



## 6035-302. PAPEL DE MIR-132 EN LA CALCIFICACIÓN DE LA CÉLULA INTERSTICIAL VALVULAR. IMPLICACIONES EN EL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE LA ESTENOSIS AÓRTICA CALCIFICADA

Eva Jover<sup>1</sup>, Amaya Fernández-Celis<sup>2</sup>, Domenico Bruno<sup>1</sup>, Daniel Baz-López<sup>1</sup>, Gianni Angelini<sup>1</sup>, Natalia López-Andrés<sup>2</sup> y Paolo Madeddu<sup>1</sup>, de la <sup>1</sup>Bristol Medical School Translational Health Sciences, Bristol Heart Institute, University of Bristol (Reino Unido) y <sup>2</sup>Investigación Cardiovascular Traslacional, Navarrabiomed, Complejo Hospitalario de Navarra CHN, Universidad Pública de Navarra UPNA, IdiSNA, Pamplona (Navarra)

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La estenosis aórtica calcificada (EAC) es la principal valvulopatía en el adulto (43%), es altamente prevalente y se asocia al envejecimiento. El tejido valvular se reemplaza por tejido óseo altamente calcificado, aunque su fisiopatología todavía no está bien definida. Los miARN son pequeños reguladores epigenéticos cuya unión, parcialmente complementaria, a diferentes regiones de los mARN, permite la regulación de genes implicados en procesos como la enfermedad cardiovascular. Nuestro objetivo fue estudiar el papel de miR-132 en la calcificación de la célula intersticial valvular (CIV).

**Métodos:** Se aislaron CIV de pacientes con EAC intervenidos de recambio valvular. Las CIV se sometieron a medio hiperfosfatémico (HP) (2,6 mM) como estímulo osteoinductor. Las tinciones Alizarin Red y von Kossa, y el método de la o-cresoftaleína, confirmaron la calcificación. Utilizamos qPCR para la valoración de miR y de marcadores de diferenciación osteoblástica. ELISA, *western blot* e inmunocitoquímica o histoquímica confirmaron los resultados de qPCR. Herramientas de predicción bioinformática identificaron dianas de miR-132 y ello se validó mediante ensayos luciferasa y ago/antagomiR. Desarrollamos un modelo *ex vivo* de calcificación valvular en válvulas aórticas de cerdo.

**Resultados:** HP indujo calcificación progresiva de las CIV asociada a la pérdida del marcador fenotípico de CIV (ACTA2) y la adquisición de fenotipo osteoblástico. Los valores de miR-132 se redujeron significativamente desde el día 4. Entre las potenciales dianas, se identificaron genes de la vía BMP/TGFb (ACVR1, BMP2, GDF5, SMAD1/5, SMAD7), metilasas/acetilasas (METTL25, MECP2, EP300, SIRT1) así como CALU, GLUT1, SOX6 y FOXO1 posteriormente confirmados. La suplementación de miR-132 en CIV calcificantes ejerció un efecto protector parcial. Estos resultados se validaron en el modelo de calcificación *ex vivo*, en cuyo caso la suplementación de miR-132 resultó en una menor expresión de Bmp2 y Bglap/Ocn, no así para Spp1, sugiriendo una ralentización del proceso de calcificación activa.

**Conclusiones:** La desregulación de miR-132 es fundamental durante los estadios iniciales de calcificación de las CIV. Su estudio y el de sus dianas permitirá conocer mejor la fisiopatología de la EAC e identificar nuevas dianas terapéuticas que mejoren el tratamiento individualizado de la EAC.