



5022-5. DESEQUILIBRIO DE SEÑALIZACIÓN BMP7 FRENTE A TGF β EN EL REMODELADO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO POR SOBRECARGA DE PRESIÓN. ESTUDIO TRASLACIONAL

J. Francisco Nistal Herrera¹, David Merino García², Ana V. Villar Ramos³, Raquel García López³, Mónica Tramullas Farnández³, Luis Ruiz Guerrero⁴, Catalina Ribas Núñez⁵ y María A. Hurlé González³ del ¹IDIVAL, Hospital Valdecilla, Facultad de Medicina, Santander (Cantabria), ²IDIVAL, Santander (Cantabria), ³IDIVAL, Facultad de Medicina, Santander (Cantabria), ⁴IDIVAL, Hospital Valdecilla, Santander (Cantabria) y ⁵Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: Las citocinas de la familia TGF β están implicadas en la fibrosis tisular patológica: la TGF β promueve fibrosis mientras que la BMP7 es antifibrótica. Postulamos que el remodelado patológico del ventrículo izquierdo (VI) bajo sobrecarga de presión se asocia a un desequilibrio entre las señales mediadas por dichas citocinas.

Métodos: Se estudiaron pacientes con estenosis aórtica (EA) (n = 45) y controles quirúrgicos (n = 30), y ratones sometidos a constricción del arco aórtico (CAT) (n = 24) durante 4 semanas. Se analizaron muestras de miocardio VI mediante qPCR, histología y *western blot*. Se realizaron estudios en cultivos celulares de fibroblastos NIH-3T3 y cardiomiocitos primarios de rata.

Resultados: Tanto en pacientes con EA como en ratones-CAT, la sobrecarga de presión asoció una reducción de la expresión miocárdica de la BMP7 y de sus efectores Smad1/5/8 y un incremento de la ratio TGF β /BMP7. La expresión miocárdica de la BMP7 se correlacionó inversamente con la de genes de remodelado (colágenos, fibronectina, α -MHC), con el grado de hipertrofia desarrollada y con la disfunción diastólica, mientras que se correlacionó directamente con la función sistólica (FEVI y MAPSE). El análisis de regresión lineal múltiple puso en evidencia a la BMP7 y la TGF β como predictores negativo y positivo, respectivamente, de hipertrofia del VI (pacientes-EA: R² = 0,45***; ratones-CAT: R² = 0,53***). La BMP7 antagonizó el programa hipertrófico de la TGF β en cultivos primarios de cardiomiocitos. En ratones-CAT, el tratamiento con la BMP7 recombinante atenuó el remodelado estructural (hipertrofia y fibrosis) y redujo el grado de disfunción sistólica y diastólica. En ratones con remodelado del VI ya instaurado, la BMP7 detuvo la progresión del daño estructural y de la disfunción. Los ensayos de actividad luciferasa (gen reportero) en células NIH-3T3 indicaron que la BMP7 promueve la transcripción de Smad7, Smad inhibidora de la señalización mediada por la TGF β . En consonancia, Smad7 se vio reducida en el VI sometido a sobrecarga de presión de forma directamente proporcional a la disminución de la BMP7.

Conclusiones: El desequilibrio entre las señales celulares mediadas por la BMP7 y la TGF β juega un papel relevante en el remodelado miocárdico inducido por sobrecarga de presión en pacientes y en ratones. Sugerimos que la BMP7 neutraliza los efectos profibrogénico e hipertrofiante de la TGF β a través de la activación transcripcional de Smad7.