



6031-395. LAS NADPH OXIDASAS SE ASOCIAN CON LA FIBROSIS MIOCÁRDICA EN UN MODELO DE CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA

María de Ujué Moreno Zulategui, Gorka San José Enériz, Begoña López Salazar, Arantxa González Miqueo, Ana Fortuño Gil y Javier Díez Martínez del Centro de Investigación Médica Aplicada, Universidad de Navarra, Pamplona/Iruña.

Resumen

Introducción y objetivos: La fibrosis miocárdica tiene un impacto negativo sobre la función cardíaca y el pronóstico en la insuficiencia cardíaca. El conocimiento de los mecanismos que regulan la cantidad y la calidad (grado de entrecruzamiento, GrE) del colágeno es esencial en el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y terapias específicas y eficaces. Estudios en el modelo de cardiopatía hipertensiva de la rata espontáneamente hipertensa (SHR) muestran un aumento en la vía de síntesis del colágeno que lleva a un aumento en la formación de fibras y un mayor GrE. El estrés oxidativo contribuye a la fibrosis miocárdica. Las formas Nox2 y Nox4 de la enzima pro-oxidante NADPH oxidasa están aumentadas en el miocardio de este modelo, en parte debido al agonista pro-fibrótico TGF-beta. Se desconoce si Nox2 o Nox4 median los cambios en la cantidad y la calidad del colágeno.

Métodos: En muestras de miocardio de ratas control Wistar-Kyoto (n = 9) e hipertensas SHR (n = 9), se determinaron por técnicas histológicas y moleculares la fracción de volumen de colágeno (FVC), el GrE y los niveles de colágeno, las enzimas que lo procesan (el potenciador de la peptidasa carboxi terminal del procolágeno o PCPE y la lisil oxidasa o LOX), Nox2 y Nox4. En estudios *in vitro* en fibroblastos cardíacos humanos adultos se determinó la expresión de procolágeno tipo I, PCPE, LOX, Nox2 y Nox4 en respuesta a TGF-beta, en situación basal y tras la inhibición de Nox4 por silenciamiento. **Resultados:** En miocardio de rata, los niveles de Nox2 correlacionaban con la FVC (r = 0,601; p = 0,008), los niveles de PCPE (r = 0,892; p 0,001), de LOX (r = 0,871; p 0,001) y el GrE (r = 0,594; p = 0,009). Los niveles de Nox4 correlacionaban con la FVC (r = 0,601 p = 0,008), los niveles de PCPE (r = 0,738; p 0,001) y de LOX (r = 0,567; p = 0,009). En fibroblastos cardíacos se observó que Nox4 se expresa y Nox2 apenas se detectaba. TGF-beta (10⁻³ ng/? L) incrementó la expresión de Nox4, procolágeno tipo I y LOX (todas p 0,05). Sin embargo, la inhibición de Nox4 en estas condiciones no produjo cambios en los niveles de procolágeno tipo I o LOX.

Conclusiones: En el miocardio de rata, las NADPH oxidasas se asocian con la fibrosis miocárdica, no solo con la cantidad de colágeno depositado sino también con la calidad de las fibras. En fibroblastos cardíacos humanos Nox4 aumenta muy significativamente en respuesta a TGF-beta, si bien no parece mediar las acciones pro-fibróticas de esta citocina.