



5011-11. IDENTIFICACIÓN DE DEP *DOMAIN-CONTAINING MTOR INTERACTING PROTEIN* (DEPTOR) COMO UN GEN CLAVE PARA LA ELEVADA SUPERVIVENCIA DE LOS FIBROBLASTOS CARDIACOS DURANTE LA ISQUEMIA

Carlos Lana Castilla¹, Juan García Valero², Aida Beà Tàrraga³, Sandra García Carpi¹, Daniel Sanchís Morales¹, Marta Llovera Tomàs¹, Patricia Pérez-Galán² y Roser Pané Domenec¹

¹Dpto. Ciencias Médicas Básicas (CMB). Grupo Señalización Celular y Apoptosis (SCiA). Institut de Recerca Biomèdica, Lleida, España, ²Grupo de investigación Microambiente en la Patogénesis y la Terapia del Linfoma. Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España y ³Altos Labs, San Diego (Estados Unidos).

Resumen

Introducción y objetivos: Los fibroblastos cardiacos (FC) presentan una elevada resistencia a la isquemia, permitiendo su supervivencia y la secreción de la cicatriz fibrosa en una situación que induce la muerte de cardiomiocitos y endotelio. Sin embargo, un exceso de esta respuesta adaptativa puede resultar perjudicial aumentando la rigidez y dificultando la regeneración del miocardio. Por ello, la regulación de este proceso tiene un gran interés terapéutico. Sin embargo, se conoce poco sobre los mecanismos moleculares implicados en la resistencia de los FC a la isquemia. Resultados previos demostraron el papel esencial de la proteína BCL2 en la protección de los FC. Nuestro objetivo es descubrir nuevas vías de señalización celular implicadas en la resistencia de los FC a la isquemia.

Métodos: Se realizó un análisis de expresión génica a partir de *microarrays* de fibroblastos humanos cardiacos (FC), pulmonares (FP) y dérmicos (FD). Las firmas genéticas se determinaron por *Gene Set Enrichment Analysis* (GSEA). Los cultivos primarios de fibroblastos de rata adulta fueron transducidos para el silenciamiento de Deptor. Las condiciones de isquemia experimental se indujeron cultivando las células en una solución de Tyrode en cámara hipóxica (0,2% de O₂). Se realizó análisis de expresión de los genes de interés (RNA y proteína) y la supervivencia celular se calculó al final del tratamiento por tinción con azul tripán y recuento.

Resultados: El análisis *in silico* comparativo de expresión génica de FC, FP y FD humanos permitió identificar diversos grupos de genes sobrerrepresentados en los FC en comparación con los FP y FD, entre los cuales encontramos genes implicados en autofagia, un proceso que permite la supervivencia en situaciones de limitado acceso a nutrientes. De este grupo, destacó DEPTOR, un regulador de los complejos mTOR implicados en la transducción de señal entre la asequibilidad de nutrientes y el control de la supervivencia. Confirmamos la sobreexpresión de DEPTOR en FC de rata adulta, comparada con FP y FD. El silenciamiento de DEPTOR en FC a niveles comparables a los basales en el resto de los fibroblastos indujo la disminución de BCL2 y la pérdida de supervivencia en condiciones de isquemia experimental.

Conclusiones: Los fibroblastos cardiacos expresan elevados niveles de DEPTOR que son necesarios para asegurar su supervivencia durante la isquemia.