métodos: Las células intersticiales se aislaron de 12 válvulas aórticas y pulmonares obtenidas de receptores de trasplante cardiaco sin enfermedad valvular, y de 12 válvulas aórticas de pacientes con estenosis aórtica degenerativa que fueron intervenidos quirúrgicamente. Las respuestas pro-inflamatorias y pro-osteogénicas se analizaron mediante ensayos de Western blot, ELISA, y calcificación *in vitro*. Se realizó un estudio comparativo entre células de válvulas aórtica y pulmonar, y entre válvulas aórticas estenóticas y controles. Para dilucidar los receptores de S1P implicados en el efecto se realizaron ensayos farmacológicos y de silenciamiento génico.

Resultados: S1P promueve el aumento de la expresión de IL-6, IL-8 y ciclooxigenasa (COX)-2 en AVICs. El tratamiento combinado con S1P y lipopolisacárido bacteriano (LPS), agonista del receptor inmune tipo Toll (TLR)-4, que induce fenotipos pro-inflamatorios y pro-osteogénicos en AVIC, produjo una inducción sinérgica de la expresión de COX-2 y de la producción de PGE2, y de la molécula de adhesión ICAM-1 en AVIC. Este efecto fue mayor en células de válvulas estenóticas que en las controles, y en células de válvulas aórticas que en PVIC aisladas de válvulas pulmonares, que raramente sufren estenosis, y se inhibió con antagonistas de receptores de S1P y por silenciamiento génico. En experimentos de calcificación *in vitro* se observó que S1P indujo la expresión del marcador de calcificación temprana fosfatasa alcalina (ALP) y que cooperó con LPS para aumentar la actividad ALP. Este efecto se inhibió parcialmente con antagonistas de varios receptores de S1P.

Conclusiones: S1P promueve cambios pro-inflamatorios y pro-osteogénicos en AVIC, y potencia el efecto de los agonistas de TLR4. Estos resultados sugieren nuevos mecanismos patogénicos de la estenosis aórtica, y plantean la posibilidad de nuevas vías para su tratamiento y/o prevención.