



Hipertensión y riesgo vascular

www.elsevier.es/hipertension



COMUNICACIONES ORALES

11.^a Reunión de Investigación en Fisiopatología Vascular

Madrid, 7 de marzo de 2019

419/27. IDENTIFICACIÓN DE UNA HUELLA MOLECULAR EN ORINA ASOCIADA A RIESGO CARDIOVASCULAR Y MODULADA POR LA EDAD

P. Martínez González¹, M. Baldan-Martín², J. López³, G. Ruiz-Hurtado⁴, M. González Barderas² y G. Álvarez-Llamas⁵

¹IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ²Departamento de Fisiopatología Vascular, Hospital Nacional de Paraplégicos-SESCAM, Toledo. ³Laboratorio de Proteómica Cardiovascular CNIC, Madrid. ⁴Unidad de Hipertensión, Instituto de Investigación i+12, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁵Laboratorio de Inmunología y Proteómica IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Objetivos: El curso asintomático y silencioso de la aterosclerosis dificulta enormemente la evaluación del riesgo CV en la población. El poder predictivo de los estimadores teóricos es limitado, especialmente para la población joven, donde se ha visto que la mayoría de los individuos con bajo riesgo CV a corto-medio plazo tienen por el contrario un elevado “lifetime risk” (LTR) o riesgo CV estimado a lo largo de la vida. El objetivo del estudio fue identificar un perfil molecular en orina que permita mejorar la estratificación del riesgo CV y evaluar si éste se ve modulado con la edad.

Métodos: Para el estudio, se seleccionaron 225 sujetos divididos en 3 cohortes de edad: 30-50 años (jóvenes), 50-70 años y > 70 años. A su vez, cada cohorte se dividió en un grupo control, un grupo con factores de riesgo CV y un grupo de individuos con evento CV previamente documentado. En una primera fase de “discovery” con población joven, se realizó un análisis diferencial de proteínas y metabolitos mediante marcaje isobárico y resonancia magnética nuclear, respectivamente. Los candidatos seleccionados fueron confirmados por análisis dirigido mediante espectrometría de masas y ELISA en una cohorte independiente de pacientes. Adicionalmente, se realizó un análisis de biología de sistemas (SBA) para evaluar las respuestas proteicas coordinadas e identificar los principales mecanismos fisiopatológicos implicados.

Resultados: Las proteínas ADX, ECP, FETUB, GDF15, GUAD y NOTCH1 componen una huella molecular asociada a riesgo CV en la población de 30-50 años, que correlaciona positivamente con los valores de LTR estimado. El análisis multivariante mostró que la combinación de ECP, GDF15 y GUAD presenta una curva ROC con AUC = 0,96, al separar el grupo control de los individuos con factores de riesgo CV. SBA reveló respuesta a estrés oxidativo, flujo de

calcio, matriz extracelular y proteasoma como principales procesos funcionales alterados según el riesgo CV. Sólo FETUB mostró la misma variación en el grupo de 50-70 años. El análisis metabolómico mostró que 32 metabolitos se encontraban alterados en función del riesgo CV, de los cuales 12 estaban alterados sólo en jóvenes, 4 en la cohorte de 50-70 años y sólo 2 mostraban el mismo patrón de alteración en los tres rangos de edad investigados.

Conclusiones: Este estudio revela un patrón molecular en la orina directamente relacionado con riesgo CV y modulado por la edad, que podría mejorar los umbrales de tratamiento para la intervención y estrategias de prevención eficaces.

419/32. EL RIESGO CARDIOVASCULAR DE POR VIDA SE RELACIONA CON EL ESTATUS OXIDATIVO SISTÉMICO EN ADULTOS JÓVENES INDEPENDIENTEMENTE DE LOS FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES

E. Rodríguez Sánchez¹, N. Corbacho Alonso², G. Álvarez Llamas³, M. González Barderas², L. Ruilope¹ y G. Ruiz Hurtado¹

¹Laboratorio Traslacional Cardiorrenal, Instituto de Investigación i+12, Hospital 12 de Octubre, Madrid. ²Departamento de Fisiopatología Vascular, Hospital Nacional de Paraplégicos-SESCAM, Toledo. ³Departamento de Inmunología, ISS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Objetivos: El riesgo cardiovascular (RCV) tiende a calcularse a corto plazo, lo que subestima el RCV de sujetos jóvenes. Por ello el RCV de sujetos jóvenes debería estimarse a lo largo de su vida, lo que se conoce como lifetime (LT) -RCV. En este estudio hemos estudiado la asociación entre el estatus oxidativo sistémico y el LT-RCV en una población adulta joven.

