

Caracterización del modelo murino *Yme1l* knockout en el endotelio desde el punto de vista de la Hipertensión Pulmonar

Bertha García-León^{1,2}, Yolanda Sierra-Palomares^{2,3}, Daniel Lobato-Alonso², Susana F. Rocha³, Eduardo Oliver^{2,3,4}

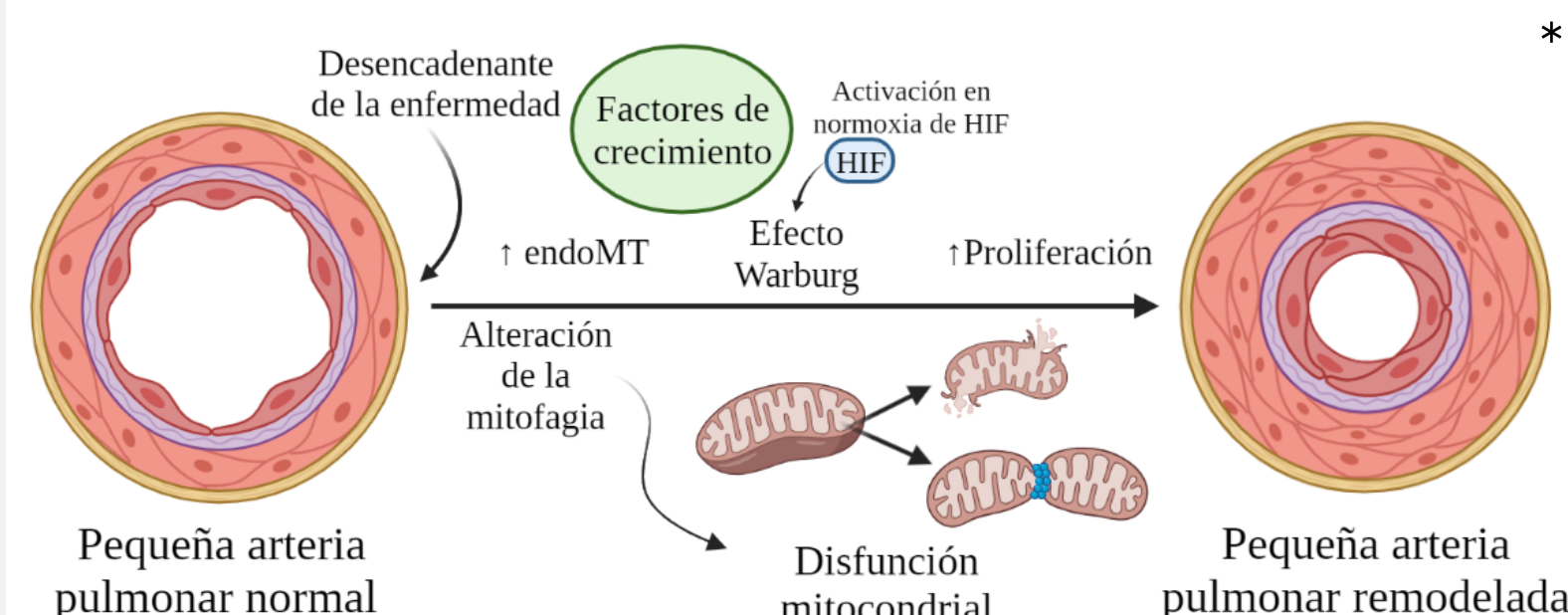
¹ Universidad Autónoma de Madrid, ² Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas, ³ Centro de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), ⁴ CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV)
Email: bertha.garcia@estudiante.uam.es

Resumen

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) es una enfermedad rara con alta mortalidad y morbilidad. Sus principales características son el remodelado vascular y la disfunción endotelial que ocurren desde los primeros estadios de la enfermedad. Actualmente, se necesitan modelos animales que recapitulen completamente las características de la HAP. Por ello, nuestro grupo ha diseñado un modelo murino knockout para *Yme1l* en el endotelio, capaz de producir un incremento de la fisión mitocondrial en este tipo celular. En la caracterización del modelo observamos un aumento de la presión sistólica del ventrículo derecho así como una hipertrofia del mismo, unido a niveles de marcadores de disfunción endotelial elevados. Además, el modelo presenta remodelado vascular en el pulmón. La exposición a hipoxia como segundo hit exacerba estos parámetros. En conclusión, nuestro modelo es un modelo de disfunción endotelial que sirve además como modelo de hipertensión pulmonar. La caracterización de este modelo es esencial dada la necesidad de modelos animales que ayuden en la investigación de este tipo de enfermedades y por lo tanto a la búsqueda de nuevos tratamientos.

