



5005-6. LA GALECTINA 3 SECRETADA POR LOS CARDIOMIOCITOS BAJO ESTRÉS BIOMECÁNICO ACTIVA A MIOFIBROBLASTOS

Juan Sánchez Serna¹, Domingo Pascual-Figal¹, María Teresa Pérez-Martínez², Ángela Filiu², Yassine Sassi³, Roger Hajjar³, María del Carmen Asensio-López² y Antonio Manuel Lax Pérez² del ¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia), ²Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca), Murcia, y ³Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York (Estados Unidos).

Resumen

Introducción y objetivos: Aunque resultados previos de nuestro grupo han establecido la implicación de la ruta de señalización AMPK/mitoNox/PKC β /Galectina-3 (Gal-3) en el efecto antifibrótico de la metformina (MET) en cardiomiocitos, la interrelación entre estos y los miofibroblastos, no está caracterizada. En este estudio hemos evaluado la comunicación intercelular entre los cardiomiocitos y los miofibroblastos bajo estrés biomecánico.

Métodos: Se estableció un modelo experimental de estrés biomecánico (cardiomiocitos y fibroblastos obtenidos de ratones C57BL6J, sistema de Langendorff), y cocultivo para caracterizar el mecanismo molecular implicado en la señalización intercelular. La implicación de la AMPK se determinó mediante la generación de modelos knockdown mientras que la NADPH oxidasa 4 (mitoNox) y de la PKC β fueron evaluadas usando los inhibidores GKT137831 o Chelitrina, respectivamente. Los niveles de ARNm y la expresión de proteínas de diferentes marcadores se midieron por RT-PCR y Western blot, respectivamente.

Resultados: Cardiomiocitos adultos bajo estrés biomecánico secretan altos niveles de Gal-3 (p 0,001). El pretratamiento de los cardiomiocitos con MET, previno este efecto (p 0,001) y el silenciamiento de AMPK β 1, AMPK β 2 o AMPK β 1 + AMPK β 2, bloqueó el efecto protector de MET (p 0,001). El tratamiento de los cardiomiocitos con los inhibidores específicos, GKT137831 o Chelitrina disminuyeron los niveles de Gal-3 en el medio de cultivo (p 0,001). El uso del medio condicionado procedente de los cardiomiocitos sobre fibroblastos cardiacos, indujo un incremento en los niveles de ARNm para Col 1A1, Col3A1 y el marcador de activación de fibroblastos FAP1 (p 0,001, en todos los casos). El pretratamiento con MET en los cardiomiocitos previno este efecto (p 0,001), mientras que el silenciamiento con AMPK β 1 o AMPK β 2, en los cardiomiocitos, bloqueó el efecto protector de la MET (p 0,001, en todos los casos) sobre los fibroblastos. Los tratamientos con GKT137831 y Chelitrina produjeron efectos similares a la MET (barras blancas) (p 0,001).

Conclusiones: Nuestros datos sugieren que la Gal-3 liberada por los cardiomiocitos bajo estrés biomecánico activa a los fibroblastos.