Métodos: 73 adultos jóvenes (30-50 años) se estratificaron en 1) bajo LT-RCV, 2) alto LT-RCV y 3) enfermedad arterial coronaria estable (EACE). El RCV a corto y largo plazo en sujetos sin EACE se calculó con los estimadores QRisk y ASCVD, y el RCV de sufrir un segundo evento CV a corto plazo en sujetos con EACE se calculó con el estimador SMART. El daño oxidativo sistémico se estimó en plasma u orina por carbonilos en proteínas, LDL oxidado (LDLox), 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG) y actividad de xantina oxidasa (XOD). La defensa antioxidante se determinó en plasma por la capacidad antioxidante total (TAC), y las actividades de catalasa (CAT) y superóxido dismutasa (SOD). Se calcularon de forma per-

sonalizada índices de daño oxidativo (OxyScore) y defensa antioxidante (AntioxyScore) como variables estandarizadas, y su relación con el RCV de por vida se ajustó a cada factor de RCV tradicional mediante regresión lineal múltiple.

Resultados: Los sujetos con alto LT-RCV tuvieron más niveles de LDLox, 8-OHdG, TAC y CAT que aquellos con bajo LT-RCV o con EACE ($P < 0,05$). El RCV correlacionó positivamente con LDLox ($p < 0,001$), TAC ($p < 0,05$) y CAT ($p < 0,01$) en sujetos sin EACE, mientras que correlacionó positivamente con carbonilos ($p < 0,05$), SOD ($p < 0,01$) y levemente con XOD ($p = 0,08$) en sujetos con EACE. El OxyScore y el AntioxyScore fueron mayores en sujetos con alto LT-RCV que con bajo LT-RCV o con EACE ($p < 0,01$). Además tanto el OxyScore como el AntioxyScore correlacionaron positivamente con todos los estimadores de RCV ($p < 0,05$), aunque únicamente la asociación con el OxyScore fue independiente de los factores de RCV tradicionales.

Conclusiones: El daño oxidativo sistémico calculado como una estrategia multimarcador (OxyScore) se relaciona con el RCV de por vida y el riesgo de segundo evento CV de adultos jóvenes independientemente de los factores de RCV tradicionales. Además, la asociación de distintos marcadores de estrés oxidativo con distintos estimadores de RCV sugiere la presencia de distintos mecanismos subyacentes al RCV, y enfatiza la importancia de estimar el estrés oxidativo mediante estrategias multimarcador como el OxyScore.

419/38. LA UTILIZACIÓN DE LA PROTEÓMICA REDOX PERMITE DEFINIR UN NUEVO PERFIL OXIDATIVO PARA LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

N. Corbacho Alonso¹, E. Rodríguez Sánchez², G. Álvarez Llamas³, G. Ruiz Hurtado⁴, L. Ruilope⁴ y M. González Bardenas⁵

¹Departamento de Fisiopatología Vascular, Hospital Nacional de Paraplégicos-SESCAM, Toledo. ²Laboratorio Traslacional Cardiorrenal, Instituto de Investigación i+12, Hospital 12 de Octubre, Madrid. ³Departamento de Inmunología, ISS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ⁴Unidad de Hipertensión, Instituto de Investigación i+12, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁵Laboratorio de Fisiopatología Vascular, Hospital Nacional de Paraplégicos, Toledo.

Objetivos: Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los países desarrollados y presenta una alta prevalencia en los países en vías de desarrollo. A pesar de ello, actualmente no hay biomarcadores para detectar el proceso fisiológico que las causa antes de su manifestación clínica, lo que supone un elevado coste socioeconómico. Actualmente, los estimadores de riesgo cardiovascular (CV) se centran en la edad como el factor de riesgo más importante tanto en eventos CV como en mortalidad. En base a esto, nuestro estudio se centra en la realización de una estratificación del riesgo cardiovascular en función del estrés oxidativo para descubrir nuevos marcadores de detección temprana del proceso fisiopatológico.

