Rev Esp Cardiol. 2011;64 Supl 3: 4

Revista Española de Cardiología

# 4001-3. ESTABLECIMIENTO ESTADÍSTICO DE UN MAPA DE COEXPRESIÓN PROTEICA DE LA MATRIZ EXTRACELULAR CARDIACA EN UN MODELO DE ISQUEMIA/REPERFUSIÓN: NUEVOS IMPLICADOS EN LA RUTA DE SEÑALIZACIÓN DE TGFSS1

Javier Barallobre Barreiro, Mariana Fernández Caggiano, Ignat Drozdov, Guillermo Aldama, Marta García Camba, María Fraga Mariño, Manuel Mayr y Nieves Doménech del Complexo Hospitalario Universitario A Coruña y Cardiovascular Division - Kings College London.

## Resumen

**Antecedentes y Objetivos:** Poco se sabe acerca del papel de los fibroblastos cardíacos y la matriz extracelular (MEC) generada por estos tras isquemia/reperfusión (I/R). Comprender en detalle los procesos post-isquemia en la MEC podría contribuir al desarrollo de nuevas terapias.

**Métodos:** Se indujo I/R a 13 cerdos por oclusión coronaria. Tras 15 (n ± 9) o 60 días (n ± 4) fueron sacrificados y se tomaron muestras del borde de la lesión a los 15 días (fibrosis temprana) y de lesión focal a 15 (avanzada) y 60 días (crónica). 4 animales sanos actuaron como controles. El tejido fue incubado secuencialmente en NaCl, para obtener proteínas en proceso de síntesis/degradación, SDS como agente descelularizador, y guanidina para extraer proteínas integrales de MEC. Los extractos proteicos de NaCl y guanidina se corrieron en geles de acrilamida, se digirieron y se separaron mediante cromatografía liquida, inyectándose en un espectrómetro de masas Orbitrap LTQ-XL para identificación y cuantificación de los espectros proteicos.

**Resultados:** Se identificaron 135 proteínas asociadas a la MEC y 44 estaban reguladas en alguna etapa tras I/R. Junto con marcadores clásicos, se detectó por primera vez la presencia en corazón y asociada a I/R de CILP1, asporina, agrecano, ACLP y podocano, que fueron validadas por RT-PCR e inmunodetección en tejido porcino y humano. Algunas de ellas están implicadas en la ruta de señalización de TGF? 1, cuya forma latente disminuyó tras I/R. Se demostró la inducción in vitro por TGF? 1 de varias de estas proteínas en fibroblastos cardiacos. Se utilizaron los valores de expresión en cada muestra en cada una de las 135 proteínas para generar una red de correlación de expresión de la MEC en base al coeficiente de correlación de Pearson de todos los pares proteína-proteína (9045). El mapa obtenido (fig.) discriminaba entre proteínas de matriz intersticial y membrana basal. Las 20 proteínas con un perfil más divergente para los distintos grados de fibrosis se extrajeron mediante análisis de iteración “random forest”: su mapa de expresión se utilizó para configurar la firma mínima del remodelado matricial.

**Conclusiones:** Este estudio contribuye definitivamente al conocimiento del remodelado cardiaco tras daño isquémico y, con la identificación de proteínas no asociadas hasta hoy a procesos cardiacos, ofrece valiosas

pistas hacia nuevas dianas terapéuticas.