



## 5015-8. REMODELADO CARDIACO EXACERBADO EN RESPUESTA A SOBRECARGA DE PRESIÓN EN TGNR4A3: NUEVO MODELO PARA LA VALIDACIÓN PRECLÍNICA DE TRATAMIENTOS CONTRA LA HIPERTROFIA VENTRICULAR

Laia Cañes Esteve<sup>1</sup>, Ingrid Martí-Pàmies<sup>1</sup>, Carme Ballester<sup>2</sup>, Adela Herraiz-Martínez<sup>2</sup>, Judith Alonso<sup>1</sup>, María Galán<sup>3</sup>, Pedro Muniesa<sup>4</sup>, Jesús Osada<sup>4</sup>, Leif Hove-Madsen<sup>1</sup>, Cristina Rodríguez<sup>3</sup> y José Martínez-González<sup>1</sup>, del <sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona IIBB-CSIC, CIBERCV, IIB-Sant Pau, Barcelona, <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona IIBB-CSIC, IIB-Sant Pau, Barcelona, <sup>3</sup>Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-Programa ICCV, IIB-Sant Pau, CIBERCV, Barcelona y <sup>4</sup>Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza, CIBEROBN, Zaragoza.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La hipertrofia cardiaca (HC) aumenta el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca. Nuestro objetivo ha sido analizar el impacto de la sobreexpresión del receptor nuclear NR4A3 en la HC y la utilidad de este nuevo modelo animal en la validación preclínica de potenciales tratamientos.

**Métodos:** Se ha generado un ratón transgénico en el que se dirige la expresión de NR4A3 humano preferentemente al miocardio (TgNR4A3). Se obtuvieron cardiomiocitos (CM) y cardiofibroblastos (CF) de ratones TgNR4A3 y controles (WT) para realizar estudios funcionales (*calcium imaging* en CM; migración y actividad sintética en CF). Se analizó la predisposición de los animales transgénicos a desarrollar HC espontánea asociada al envejecimiento y en respuesta a la infusión de angiotensina II (Ang-II; 1000 ng/kg/min 28 d). Se monitorizó la presión arterial y la función cardiaca (ecocardiografía; VEVO 2100). Se analizaron los niveles de marcadores de HC y fibrosis mediante PCR, immunoblot e inmunohistoquímica. Se analizó la HC (peso del corazón/peso corporal [o longitud de la tibia]), y en cortes histológicos, el área de los CM (WGA) y la fibrosis (Picro-sirius Red). Un subgrupo de animales se trató con el bloqueador  $\beta$  carvedilol (10 mg/kg/día) y se analizó su efecto sobre la HC y la fibrosis.

**Resultados:** Los CM TgNR4A3 tenían mayor tamaño y más tendencia a liberar calcio espontáneamente (*calcium sparks*) que los WT. Los CF TgNR4A3 exhibían mayor actividad migratoria, mayor expresión de marcadores de transición fenotípica a miofibroblastos ( $\alpha$ -actina y transglutelinina) y depositaban más colágeno que los WT. Los animales TgNR4A3 mostraron mayor predisposición a desarrollar HC asociada al envejecimiento y en respuesta a la Ang-II que los WT. Se observaron diferencias significativas entre TgNR4A3 y WT en parámetros como la fracción de eyección, la masa del ventrículo izquierdo (VI) y el grosor de la pared posterior del VI. Los ratones TgNR4A3 presentan mayor área de los CM y más fibrosis que los WT. El carvedilol atenuó la HC de los ratones TgNR4A3 infundidos con Ang-II, lo que se asoció a una reducción del área de los CM y menor fibrosis.

**Conclusiones:** NR4A3 contribuye a la hipertrofia cardiaca espontánea (asociada a la edad) e inducida por sobrecarga de presión. TgNR4A3 es un nuevo modelo animal útil para ensayos preclínicos de moléculas con potencial terapéutico frente a la HC exacerbada.