

## La endotelina 1 induce el desarrollo de fibrosis en células de músculo estriado en ratones

Elena Alcalde Estévez<sup>1</sup>, Ana Asenjo-Bueno<sup>2</sup>, Patricia Sosa<sup>1</sup>, Patricia Plaza<sup>2</sup>, Lucía Serrano<sup>2</sup>, Diego Rodríguez-Puyol<sup>2,3,4</sup>, Gemma Olmos<sup>1,3,4</sup>, M<sup>a</sup> Piedad Ruíz-Torres<sup>1,3,4</sup>, Susana López-Ongil<sup>2,3,4</sup>.

**1** Departamento de Biología de Sistemas, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, España. Email: elena\_22\_93@hotmail.com. **2** Servicio de Nefrología y Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. **3** Red Renal (REDinREN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. **4** Instituto Reina Sofía de Investigación Renal (IRISIN), Madrid, España.

III Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2018.  
20-22 de marzo, 2018. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

**Palabras clave:** endotelina 1; receptor de endotelina A; fibrosis; músculo esquelético; mioblastos; radicales libres; envejecimiento.

### Resumen

**INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO:** El envejecimiento se caracteriza por un decline progresivo de las funciones fisiológicas de varios órganos y sistemas. Durante este proceso fisiológico del organismo, se ve alterado el equilibrio de la liberación y/o actividad de las sustancias secretadas por el endotelio, entre las que se encuentra la endotelina 1 (ET-1). La ET-1 es el péptido vasoconstrictor más potente conocido hasta la fecha y se ha descrito que contribuye al desarrollo de fibrosis tisular en distintos tipos celulares. En resultados previos de nuestro grupo de investigación, se ha descrito un incremento de la presencia de fibrosis en el músculo estriado de ratones envejecidos, así como de los niveles de ET-1 circulantes en plasma, en comparación con sus controles jóvenes. Además, se demostró la presencia de receptores para la ET-1 en células murinas de músculo esquelético en cultivo. Por todo ello, el objetivo de este estudio es examinar si la ET-1 puede causar directamente fibrosis en células de músculo esquelético, analizando la expresión de factores fibrogénicos en el cultivo de mioblastos murinos. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Se realizaron experimentos en mioblastos de ratón C<sub>2</sub>C<sub>12</sub> en presencia y ausencia de ET-1 a diferentes tiempos, estudiándose su efecto sobre la expresión de proteínas fibróticas, así como los posibles mecanismos implicados en dicha expresión mediante la administración de diversos inhibidores. El desarrollo de fibrosis se analizó mediante la medición de proteínas fibróticas como fibronectina (FN) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) con las técnicas de western-blot, inmunofluorescencia, RT-qPCR y ELISA. **RESULTADOS:** La ET-1 induce fibrosis en mioblastos al aumentar la producción de TGF- $\beta$  y de FN. Los ensayos con antagonistas específicos de los receptores de ET-1, ETA (BQ123) Y ETB (BQ788) confirmaron que el efecto de la ET-1 era mediado por la unión a su receptor ETA y no al receptor ETB. Está descrito que la ET-1 vía receptor ETA activa la vía PI3K-AKT-GSK, que interviene en distintas respuestas celulares. Con el fin de estudiar el mecanismo de acción de la ET-1 sobre la respuesta fibrótica en mioblastos, se demostró la participación de dicha vía mediante la administración de diferentes inhibidores farmacológicos de dicha vía. Además, también se comprobó el papel de la producción de radicales libres (ROS) inducida por ET-1 en la expresión de factores fibróticos mediante la incubación de mioblastos en presencia de antioxidantes (N-acetilcisteína y DPI), observándose que el desarrollo de fibrosis se veía reducido cuando se administraban dichos antioxidantes. **DISCUSIÓN:** Por tanto, podemos concluir que la ET-1 a través de su receptor ETA posee un efecto directo sobre fibrogénesis en el cultivo de mioblastos mediado por la vía de PI3K-AKT-GSK y la producción de radicales libres. Estos resultados nos sugieren que el aumento de la ET-1 circulante observado durante el envejecimiento sería uno de los factores que influyen en el desarrollo fibrosis en el músculo esquelético.

**Cita:** Elena Alcalde Estévez, Ana Asenjo-Bueno, Patricia Sosa, Patricia Plaza, Lucía Serrano, Diego Rodríguez-Puyol, Gemma Olmos, M<sup>a</sup> Piedad Ruíz-Torres, Susana López-Ongil (2018) La endotelina 1 induce el desarrollo de fibrosis en células de músculo estriado en ratones. Actas del III Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2018. 20-22 de marzo, 2018. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. Dianas 7 (1): e201803b13. ISSN 1886-8746 journal.dianas.e201803b13. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

**Copyright:** © 2018 Elena Alcalde Estévez 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/>