Métodos: El estudio parte de una cohorte de 26 individuos de entre 30 y 50 años de edad clasificados en 3 grupos según su riesgo CV (controles, individuos con factores de riesgo CV e individuos que han desarrollado un evento CV). Las muestras de plasma se deplecieron y se analizaron mediante FAXILOX, una nueva estrategia proteómica que permite la cuantificación del proteoma redox tiólico además de la cuantificación a nivel de proteína. Es importante el destacar el análisis de oxidaciones irreversibles mediante búsquedas dirigidas utilizando la base de datos de Uniprot.

Resultados: Los resultados mostraron que las oxidaciones reversibles estaban disminuidas en individuos con eventos CV comparados con individuos control, mientras que las oxidaciones irreversibles presentaban la tendencia contraria. Las únicas oxi-

daciones reversibles aumentadas en eventos CV corresponden a proteínas que intervienen en la cascada de coagulación, función biológica directamente relacionada con la patología CV, cuya alteración puede desembocar en un evento CV. Además, a nivel de proteína, se vio una disminución de proteínas implicadas en respuesta antioxidante lo que está totalmente en línea con la pérdida de la homeostasis redox en eventos CV.

Conclusiones: Este estudio constituye la primera descripción de oxidación en cisteínas en plasma humano de acuerdo a la estratificación del riesgo CV. Los eventos CV cursan con un alto estrés oxidativo, pudiendo superar los mecanismos protectores de oxidación como son las oxidaciones reversibles, pasando a generar oxidaciones irreversibles y daño molecular. El perfil obtenido de la modulación redox de cisteínas junto con la cuantificación de proteínas y cambios oxidativos podría ayudar a entender, por un lado, el papel del estrés oxidativo en las enfermedades CV y por otro lado, la estratificación basada en el estado/severidad, además de poder utilizarse como marcadores pronósticos y diagnósticos tradicionales.

419/42. LA AUSENCIA DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE TEJIDO CONECTIVO COMBINADA CON UNA DIETA ALTA EN SAL INDUCE LA APARICIÓN DE ANEURISMAS AÓRTICOS EN RATONES. POSIBLE PAPEL DE LA ALDOSTERONA

R. Rodríguez Díez¹, M. Orejudo del Río², V. Esteban Vázquez³, L. Márquez Expósito⁴ y M. Ruiz-Ortega⁴

¹Servicio de Investigación; ²IIS-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid. ³Investigador Ramón y Cajal, Departamento de Inmunología; ⁴Departamento de Nefrología Experimental y Patología Vascular, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Objetivos: Estudios previos de nuestro grupo (en fase de publicación) han demostrado que la ausencia del factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF/CCN2) induce la aparición temprana de aneurismas aórticos en ratones tratados con angiotensina II. Mediante estudios de RNAseq, se determinó que la ausencia de CTGF producía un aumento en los niveles de mRNA de varios genes implicados en la síntesis de aldosterona. Además, los posteriores estudios bioinformáticos, situaron la ruta de síntesis de aldosterona como una de las más alteradas en ausencia de CTGF. Teniendo en cuenta la importancia que juega la aldosterona a nivel vascular, en el presente trabajo se pretendieron evaluar los efectos a nivel vascular generados por la bajada en los niveles de CTGF combinada con una dieta alta en sal.

Métodos: Para ello, se utilizaron ratones CTGF-knock-out condicionales (Cre-loxP, inducible por tamoxifeno). El estudio se dividió en cuatro grupos: un grupo control (tratado con el vehículo; aceite de Maíz) y un grupo CTGF-KO (tratado con tamoxifeno), y otros 2 grupos, uno control y otro CTGF-KO, ambos alimentados con una dieta alta en sal (8%) durante 2 meses. Las aortas fueron procesadas para realizar diferentes estudios de reactividad vascular, evaluación de niveles de mRNA y de proteína de diversos factores.