Introducción

La HAP es una enfermedad rara caracterizada por el remodelado vascular y la disfunción endotelial que conducen a un aumento de la presión arterial pulmonar y como consecuencia a una hipertrofia del ventrículo derecho (VD)^{1,2}. Estos cambios están mediados por alteraciones celulares entre las que destacan un aumento en la transición mesenquimal-endotelial, disminución de factores vasodilatadores, liberación de factores vasoconstrictores y de crecimiento que inducen vasoconstricción y proliferación celular^{2,3}. Además, la disfunción mitocondrial también es relevante en este proceso⁴. Las mitocondrias no son producidas *de novo* sino siguiendo procesos de fisión y fisión. El desbalance entre estos procesos induce disfunción mitocondrial⁴. Estudios previos han demostrado que la ausencia de YME1L, una proteína implicada en la fisión induce un aumento de la fisión mitocondrial y, en el cardiomiocito, acaba generando insuficiencia cardíaca⁵.

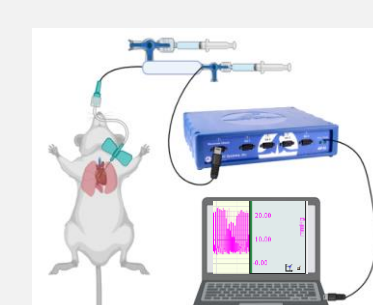


Hipótesis

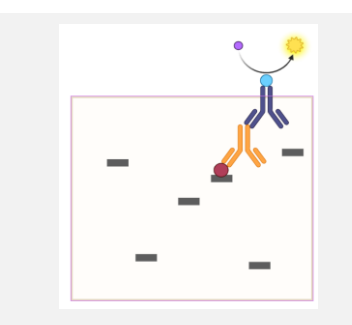
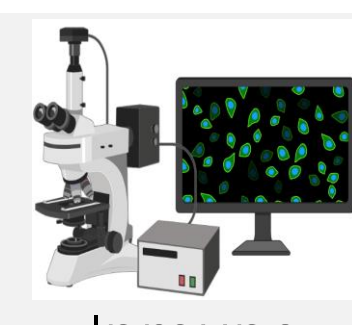
Un modelo murino *Yme1l* knockout específico del endotelio resultaría un modelo óptimo de disfunción endotelial que recapitule las características de la HAP.

