



6044-561. INFLUENCIA DE LA PROTEÍNA DE CHOQUE TÉRMICO 90 EN LA EXPRESIÓN DE MEDIADORES Y DIANAS PROFIBRÓTICAS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE BETA EN EL CORAZÓN SOMETIDO A SOBRECARGA DE PRESIÓN

Raquel García¹, Jenny Gómez², M. Amor Hurlé Gonzalez¹, J. Francisco Nistal Herrera³ y Ana V Villar Ramos¹ de la ¹Universidad de Cantabria, Santander (Cantabria), ²IDIVAL, Santander (Cantabria) y ³Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Cantabria).

Resumen

Introducción y objetivos: La proteína de choque térmico 90 (Hsp90) es diana farmacológica por su papel de estabilizador proteico en cascadas de señalización celular activadas por ligandos como el factor de crecimiento transformante beta (TGF beta). Por ser TGF beta un potente mediador celular de la respuesta temprana del corazón sometido a sobrecarga de presión, presentamos como objetivos: Definir las similitudes en el patrón de expresión génica temprana de Hsp90 y factores implicados en la cascada de señalización de TGF beta en la hipertrofia miocárdica tras la cirugía de constricción del arco aórtico (CAT). Comprobar la influencia de la inhibición específica de Hsp90 en la expresión de moléculas profibróticas como colágeno I (COL I) en fibroblastos.

Métodos: Modelo experimental murino de hipertrofia ventricular izquierda a tiempos cortos para analizar las primeras reacciones cardiacas frente a CAT sin factores de confusión por mecanismos compensatorios presentes a largo plazo. Transfección de fibroblastos cardiacos primarios y línea estable de fibroblastos NIH-3T3. QPCR y ELISA con muestras de fibroblastos, ventrículo izquierdo y plasma de ratón sometido a CAT y sham, a tiempo cortos (1, 3, 7, y 14 horas n = 5 por grupo).

Resultados: Los niveles de expresión de Hsp90 aumentan de forma paralela y significativa con TGF beta (p 0,05*), su receptor tipo I TGFBR1 (p 0,01**), su pseudo receptor BAMBI (p 0,05*), y el microRNA directamente relacionado con TGF beta miR-21 (p 0,05*). Tabla: a las 3 y 14 horas tras CAT se duplican en paralelo las expresiones basales de Hsp90, TGF beta, TGFBR1, BAMBI, COL I y miR-21 y se observa una mayor presencia de la proteína TGF beta plasmática previa a ambas explosiones génicas (1 y 7 horas tras CAT). La figura muestra en fibroblastos el aumento del COL I mediado por TGF beta (0,3 ng/ml), y su disminución por inhibición específica de la proteína Hsp90 (17AAG, 1 uM), en igual o mayor proporción que la inhibición producida al sobreexpresar el pseudoreceptor de TGF beta BAMBI (0,5 ug/ml) o al inhibir la actividad de sus receptores (SB431542, 10 uM).



Disminución de la expresión de COL I mediante la inhibición específica de Hsp90 (17AAG) y la inhibición de los receptores de TGF beta sb431542 (SB) o de la sobreexpresión de su pseudoreceptor BAMBI (B) frente a control (C).

Paralelismo en la expresión génica de Hsp90 y mediadores de TGF beta en el corazón sometido a sobrecarga de presión. Aumento de TGF beta plasmático previo a las explosiones génicas de Hsp90, TGF beta, TGFBR1, BAMBI, COL I								
Tiempo tras CAT	1 hora	1 hora	3 horas	3 horas	7 horas	7 horas	14 horas	14 horas
Ratón Gen?	sham	CAT	sham	CAT	sham	CAT	sham	CAT
Hsp90	0,03 ± 0,004	0,03 ± 0,004	0,01 ± 0,002	0,05 ± 0,002*	0,02 ± 0,004	0,02 ± 0,002	0,01 ± 0,002	0,03±0,002*
TGF beta	6,4 ± 0,2	6,6 ± 0,3	5,2 ± 0,8	11,2 ± 1,3*	5,7 ± 0,7	5,5 ± 0,4	6,3 ± 0,3	9,3 ± 1,1*
TGFBR1	0,05 ± 0,02	0,08 ± 0,01	0,03 ± 0,003	0,06 ± 0,007*	0,04 ± 0,005	0,04 ± 0,004	0,04 ± 0,005	0,08 ± 0,01*
BAMBI	0,11 ± 0,08	0,13 ± 0,02	0,08 ± 0,02	0,13 ± 0,01*	0,08 ± 0,01	0,08 ± 0,02	0,09 ± 0,01	0,12 ± 0,01*
COL I	4,0 ± 0,3	4,1 ± 0,6	3,0 ± 0,4	7,7 ± 1,3*	4,4 ± 0,5	4,3 ± 0,6	3,9 ± 0,9	6,9 ± 0,8*
miR-21	2,7 ± 0,7	22,6 ± 6,4*	2,0 ± 0,1	12,5 ± 3,6*	3,5 ± 1,6	4,4 ± 1,5	6,8 ± 0,1	12,8 ± 1,6*
TGF beta en plasma (ng/ml)	0,07 ± 0,01	0,2 ± 0,03*	0,1 ± 0,01	0,1 ± 0,02	0,05 ± 0,01	0,12 ± 0,01*	0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,01
Aumento de la expresión génica de Hsp90, TGF beta, TGFBR1, BAMBI, COL I y miR-21 en ratones a las 3 y 7 horas tras CAT. Expresión proteica de TGF beta circulante. *p 0,05 frente a sham de cada grupo. (test t de Student).								

Conclusiones: Hsp90 coopera en el proceso de síntesis de colágeno mediada por TGF beta en los fibroblastos cardiacos del corazón de ratón sometido a sobrecarga de presión secundaria a la constricción del arco aórtico y podría perfilarse como una diana para la reducción de la fibrosis cardiaca.