Resultados: En el momento de la eutanasia, se observó que el grupo CTGF-KO alimentado con una dieta alta en sal, presentaba aneurismas aórticos en el 80% de los ratones estudiados, mientras que el resto de animales no mostraron cambios macroscópicos apreciables comparados con el grupo control. Los aneurismas estaban principalmente localizados en la aorta torácica muy cerca del cayado aórtico. Actualmente, se están realizando los estudios correspondientes para evaluar la función vascular aórtica así como para determinar cambios a nivel de expresión proteica y de mRNA que puedan ayudar a explicar los resultados observados.

Conclusiones: La ausencia de CTGF en combinación con una alta ingesta de sal, induce la generación de aneurismas aórti-

cos. Aunque aún se trata de resultados preliminares, la hipótesis planteada al principio del estudio parece ser cierta. Este modelo emularía, en cierto modo, al modelo ya descrito de tratamiento conjunto con un análogo del receptor de mineralocorticoides (DOCA) y una dieta alta en sal. Estos resultados refuerzan aún más la idea de que CTGF juega un papel muy importante en el mantenimiento de la homeostasis vascular a través de diferentes mecanismos, entre ellos, la regulación de la ruta de síntesis de la aldosterona.

419/55. LA AUSENCIA DE DLK1 INDUCE UN AUMENTO EN LA ACTIVACIÓN DE LA VÍA NOTCH Y EN LA RESPUESTA INMUNE TH17 EN UN MODELO DE OBSTRUCCIÓN UNILATERAL DEL URÉTER EN RATÓN

L. Márquez Expósito¹, C. Lavoz², R. Rodríguez Díez³, R. Rodríguez Díez³, S. Rayego Mateos⁴ y M. Ruiz-Ortega⁵

¹Departamento de Nefrología Experimental y Patología Vascular, Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ²Servicio de Investigación, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile. ³Servicio de Investigación, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid. ⁴Servicio de Investigación, Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, Lleida. ⁵Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

Objetivos: La enfermedad renal crónica es un factor de riesgo cardiovascular, siendo los eventos cardiovasculares una de las principales causas de muerte de estos pacientes. Se ha descubierto que la vía de señalización de Notch está sobreactivada en algunas patologías renales humanas. Por otro lado, se ha descrito que la respuesta inmune Th17 juega un papel muy importante en otras patologías inflamatorias, siendo la vía de Notch una de las destacadas. Por todo esto, el objetivo de este trabajo fue estudiar el papel del ligando no canónico de la vía de señalización de Notch, DLK1, en el daño renal experimental, y su relación con la respuesta inmune Th17.

Métodos: Se realizó el modelo de obstrucción unilateral del uréter (UUO) durante 14 días en ratones SvJ-129 wild-type y en ratones SvJ-129 deficientes en DLK1 (DLK1-KO). Se diseñó también un modelo de UUO a 5 días en ratones de la cepa C57BL/6, administrando diariamente a un grupo el inhibidor de la gamma-secretasa DAPT. De ambos modelos se extrajeron ambos riñones para realizar diferentes estudios.

Resultados: Mediante inmunohistoquímica se observó que la vía de Notch estaba significativamente sobreactivada en los riñones obstruidos delecionados en DLK1. El estudio de la histología renal usando la tinción de PAS reveló un aumento del infiltrado inflamatorio en forma de agregados focales en los riñones DLK1-KO a los 14 días de obstrucción. Estos resultados fueron confirmados mediante estudios inmunohistoquímicos para los marcadores proinflamatorios F4/80 (marcador de macrófagos) CD3, CD4 (linfocitos) y mieloperoxidasa (neutrófilos). Para determinar si la respuesta inmune Th17 estaba involucrada en esta activación, se estudiaron los niveles proteicos de RORgammaT (factor de transcripción de linfocitos Th17), STAT3 e IL-17a (interleucina efectora). Se observó que todos estos factores se encontraban incrementados en los riñones obstruidos de los ratones DLK1-KO. El estudio realizado a 5 días reflejó también un aumento en la activación de la respuesta Th17, la cual se encontró menos elevada en los ratones tratados el inhibidor DAPT a los 5 días de obstrucción.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que la delección de DLK1 promueve la sobreactivación de la vía Notch en un modelo de daño renal por obstrucción unilateral del uréter a 14 días. Esta sobreactivación, además, está asociada a un aumento en el infiltrado proinflamatorio y en la respuesta inmune Th17, indicando que DLK1 juega un papel importante a nivel renal.