Materiales y Métodos *

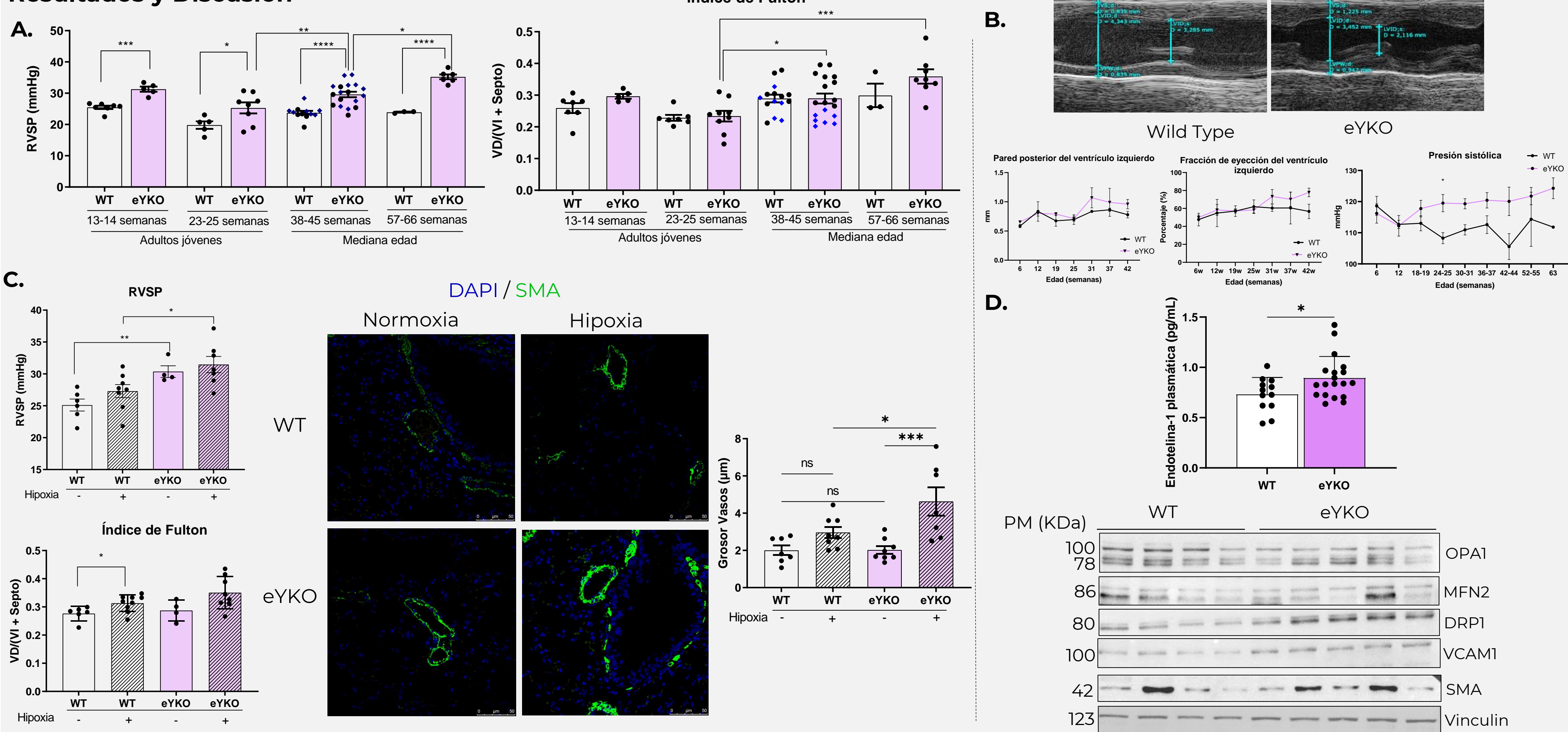
Ratones *Yme1l* knockout endotelial (eYKO)
Ratones Wild-Type (WT)



Medida Presión sistólica del VD (RVSP) y de hipertrofia del VD
Medida presión sistólica sistémica



Resultados y Discusión



A. Existe un aumento de la RVSP en los ratones eYKO indicando una hipertensión pulmonar que incrementa a medida que los ratones envejecen, acompañado de un aumento del índice de Fulton que indica hipertrofia del VD. **B.** A nivel sistémico, se produce un inicio de hipertrofia en el ventrículo izquierdo (VI) cuando los ratones son de mediana edad acompañado de un aumento en la fracción de eyección del VI. **C.** La exposición a hipoxia exacerba el aumento en la RVSP, la hipertrofia del VD y el remodelado vascular evaluado por la medida de actina del músculo liso (SMA) en la microvasculatura de los ratones eYKO. **D.** Se evidencian cambios moleculares asociados a un daño en la dinámica mitocondrial (aumento de la fisión y disminución de la fusión) que conlleva a un endotelio pro-inflamatorio (aumento de marcadores como VCAM1 o endotelina-1 plasmática) confirmando que eYKO es un modelo de daño endotelial.

Conclusiones

- La RVSP, la hipertrofia del VD y el remodelado vascular en ratones eYKO, principales características de HAP, están aumentadas en ratones eYKO desde edades tempranas.
- A edades más avanzadas, aparecen signos de disfunción endotelial sistémica con elevación de cifras de presión arterial, hipertrofia en el ventrículo izquierdo y aumento de la fracción de eyección.
- La exposición a un doble hit como la hipoxia, exacerba el fenotipo asociado a HAP en ratones eYKO.
- El ratón eYKO es un modelo de disfunción endotelial consecuencia de una alteración en la dinámica mitocondrial causado por la supresión del gen *Yme1l*, de gran utilidad para el estudio de la HAP.

Referencias

- Humbert, M. et al. *Eur Heart J.* 2022;43(38): 3618-3731.
 - Tuder, RM. *Cell Tissue Res.* 2017;367(3): 643-649.
 - Evans, CE. et al. *Eur Respir J.* 2021;58(3): 2003957.
 - Riou M. et al. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11): 9572.
 - Wai, T. et al. *Science.* 2015;350(6265): aad0116.
- *Imágenes creadas en Biorender.com