

La endotelina-1 produce fibrosis y pérdida de función muscular en ratones viejos

Patricia Sosa¹, Elena Alcalde-Estévez¹, Patricia Plaza², Ana Asenjo-Bueno², Manuel Rodríguez-Puyol^{1,3,4}, Gemma Olmos^{1,3,4}, Susana López-Ongil^{2,3,4}, M^a Piedad Ruíz-Torres^{1,3,4}.

1 Universidad de Alcalá, Departamento de Biología de Sistemas, Alcalá de Henares, España. 2 Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. 3 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, envejecimiento, fibrosis, función muscular, sarcopenia

Resumen

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO. En estudios previos de nuestro grupo se observó que altas concentraciones de fosfato extracelular inducía senescencia a nivel endotelial a través de un incremento en los niveles de endotelina-1 (ET-1). El objetivo de este estudio es analizar si la fibrosis que da lugar a la pérdida de función muscular en ratones viejos es producida por el aumento de la ET-1 circulante.

MATERIALES Y METODOS. Para este estudio se utilizaron ratones C57/BL6 jóvenes (5 meses) y viejos (24 meses). Todos los ratones fueron alimentados con una dieta normal que contiene un 0.6 % de fósforo. Los ratones viejos fueron divididos en tres grupos a partir de los 21 meses, y siguieron distintas dietas durante los últimos 3 meses: un grupo control que siguió con la dieta normal, otro grupo alimentado con dieta hipofosfatémica conteniendo un 0.2 % de fósforo y otro grupo alimentado con dieta normal más un antagonista de la endotelina, Bosentán 30 mg/Kg/día, disuelto en el agua de bebida. durante los siguiente 3 meses. Los niveles de fósforo y de ET-1 en suero se midieron mediante kits comerciales. Para estudiar la fibrosis se realizaron western-blot de las proteínas pro-fibróticas como TGF- β y fibronectina (FN), en diferentes músculos, así como la tinción de fibras de colágeno con Rojo Sirio en gemelo y tibial. La pérdida de función muscular se estudió mediante la medida de la fuerza utilizando dos tipos de test: el test de agarre y la electroestimulación percutánea del nervio peroneo común.

RESULTADOS. Se observó un incremento significativo en los niveles de fósforo y de ET-1 séricos en ratones viejos respecto a los jóvenes. Los niveles de fósforo sérico bajaron significativamente en ratones alimentados con la dieta hipofosfatémica, mientras que los valores de ET-1 bajaron tanto en ratones con dieta hipofosfatémica como en ratones tratados con Bosentán. Los niveles de FN en animales viejos aumentaron significativamente con respecto a los jóvenes en cuádriceps y gemelo, este aumento se revierte tras el tratamiento con la dieta baja en fósforo y con el Bosentán. No se observaron cambios significativos en los niveles de TGF- β . La intensidad de rojo sirio aumenta significativamente en animales viejos y se observa una reversión de la misma en los ratones tratados con dieta hipofosfatémica, pero no en los tratados con Bosentán. Los ratones viejos también mostraron una disminución en la fuerza de las extremidades anteriores, así como una disminución de la fuerza máxima y específica en el músculo tibial con respecto a los ratones jóvenes, estos valores se revirtieron en los ratones con dieta hipofosfatémica.

DISCUSION. Elevados niveles de ET-1 y fosfato sérico producen fibrosis a nivel del músculo esquelético, generando una disfunción muscular que produce un envejecimiento acelerado. Los resultados sugieren que la hiperfosfatemia por sí misma y a través de la inducción de los niveles de ET-1 estaría potenciando la disfunción muscular a través de la aparición de fibrosis, siendo de esta forma, uno de los factores que influyen en la aparición de sarcopenia.

Cita: Patricia Sosa, Elena Alcalde, Patricia Plaza, Ana Asenjo, Manuel Rodríguez-Puyol, Gemma Olmos, Susana López-Ongil, María Piedad Ruíz-Torres (2018) La endotelina-1 produce fibrosis y pérdida de función muscular en ratones viejos. 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): e201803b14. ISSN 1886-8746 journal.dianas.e201803b14. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: © 2018 Patricia Sosa 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/>