419/63. LA INTERLEUCINA-17A ESTÁ IMPLICADA EN EL DAÑO RENAL ASOCIADO A HIPERTENSIÓN

M. Orejudo del Río¹, R. Rodríguez Díez², R. Rodríguez Díez², C. Lavoz Barria³, S. Mezzano³ y M. Ruiz-Ortega⁴

¹Laboratorio de Biología Celular de Enfermedades Renales, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ²Servicio de Investigación, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid. ³División de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad Austral, Valdivia, Chile. ⁴Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

Objetivos: La nefropatía hipertensiva cursa con alteraciones glomerulares e inflamación. En este último mecanismo se congregan gran cantidad de citoquinas, quimiocinas y células del sistema inmune para reparar el tejido. Los linfocitos Th17 participan en enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide y en enfermedades inflamatorias crónicas como la hipertensión. Actualmente, faltan aspectos por conocer acerca de la contribución de su principal citoquina efectora, interleucina-17A (IL-17A) en estas patologías. Por tanto, nuestro objetivo ha sido caracterizar el papel de IL-17A en la progresión del daño renal cuando la presión arterial es elevada.

Métodos: Se evaluó la presencia de IL-17A mediante inmunohistoquímica en biopsias renales de pacientes diagnosticados con nefropatía hipertensiva y en riñones de un modelo de administración sistémica de angiotensina II (dosis de 100 ng/kg/min) en ratas Wistar durante 2 semanas. Además, se realizó un modelo experimental en ratones macho C57BL/6, administrando subcutáneamente IL-17A (dosis de 1,5 ng/g ratón) durante 15 días, midiéndose la tensión arterial y procesando los riñones para análisis por inmunohistoquímica y PCR cuantitativa.

Resultados: Se observaron tinciones positivas de IL-17A tanto en los pacientes hipertensos como en el modelo de administración de angiotensina II. Por otro lado, la administración sistémica de IL-17A aumentó la tensión arterial de los ratones a los 15 días con respecto a los controles (117 ± 4 vs. 88 ± 3 , $n = 7$ $p \leq 0,05$). El análisis por inmunohistoquímica del infiltrado inflamatorio en los riñones de estos ratones mostró un aumento significativo de los marcadores de linfocitos, macrófagos y células asociadas a la respuesta Th17. Posteriormente, se evaluaron los niveles génicos renales de los componentes de la matriz extracelular fibronectina y colágeno-1 y los marcadores asociados a daño renal Kim-1 y N-gal. Los ratones tratados con IL-17A tenían niveles más elevados de estos dos últimos marcadores, mientras que no había cambios en los marcadores profibróticos con respecto a los controles. Finalmente, estudiamos el marcador kaliceína-1, asociado a regulación de la presión arterial, y se observó en los ratones tratados con IL-17A un incremento tanto en la expresión génica como por inmunohistoquímica con respecto a los controles.

Conclusiones: El aumento de la presión arterial incrementa la expresión de células que inducen IL-17A en el riñón. La infusión sistémica de IL-17A promueve un daño renal, caracterizado por la presencia de células inflamatorias, por un aumento de la expresión génica de marcadores de daño renal y por un incremento en kaliceína-1, regulador de la presión arterial.

419/79. CCL8/MCP2, UN NUEVO MARCADOR EN INFLAMACIÓN RENAL

E. Cantero Navarro¹, M. Orejudo del Río¹, R. Rodríguez-Díez¹, T. Bellón Heredia², R. Selgas² y M. Ruiz-Ortega³

¹IIS-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid. ²Instituto de Investigación Hospital Universitario la Paz (IdiPaz), Madrid. ³Departamento de Nefrología Experimental y Patología Vascular, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Objetivos: La enfermedad renal supone una de las prioridades de salud pública al no existir una terapia eficaz. La respuesta infla-

matoria crónica contribuye a la progresión del daño renal, siendo el estudio de dianas anti-inflamatorias uno de los campos más prometedores. La citoquina ccl8 (o mcp2) presenta capacidad quimioatrayente para monocitos, células T y dendríticas, pero no existen datos sobre su potencial participación en la patogenia del daño renal.

