Rev Esp Cardiol. 2018;71(Supl 1): 1191

Revista Española de Cardiología

# 6039-538. LA DEFICIENCIA EXTREMA DE CONEXINA 43 EN RATÓN SE ASOCIA, EN CONDICIONES BASALES, CON SOBREEXPRESIÓN DE ARNM CODIFICANTES PARA PROTEÍNAS INVOLUCRADAS EN LA CICATRIZACIÓN CARDIACA

Laura Valls-Lacalle[1], Corall Negre-Pujol[1], Antoni Valera-Cañellas[1], Saray Varona[2], José Martínez-González[2], Cristina Rodríguez[3], David García-Dorado[1] y Antonio Rodríguez-Sinovas[1], del [1]Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d&#39Hebron, Barcelona, [2]Institut d&#39Investigacions Biomèdiques de Barcelona, IIBB-CSICm Barcelona y [3]Instituto Catalán de Ciencias Cardiovasculares, IB-Sant Pau, Barcelona.

## Resumen

**Introducción y objetivos:** La conexina 43 (Cx43) participa en la deposición de colágeno en diferentes tejidos, incluyendo piel y cornea. Sin embargo, los datos existentes a nivel cardiaco son contradictorios. En este estudio analizamos los efectos de una reducción extrema en la expresión de Cx43 tras tratamiento con 4-hidroxitamoxifeno (4OHT) en ratones Cx43Cre-ER(T)/fl sobre los niveles de ARNm codificantes para proteínas involucradas en (a) la síntesis de colágeno (TGF?1, prolil 4-hydroxilasa ?1 (P4HA1) y colágeno I (col1A1)), (b) en su maduración (lisil oxidasa (LOX)) y (c) en su degradación (MMP2, MMP9, TIMP1 y TIMP2), en condiciones basales.

**Métodos:** Se trató a 33 ratones Cx43Cre-ER(T)/fl (50% del contenido normal de Cx43), y sus controles (Cx43fl/fl, 100%) con aceite o 4OHT (3 mg/día, 5 días), para reducir de forma marcada los niveles de Cx43 ( 5%) (n = 8-9/grupo). A los 14 días de la inducción se obtuvieron muestras cardiacas para análisis de los niveles de ARNm por RT-PCR, de la actividad metaloproteinasa mediante zimografía, y de la deposición de colágeno mediante tinción con Picrosirius Red.

**Resultados:** Los animales Cx43Cre-ER(T)/fl tratados con 4OHT, carentes de Cx43, mostraron un aumento significativo en los niveles de ARNm codificantes para varios marcadores asociados con la síntesis y maduración del colágeno respecto al grupo control (ratones Cx43fl/fl tratados con aceite, considerado como el 100%): col1A1 (894,91 ± 248,54%, p 0,05), LOX (1306,14 ± 499,82%. p 0,05) y TGF?1 (241,00 ± 28,30%, p 0,05). La expresión de ARNm para MMP2 y 9 no se modificó en los animales deficientes para Cx43, que sí mostraron un aumento en el de TIMP1 (6.651,80 ± 1.694,46%, p 0,05). Sin embargo, el contenido tisular de colágeno osciló siempre entre un 2-3%, sin cambios en los ratones deficientes para Cx43. La zimografía demostró un incremento en la actividad de MMP9 en los animales deficientes para Cx43 (232,14 ± 67,41%, p 0,05).

**Conclusiones:** La deficiencia de Cx43 se asocia, en condiciones basales, con cambios marcados en el perfil de ARNm codificantes para proteínas involucradas en la síntesis de colágeno. Este hecho, sin embargo, no se traduce en una mayor deposición cardiaca de colágeno, probablemente debido a la mayor actividad de la MMP9. Son necesarios nuevos estudios para averiguar si la deficiencia de Cx43 altera la cicatrización cardiaca tras una situación de estrés.