



## 4001-5. LA ACTIVACIÓN DE LA VÍA CANÓNICA WNT REDUCE EL TAMAÑO DEL INFARTO

Maria Borrell-Pagés, Gemma Vilahur, July Carolina Romero, Laura Casaní y Lina Badimón del Cardiovascular Research Center, CSIC-ICCC, IIB Sant Pau, Barcelona.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** El LRP5 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5) es un receptor de la vía canónica Wnt que participa en distintas funciones celulares incluyendo la regeneración de tejidos y el metabolismo lipídico. Sin embargo, se desconoce el rol del LRP5 en el corazón. El objetivo de este estudio es investigar si el LRP5 y la vía canónica Wnt participan en la regeneración cardíaca posinfarto agudo de miocardio (IAM).

**Métodos:** Se indujeron IAM en ratones Wt-Lrp5<sup>+/+</sup> y Lrp5<sup>-/-</sup> mediante ligadura de la arteria coronaria. Se analizó el tamaño del infarto y la expresión del LRP5 y proteínas de la vía canónica Wnt. Para evidenciar los mecanismos operativos en el IAM se investigaron tanto el LRP5 como sus diferentes vías metabólicas en cultivos celulares de células del nicho cardíaco (cardiomiocitos, miofibroblastos y células endoteliales).

**Resultados:** Los ratones sin LRP5 (Lrp5<sup>-/-</sup>) presentaron mayor tamaño de infarto que los ratones con LRP5 (20,8 frente a 9,9 unidades arbitrarias p 0,5) indicando que LRP5 protege contra la lesión miocárdica por isquemia. Además la administración de un inhibidor de GSK3, que activa la vía canónica Wnt downstream del LRP5, anuló el defecto de los ratones Lrp5<sup>-/-</sup> reduciendo el tamaño del infarto e indicando que la activación de la vía canónica Wnt tiene un rol protector en el miocardio. Condiciones de hipoxia en cultivos de cardiomiocitos y en células endoteliales incrementaron la expresión del LRP5 indicando que el rol protector del LRP5 está regulado en ambos tipos celulares. La sobreexpresión del LRP5 en cardiomiocitos en cultivo demostró que la activación de la vía canónica Wnt se produce esencialmente en células cargadas de lípidos y que la inhibición del LRP5 bloquea la vía.

**Conclusiones:** Nuestros resultados en ratones Lrp5<sup>-/-</sup> y en cardiomiocitos demuestran que la modulación del LRP5 y de la vía canónica Wnt es un mecanismo de defensa y de supervivencia iniciado para proteger al miocardio isquémico y para restaurar la viabilidad celular. Intervenciones terapéuticas que tengan como diana al LRP5 podrían reducir el tamaño del infarto y el grado de lesión del miocardio post-IAM.