



4018-6. ALISKIREN AFECTA A LA EXPRESIÓN DE ENZIMAS CLAVE INVOLUCRADAS EN EL METABOLISMO DEL COLESTEROL Y LÍPIDOS EN CARDIOMIOCITOS EN CULTIVO

Diego Rodríguez Penas, Sandra Feijoo Bandín, Ana Mosquera Leal, Pamela Lear, Vanessa García Rúa, José Ramón González-Juanatey, Francisca Lago Paz, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña, Servicio Galego de Saúde (SERGAS), A Coruña y Instituto de Investigaciones Sanitarias IDIS, Santiago de Compostela (A Coruña).

Resumen

Antecedentes y objetivos: Se han demostrado efectos beneficiosos derivados del tratamiento de la hipertensión con aliskiren en pacientes con diabetes y obesidad clínica. Nuestro objetivo ha sido determinar los efectos del aliskiren en el metabolismo de cardiomiocitos.

Métodos: Cultivos primarios de cardiomiocitos de rata tratados con aliskiren 50 μ M durante 3 horas. Microarray Affymetrix de genoma completo y análisis bioinformático. Confirmación mediante RT-qPCR y western blot.

Resultados: El análisis bioinformático mostró que el tratamiento con aliskiren modificaba significativamente 652 secuencias génicas en cardiomiocitos neonatales de rata. 22 genes tenían un $p < 0,001$, 7 de ellos presentaban un aumento de su expresión. Se eligieron 4 genes implicados en el metabolismo de ácidos grasos: Insulin-induced gene-1 (Insig1, 1,60 fold change (FC) vs control); Lipin-1 (Lpin1, 1,46 FC vs control); 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme-A synthase-1 (Hmgcs1, 1,43 FC vs control) y Pyruvate dehydrogenase kinase, isoenzyme-4 (Pdk4, 1,80 FC vs control). Además, se analizó Ras-related associated-with-diabetes (Rrad), cuya expresión estaba disminuida por el aliskiren ($-2,46$ FC vs control); $p < 0,001$ y está involucrada en la contractilidad y viabilidad de cardiomiocitos. Un análisis del microarray en grupos de genes funcionales reveló que la ruta de biosíntesis del colesterol estaba muy alterada después del tratamiento. Se seleccionaron los siguientes genes para un análisis mediante PCR y western blot: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (Hmgcr, 1,31 FC vs control; $p < 0,01$); farnesyl diphosphate farnesyl transferase-1 (Fdft1, 1,22 FC vs control; $p < 0,05$); lanosterol synthase (Lss, 1,19 FC vs control; $p < 0,05$) y 7-dehydrocholesterol reductase (Dhcr7, 1,56 FC vs control; $p < 0,01$). El análisis mediante RT-qPCR y western blot confirmó los cambios.

Conclusiones: Aliskiren afecta a los niveles de ARNm y proteína de enzimas claves en el metabolismo de ácidos grasos y biosíntesis del colesterol en cardiomiocitos en cultivo.