



5023-5. LA ESTIMULACIÓN DE RECEPTORES BETA3-ADRENÉRGICOS REDUCE LA PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS DE MÚSCULO LISO DE ARTERIA PULMONAR EN HIPERTENSIÓN PULMONAR CRÓNICA

Federico Sierra¹, David Sanz-Rosa¹, Evelyn Santiago², Inés García-Lunar¹, Daniel Pereda², Valentín Fuster¹, Borja Ibañez¹ y Ana García-Álvarez¹ del ¹Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid y ²Hospital Clínic, Barcelona.

Resumen

Objetivos: Evaluar el efecto de la estimulación B3 sobre la proliferación de células de músculo liso de arteria pulmonar (CMLAP) en HP experimental.

Métodos: Se realizaron 2 experimentos diferentes: 1) Ocho cerdos con HP crónica inducida mediante banding de la vena pulmonar inferior fueron aleatorizados a recibir tratamiento oral con un agonista B3 (mirabegrón 100 mg/día) o placebo durante 14 días seguido de eutanasia. La expresión de P27 (western blot) y Ki67 (inmunohistoquímica) fue comparada con el fin de determinar diferencias en la proliferación celular de arterias pulmonares en el parénquima pulmonar; 2) El efecto inhibitorio de la estimulación B3 (BRL37344) y LNAME concomitante en la proliferación de CMLAP inducida por hipoxia fue evaluado *in vitro*.

Resultados: Al final del tratamiento las RVP fueron significativamente menores en los cerdos con HP crónica tratados con mirabegrón. Se observó un incremento significativo de los niveles de proteína p27 en el parénquima pulmonar de cerdos con HP crónica tratados con mirabegrón (fig. A) mientras que la densidad de células Ki67-positivas en las arterias pulmonares fue menor [3,5 (2,4) frente a 2,2 (2,6) células/arteria/ $\mu\text{m} \times 10^2$, $p < 0,01$]. La proliferación de CMSAP inducida por hipoxia fue inhibida por BRL37344, pero este efecto desapareció cuando se administró de forma simultánea LNAME (fig. B).



Agonistas B3 y proliferación celular de arteria pulmonar.

Conclusiones: La estimulación B3 induce la inhibición óxido nítrico-dependiente de la proliferación de las CMLAP, mecanismo que podría estar implicado en la reducción de las RVP observada tras el tratamiento con agonistas de B3 en HP crónica experimental.