Métodos: Se realizaron dos modelos experimentales de daño renal: obstrucción ureteral unilateral (UUO) y administración de ácido fólico.

Resultados: El modelo de UUO se caracteriza por la presencia de monocitos/macrófagos en el riñón desde las etapas iniciales del daño y se mantiene a lo largo del tiempo. La expresión génica renal de ccl8 se induce a partir del día 5 tras la obstrucción, elevándose de forma progresiva en el tiempo. Los macrófagos tisulares (M ϕ) se diferencian en dos subgrupos con funciones especializadas y polarizadas: M1 y M2. La caracterización de perfiles de expresión de citocinas relacionados con marcadores fenotípicos mostró que en etapas iniciales de daño están aumentados marcadores M1, como arginasa 2 e ifn- γ y que disminuyen a partir del 5.º día. A ese tiempo, se observó aumento en los niveles de expresión génica de arginasa 1 (citocina producida por macrófagos M2), cd163 (marcador fenotípico M2) y a los 10 días de IL-10 (citocina M2). A tiempos largos, se observó la inducción de una respuesta inflamatoria Th17, y un aumento de la fibrosis renal. En el modelo de daño tubulointersticial por ácido fólico se observó aumento de expresión génica ccl8 a los 7 días, asociado a aumento de los genes de arginasa 1, cd163, IL-10 y ccl8 y disminución de arginasa 2 e ifn- γ .

Conclusiones: La citoquina ccl8 está sobreexpresada en el daño renal experimental asociado al cambio de fenotipo de macrófagos desde M1 a M2, sugiriendo que ccl8 podría tener un papel potencial en la polarización de M ϕ hacia el fenotipo M2, contribuyendo a mantener la inflamación crónica y favoreciendo la fibrosis renal.

419/80. EL TRATAMIENTO CON RESOLVINA D2 MEJORA EL REMODELADO VASCULAR, LA HIPERCONTRACTILIDAD Y LA HIPERTROFIA CARDÍACA ASOCIADOS A LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

L. Serrano Díaz del Campo, A. García Redondo, M. Salaices Sánchez y A. Briones Alonso

Servicio de Investigación, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

Objetivos: La disfunción endotelial y la rigidez vascular son las manifestaciones más tempranas de disfunción vascular en hipertensión. Diversos estímulos, como la angiotensina II (AngII), activan las células T CD4+, lo que desencadena la producción de citoquinas proinflamatorias productoras de prostanoïdes o estrés oxidativo que contribuyen al daño vascular asociado a esta patología. Numerosos estudios sugieren que una resolución de la inflamación ineficaz, junto con la presencia de estímulos inflamatorios, podrían ser los responsables de la inflamación crónica asociada a un importante número de enfermedades. La administración de mediadores lipídicos pro-resolutivos ha demostrado efectos beneficiosos a nivel metabólico y en modelos de inflamación, sin embargo, no existe información acerca del efecto de las resolvinas en la hipertensión arterial y el daño cardiovascular asociado.

Métodos: Se utilizaron arterias mesentéricas de resistencia, aorta, y corazón de ratones C57BL/6J que fueron infundidos o no con AngII (1,44 mg/kg/día, durante 14 días) en ausencia o en presencia de resolvina D2 (RvD2, 100 ng/25 g de ratón, inyección intraperitoneal, cada dos días). La presión sanguínea se midió por pletismografía de la arteria caudal. La reactividad vascular se midió mediante un miógrafo isométrico; y las propiedades estructurales y mecánicas de las arterias mesentéricas de resistencia se midieron mediante un miógrafo de presión. La determinación de colágeno se realizó en secciones transversales de corazón mediante la técnica del rojo picosirio. Los niveles de expresión de ARNm de citocinas inflamatorias se midieron por qRT-PCR.

