



## 5008-2. INFILTRACIÓN DE MACRÓFAGOS Y PRESENCIA DE VESÍCULAS EXTRACELULARES EN LA CALCIFICACIÓN DE LA VÁLVULA AÓRTICA: POSIBLE USO DE EXOSOMAS CIRCULANTES COMO BIOMARCADORES

Guillermo Solache Berrocal<sup>1</sup>, Ana María Barral Varela<sup>2</sup>, Javier Rodríguez Carrio<sup>3</sup>, Sheila Areces Rodríguez<sup>4</sup>, Aitana Vallina Álvarez<sup>5</sup>, María Daniela Corte Torres<sup>5</sup>, Alejandro Junco Vicente<sup>6</sup>, Antonio Adebá García<sup>4</sup>, Laura Díaz-Chirón Sánchez<sup>4</sup>, César Morís de la Tassa<sup>6</sup>, Ana María Suárez Díaz<sup>3</sup>, María Martín Fernández<sup>6</sup> e Isabel Rodríguez García<sup>1</sup>, del <sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias ISPA, Oviedo (Asturias), <sup>2</sup>Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, <sup>3</sup>Área de Inmunología, Universidad de Oviedo, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias ISPA, Oviedo (Asturias), <sup>4</sup>Área del Corazón, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Asturias), <sup>5</sup>Biobanco del Principado de Asturias, Hospital Universitario Central de Asturias, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias ISPA, Oviedo (Asturias) y <sup>6</sup>Área del corazón, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Asturias).

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La prevalencia de la estenosis aórtica por calcificación crece exponencialmente con el envejecimiento, pero no disponemos de métodos de diagnóstico temprano o estratificación de riesgo de padecerla. Como consecuencia, y junto con la falta de un tratamiento farmacológico efectivo, el paciente se ve abocado a una sustitución valvular. El depósito de calcio en los velos valvulares implica la infiltración de células del sistema inmune. En la calcificación aterosclerótica, de desarrollo similar, se ha descrito la participación de macrófagos a través de la producción de exosomas, vesículas extracelulares implicadas en comunicación intracelular, liberadas a la circulación. Su detección o cuantificación podrían servir como biomarcador.

**Métodos:** Se analizaron los velos valvulares aórticos de 57 pacientes con estenosis valvular o insuficiencia no degenerativa, sometidos a cirugía de reemplazo. Se cuantificó la extensión de los depósitos de calcio mediante microtomografía computarizada. Se hicieron tinciones e inmunohistoquímicas para analizar las proteínas BMP2, marcadora de fenotipo osteogénico; CD31, de células endoteliales; CD68, de macrófagos; y CD63 y Alix, de exosomas. Adicionalmente, se cuantificaron mediante citometría de flujo los exosomas circulantes presentes en el suero de pacientes con valvulopatía aórtica.

**Resultados:** Se observó un incremento en el volumen de los depósitos de calcio y densidad de hidroxipatita en los velos que presentaban un mayor grado de degeneración. En los velos calcificados, todas las proteínas estudiadas se detectaron en la proximidad de los depósitos: se observaron células positivas para BMP2 adyacentes a ellos, vasos neoformados alrededor de los cuales se apreciaban acúmulos de macrófagos, y colocalización con los marcadores de exosomas. El área ocupada por los macrófagos se correlacionó positivamente con el nivel de calcificación medido mediante microCT ( $r = 0,582$ ;  $p = 0,007$ ). Se observaron además diferencias significativas en la cantidad de exosomas presente en el suero de los pacientes según tuviesen o no depósitos de calcio en sus válvulas ( $6.119 \pm 3.948$  frente a  $1.700 \pm 143$ , respectivamente;  $p = 0,002$ ).

**Conclusiones:** Los macrófagos podrían estar dirigiendo el proceso de calcificación en la válvula aórtica a través de la producción de exosomas, que podrían utilizarse como biomarcadores si se confirma su origen

valvular.