



4009-6. LA CALUMENINA PRESENTA UN DOBLE PAPEL EN ETAPAS TEMPRANAS Y TARDÍAS DE LA CALCIFICACIÓN ARTERIAL

Eva Jover García¹, Francisco Marín¹, José Antonio Hurtado¹, Cristina Rodríguez², José Martínez-González², Rocío González-Conejero³, Mariano Valdés¹ y Diana Hernández Romero⁴ del ¹Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia), ²Instituto de Investigación Cardiovascular, CSIC/ICCC, Barcelona, ³Centro Regional de Hemodonación, Murcia y ⁴Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia).

Resumen

Introducción: La carboxilación de la proteína Gla de la matriz (PGM) y osteocalcina (OCN) parece mediar la calcificación arterial. Gla-PGM inhibe la calcificación dependiente de BMP2. Calumenina inhibe la gamma-carboxilación y se ha encontrado en tejidos calcificados. Un polimorfismo en la región 3'UTR CALU (rs1043550), se ha relacionado con el grado de calcificación en pacientes con síndrome coronario agudo. Exploramos la funcionalidad del polimorfismo, su relevancia clínica y el patrón de expresión de la calumenina en modelos de calcificación celular vascular incluyendo células endoteliales (HUVEC) y células de músculo liso vasculares (CMLV).

Métodos: Evaluamos la funcionalidad de rs1043550 en 3'UTR CALU mediante ensayo de luciferasa en HUVEC y CMLV. Estudiamos el patrón de expresión de calumenina durante la transdiferenciación de HUVEC y CMLV en células osteoblásticas. Incluimos 139 pacientes ambulatorios estables sometidos a TC cardiaco para la evaluación del score de calcio y evaluar el impacto clínico del polimorfismo rs1043550.

Resultados: Rs1043550 reduce un 30% la estabilidad del mRNA de CALU tanto en HUVEC ($51,93 \pm 9,43$ vs $35,90 \pm 4,84$ RLU, $p = 0,031$) como CMLV ($896,76 \pm 88,91$ vs $609,05 \pm 46,77$, $p = 0,001$). El modelo celular de CMLV muestra sobreexpresión de calumenina al tercer día de osteoinducción ($1,17 \pm 0,17$ vs $0,51 \pm 0,08$, $p = 0,038$) cuando el calcio aumenta respecto al control ($5,59 \pm 0,26$ vs $0,42 \pm 0,03$, $p = 0,001$). Posteriormente la expresión disminuye, como ocurre en HUVEC coincidiendo con un aumento de expresión de B-catenina y los marcadores de fenotipo osteoblástico. Mediante ensayo de ICC en monocapas celulares encontramos mayor tinción celular para calumenina en HUVEC y CMLV calcificantes a día 3 disminuyendo con el tiempo. En contraste, la tinción fue mayor en matriz extracelular mineralizada durante todo el proceso de mineralización. Cuando investigamos el polimorfismo rs1043550 en pacientes encontramos que la presencia del alelo CALU g se asoció con valores bajos de calcio (debajo del cuarto cuartil) tras ajustar por variables clínicas (OR: 6,19, IC95%: 1,07-35,85; $p = 0,042$).

Conclusiones: Calumenina ejerce un doble efecto directo e indirecto en la calcificación arterial en función del estado evolutivo del proceso de calcificación, lo que podría explicar el papel del polimorfismo rs1043550 en calcificación coronaria de pacientes valorada por TC coronario.