Resultados: El tratamiento con RvD2 previno el aumento de la presión arterial inducida por AngII. Asimismo, mejoró la hipertrofia cardíaca, la hipertrofia de la aorta y la incrementada respuesta contráctil a fenilefrina en aortas, en comparación a los ratones hipertensos inyectados con vehículo. Sin embargo, el tratamiento con RvD2 no mejoró las respuestas vasodilatadoras dependientes de endotelio en aorta, aunque sí previno la disfunción endotelial en arterias de resistencia. Además, RvD2 disminuyó la aumentada expresión de RunX (marcador de macrófagos), prostaglandina E sintasa microsomal 1 (mPGES1) y CD163 en aortas.

Conclusiones: Nuestros datos apuntan al posible papel protector de la resolvina D2 en el remodelado vascular, la disfunción endotelial y la hipertrofia cardíaca asociadas a la hipertensión.

419/81. LOS MECANISMOS PROINFLAMATORIOS MEDIADOS POR LA PROSTAGLANDINA E SINTASA MICROSOMAL 1 (MPGES-1) CONTRIBUYEN AL DESARROLLO DE ALTERACIONES METABÓLICAS Y CARDIOVASCULARES ASOCIADAS A LA OBESIDAD

C. Ballesteros Martínez¹, R. Rodríguez Díez², M. González Amor¹, M. Salaices Sánchez² y A. Briones Alonso¹

¹Servicio de Investigación, Facultad de Medicina; ²Servicio de Investigación, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

Objetivos: La prostaglandina E sintasa microsomal 1 (mPGES-1) es una isomerasa inducible responsable de la producción de prostaglandina E2 (PGE2) en condiciones inflamatorias. La PGE2 es un mediador lipídico clave en el remodelado vascular asociado a diferentes patologías inflamatorias e implicado en la homeostasis del tejido adiposo. El tejido adiposo responde a señales metabólicas, siendo a su vez un órgano secretor de péptidos, hormonas y adipocinas que, en situación de obesidad, participan activamente en alteraciones cardiovasculares como la disfunción endotelial y la rigidez arterial, y pueden modular la sensibilidad a insulina. El objetivo de este estudio es evaluar el papel de mPGES-1 en el desarrollo de obesidad y el daño cardiovascular y metabólico asociados.

Métodos: Para este fin, se ha desarrollado un modelo de obesidad inducida por dieta alta en grasa (60% HFD, 13 semanas) en ratones C57BL/6J con genotipo mPGES-1^{-/-} y sus respectivos controles mPGES-1^{+/+}, donde se determinó la ganancia de peso y el peso de distintos órganos y tejidos adiposos. El perfil glucémico se evaluó mediante test de tolerancia a glucosa (GTT) y de resistencia a insulina (ITT). La presión arterial se midió por pletismografía de la arteria caudal. Para la medida de la función vascular y de las propiedades estructurales y mecánicas de las arterias se utilizaron miógrafos isométricos y de perfusión, respectivamente. Se realizaron tinciones básicas de tejidos con hematoxilina y eosina.

Resultados: La dieta rica en grasa indujo un incremento de peso significativamente superior en ratones mPGES-1^{+/+} respecto a los mPGES-1^{-/-}. Además, el grado de adiposidad, peso de los órganos y perfil glucémico presentó valores mejorados respecto a los ratones mPGES-1^{+/+}. Los ratones mPGES-1^{+/+} pero no los mPGES-1^{-/-} en HFD, desarrollan hipertrofia cardíaca. La evaluación de la función vascular en arteria aorta revela una disfunción endotelial y resistencia a insulina en ratones mPGES-1^{+/+} HFD, no presente en ausencia de mPGES-1, y que es independiente de la presencia de grasa perivascular. Las alteraciones observadas en la mecánica y estructura vascular inducidas por una dieta alta en grasa parecen ser menores en ratones mPGES-1^{-/-}.

Conclusiones: Nuestros datos sugieren que, tras la alimentación con una dieta alta en grasa, la ausencia de mPGES-1 mejora la evolución del peso corporal, mantiene la homeostasis de la glucosa y revierte los cambios fenotípicos y las alteraciones en la función, estructura y mecánica vascular que acontecen en situación de obesidad.