

La delección del gen H-ras en ratones 129-svj confiere protección frente a la enfermedad renal crónica inducida por adenina.

Paloma Martín Sánchez^{*1}, Alicia Luengo Rodríguez¹, Andrea García Jerez¹, Marco Hatem Vaquero¹, Mercedes Griera¹, Marta Barrionuevo González², Sergio De Frutos¹, Diego Rodríguez-Puyol², Laura Calleros Basilio¹

¹ Departamento de Biología de Sistemas. Unidad de Fisiología. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. email: paloma.martins@uah.es. ² Fundación de Investigación Biomédica y Servicio Análisis Clínicos. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares. Madrid.

I Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2016. 15-17 de marzo, 2016. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

Palabras clave: H-ras; enfermedad renal crónica; adenina; fibrosis; Proteína Quinasa G.

Resumen

Introducción: Según los últimos estudios científicos, la enfermedad renal crónica (ERC) es ya una epidemia mundial con una prevalencia de entre el 8 y 16% de la población. La incidencia aumenta con la edad, siendo de un 20% en personas mayores de 60 años y de un 35% en mayores de 70 años [1]. La lesión renal que aparece en la ERC está definida por la presencia de anomalías estructurales o funcionales del riñón, que puedan provocar potencialmente un descenso del filtrado glomerular. Dicha lesión se pone de manifiesto directamente a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal o indirectamente por la presencia de albuminuria, proteinuria o alteraciones hidroelectrolíticas en el sedimento urinario [2]. Entre otras causas, el fracaso renal puede aparecer como consecuencia de la hipertensión y de la insuficiencia cardíaca [3]. Estudios previos de nuestro grupo demostraron que la delección del gen H-ras producía hipotensión en ratones 129-svj [4]. **Objetivo:** En este trabajo nos planteamos comprobar si esta delección protege frente al desarrollo de ERC. **Métodos:** se utilizaron ratones de la cepa svj-129, salvajes (H-ras^{+/+}) y deleccionados en el gen H-ras (H-ras^{-/-}) a los que se les administró una dieta rica en adenina (0,2%) durante 6 semanas, para inducir la ERC. La adenina, después de su absorción intestinal, es metabolizada a 2-8 dihidroxiadenina (DHOA), un compuesto insoluble que precipita en los túbulos renales formando cristales, lo que causa un daño físico en el epitelio tubular provocando inflamación y fibrosis túbulo-intersticial [3]. Al terminar el tratamiento se recogió el plasma y la orina para analizar la creatinemia, creatinuria y nitrógeno ureico y se extrajeron los riñones para ver la expresión de marcadores fibróticos e inflamatorios y de proteínas implicadas en la ruta de Ras tales como Guanilato ciclasa soluble (GCs) y Proteína quinasa G (PKG) [6]. También se analizó el daño tubular en cortes histológicos teñidos con Hematoxilina y Eosina. **Resultados:** Se observó un mayor daño renal en los ratones H-ras^{+/+} tratados con adenina que en los H-ras^{-/-}, al analizar tanto los cortes histológicos como los niveles de ARNm de Colágeno, Fibronectina, MCP-1, IL-1B e IL-6. El aumento de la expresión de GCs y PKG en ausencia de H-ras, se demostró tanto a nivel basal como en los ratones tratados con adenina, sugiriendo la participación de la vía de señalización GMPc/PKG. **Conclusiones:** Estos hallazgos sugieren que la manipulación del gen H-ras podría tener un gran valor clínico en el tratamiento de la ERC.

1. Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo (FRIAT). 2013.
2. Keith, D. S., G. A. Nichols, C. M. Gullion, J. Brown and D. H. Smith. 2004. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Archives of Internal Medicine* 164(6): 659-663.
3. Messerli, F. H., B. Williams and E. Ritz. 2007. Essential hypertension. *The Lancet* 370(9587): 591-603.
4. Chamorro-Jorganes, A., M. T. Grande, B. Herranz, M. Jerkic, M. Griera, M. Gonzalez-Núñez, E. Santos, D. Rodríguez-Puyol, J. M. Lopez-Novoa and M. Rodríguez-Puyol. 2010. Targeted genomic disruption of H-ras induces hypotension through a NO-cGMP-PKG pathway-dependent mechanism. *Hypertension* 56(3): 484-489.

Cita: Paloma Martín Sánchez, Alicia Luengo Rodríguez, Andrea García Jerez, Marco Hatem Vaquero, Mercedes Griera, Marta Barrionuevo González, Sergio De Frutos, Diego Rodríguez-Puyol, Laura Calleros Basilio (2016) La delección del gen H-ras en ratones 129-svj confiere protección frente a la enfermedad renal crónica inducida por adenina. Comunicación oral. Actas del I Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2016. 15-17 de marzo, 2016. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. *Dianas* 5 (1): e20160332. ISSN 1886-8746 journal.dianas.e20160332. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: © 2016 Paloma Martín Sánchez et al. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>