



5015-5. AXL CO-EXPRESA CON GENES DE REMODELADO HIPERTRÓFICO EN UN MODELO ANIMAL DE SOBRECARGA DE PRESIÓN

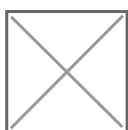
Montserrat Batlle Perales¹, Anna Alcarraz García², Sebastian Sarvari Sarvari³, Gemma Sangüesa Puigventós², Aline Meza Ramos², Helena Cristóbal Valero⁴, Nadia Castillo Machado², Pablo García de Frutos⁴, Marta Sitges Carreño³, Lluís Mont Gibrau³ y Eduard Guasch Casany², del ¹DIBAPS, Barcelona, ²IDIBAPS, Barcelona, ³Institut Clínic Cardiovascular, Hospital Clínic, Barcelona y ⁴Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona, IIBB-CSIC, Barcelona.

Resumen

Introducción y objetivos: AXL es un receptor tirosina quinasa que se ha relacionado con problemas renales y vasculares. Pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC-FER) tienen niveles circulantes de AXL en suero más elevados que en controles. El objetivo de este proyecto fue analizar la expresión de Axl durante la progresión de la IC.

Métodos: Se realizó constricción de aorta torácica (TAC) en ratas macho Wistar (n = 25) con diferentes niveles de constricción. Los controles se sometieron a la misma cirugía sin constricción aórtica (n = 12). Se obtuvieron datos ecocardiográficos a las 4-8 semanas después de la cirugía. Se analizó el depósito de colágeno en el ápex mediante tinción de rojo sirio. Se cuantificaron los niveles de ARNm de Axl en ventrículo izquierdo (VI) y la expresión de factores hipertróficos (R384 *cardiac hypertrophy plate*, Bio-Rad) mediante PCR a tiempo real. Para identificar genes co-expresados se realizó un análisis de componentes principales. La localización de AXL en los ventrículos y los niveles de AXL soluble (sAXL) en plasma se analizaron mediante inmunohistoquímica y ELISA respectivamente.

Resultados: Las ratas que fueron sometidas a TAC se clasificaron entre ratas con hipertrofia del VI (HVI) y ratas con insuficiencia cardiaca (IC) según parámetros ecocardiográficos, modelando los cambios cardiacos sucesivos después de la sobrecarga de presión. El depósito de colágeno solo se hallaba incrementada en el grupo de IC. Los niveles de ARNm de Axl en VI eran más elevados en ratas HVI y ratas IC que en ratas control. Un análisis exhaustivo de la expresión de factores hipertróficos indicó que la constricción aórtica inducía la activación de cascadas como la de IGF1 y dependiente de diferentes GPCRs. El análisis de componentes principales, indicó que la expresión de Axl correlacionaba con factores de hipertrofia tales como endotelina-1, Tlr4, Cxcr4 e Igf1 (figura). AXL se expresa en miocitos y otros tipos celulares. Los niveles circulantes de sAXL en plasma estaban incrementados en el grupo HVI comparado con los grupos IC y control.



Correlación de la expresión de Axl con mediadores hipertróficos.

Conclusiones: El patrón de expresión de Axl sugiere que tiene un papel en la progresión temprana del remodelado del VI en IC. Estos datos sugieren un origen cardiaco de los niveles elevados de sAXL detectados en pacientes con IC.