



## 4018-4. EFECTO DE LOS TRITERPENOS NATURALES, ERITRODIOL Y UVAOL, SOBRE LA PROLIFERACIÓN INDUCIDA POR ANGIOTENSINA II EN FIBROBLASTOS CARDIACOS ADULTOS

Rubén Martín Montaña, María Miana Ortega, Ernesto Martínez Martínez, Raquel Jurado López, Mercedes Arnés Fernández, José Alberto San Román Calvar, Victoria Cachofeiro, M. Luisa Nieto Callejo, Instituto de Biología y Genética Molecular, Consejo Superior de Investigaciones Científicas de la Universidad de Valladolid, Valladolid, Facultad de Medicina y Departamento de Fisiología de la Universidad Complutense, Madrid y ICICOR, Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

### Resumen

**Antecedentes:** El eritrodiol y el uvaol son triterpenos ampliamente distribuidos en el reino vegetal que exhiben una gran variedad de acciones beneficiosas para la salud: antiinflamatoria, antihipertensiva y antiproliferativa, entre otras. La angiotensina II (Ang II) participa en el remodelado cardiaco a través de sus efectos profibróticos y a la estimulación del crecimiento de los fibroblastos cardiacos.

**Objetivos:** Valorar el efecto de ambos triterpenos sobre la proliferación y supervivencia de cardiofibroblastos así como los posibles mecanismos implicados.

**Resultados:** La Ang II produjo un aumento ( $p < 0,05$ ) en la proliferación de cardiofibroblastos adultos de rata obteniéndose una respuesta máxima a una concentración de  $1 \mu\text{M}$ . La presencia de los triterpenos redujo el efecto proliferativo inducido por Ang II de manera dosis dependiente y activó el programa de muerte celular por apoptosis. El eritrodiol y el uvaol, tanto en presencia como en ausencia de Ang II, a dosis de 25-50  $\mu\text{M}$  indujeron la aparición de núcleos fragmentados y un aumento en los niveles de anexina V unida. La presencia del inhibidor de JNK, SP600125, así como el de PPAR $\gamma$ , GW-9662, bloquearon la apoptosis activada por los triterpenos, recuperándose el fenotipo proliferativo inducido por la Ang II. Además, la Ang II estimuló la fosforilación de las proteínas ERK con un máximo entre los 15-30 min., efecto que se redujo tanto en presencia de eritrodiol como de uvaol. Sin embargo la supervivencia celular parece ser independiente de esta vía, ya que el inhibidor de MEK, PD 98059, aunque sí redujo ( $p < 0,05$ ) la respuesta proliferativa de la Ang II, no activo procesos de muerte.

**Conclusiones:** Los triterpenos, eritrodiol y uvaol tienen efecto sobre la proliferación de los cardiofibroblastos inducida por Ang II. La proliferación parece ser dependiente de la activación de la vía Ras/ERK, y su disminución se correlaciona con la puesta en marcha, por los triterpenos, de procesos de apoptosis que son dependientes de JNK y PPAR $\gamma$ .