



## 5002-12. PAPEL DE LA ALDOSTERONA Y LA CARDIOTROFINA-1 EN EL DESARROLLO DEL PROLAPSO VALVULAR MITRAL

Amaia García de la Peña Urtasun, Jaime Ibarrola Ulzurrun, Vanessa Arrieta Paniagua, Rafael Sádaba Sagredo, Virginia Álvarez Asiain, Adela María Navarro Echeverría, Amaya Fernández de Celis, Alicia Gaínza Calleja, Lara Matilla Cuenca, Alba Sádaba Cipriain, Carolina Tiraplegui Garjón y Natalia López Andrés, de Cardiología Traslacional, Navarrabiomed, Pamplona (Navarra).

### Resumen

**Introducción y objetivos:** El prolapso valvular mitral (PVM) histológicamente se caracteriza por cambios fibromixomatosos con acumulación excesiva de proteoglicanos (PG) en la matriz extracelular, aunque los mecanismos moleculares y celulares implicados son desconocidos. La aldosterona y la cardiotrofina-1 (CT-1) se asocian con el desarrollo de fibrosis miocárdica pero su papel en la valvulopatía mitral es desconocido. En el presente trabajo investigamos el efecto de la aldosterona en células intersticiales valvulares (CIV) y en células endoteliales valvulares (CEV) extraídas de pacientes con PVM, así como los mecanismos moleculares implicados.

**Métodos:** Se incluyeron 100 pacientes a los que se les realizó recambio valvular mitral por insuficiencia mitral grave por PVM. Se recogió suero y del tejido valvular resecado se extrajeron CIV y CEV. Las células fueron tratadas con aldosterona (10-10-10-8M)  $\pm$  espironolactona (10-6M). La expresión de PG, de marcadores de la activación de CI frente a y de marcadores de la transición endotelio-mesénquima se midió por RT-PCR, *western blot* y ELISA. Se realizó un *array* de citocinas del sobrenadante de los cultivos celulares.

**Resultados:** El tratamiento con aldosterona en CIV aumentó la expresión de marcadores de activación y la síntesis de PG. En CEV, Aldo indujo la transición endotelio-mesénquima así como la síntesis de PG. Estos efectos fueron bloqueados por espironolactona. Se encontró una correlación positiva entre los niveles circulantes de aldosterona y a expresión valvular de PG. En el *array* de citocinas, CT-1 fue la más incrementada por el tratamiento con aldosterona. Se realizó la inactivación genética para CT-1 y se trataron dichas células con aldosterona. Se observó que las CIV silenciadas para CT-1 eran resistentes a la activación y la síntesis de PG mediada por aldosterona. Sin embargo en las CEV silenciadas para CT-1 persistía la inducción de la transición endotelio-mesénquima y el aumento de la síntesis de PG mediada por aldosterona.

**Conclusiones:** Nuestros datos demuestran que la aldosterona induce la activación de las células valvulares intersticiales y endoteliales de pacientes con PVM e incrementa la síntesis de PG, y además estos efectos fueron bloqueados por espironolactona. La activación de las CIV está mediada por CT-1. Nuestro estudio sugiere que la aldosterona juega un papel en la degeneración mixomatosa de la válvula mitral, por lo que podría convertirse en una nueva diana terapéutica.