



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

J. Francisco Nistal Herrera<sup>1</sup>, David Merino García<sup>2</sup>, Ana V. Villar Ramos<sup>3</sup>, Raquel García López<sup>3</sup>, Mónica Tramullas Farnández<sup>3</sup>, Luis Ruiz Guerrero<sup>4</sup>, Catalina Ribas Núñez<sup>5</sup> y María A. Hurlé González<sup>3</sup> del <sup>1</sup>IDIVAL, Hospital Valdecilla, Facultad de Medicina, Santander (Cantabria), <sup>2</sup>IDIVAL, Santander (Cantabria), <sup>3</sup>IDIVAL, Facultad de Medicina, Santander (Cantabria), <sup>4</sup>IDIVAL, Hospital Valdecilla, Santander (Cantabria) y <sup>5</sup>Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Madrid.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Las citocinas de la familia TGF $\beta$  están implicadas en la fibrosis tisular patológica: la TGF $\beta$  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 $\beta$ /BMP7. La expresión miocárdica de la BMP7 se correlacionó inversamente con la de genes de remodelado (colágenos, fibronectina,  $\alpha$ -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 $\beta$  como predictores negativo y positivo, respectivamente, de hipertrofia del VI (pacientes-EA: R<sup>2</sup> = 0,45\*\*\*; ratones-CAT: R<sup>2</sup> = 0,53\*\*\*). La BMP7 antagonizó el programa hipertrófico de la TGF $\beta$  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 $\beta$ . 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 $\beta$  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 $\beta$  a través de la activación transcripcional de Smad7.