

# El aumento de la fibrosis intersticial en la transición de DRA a ERC en ratones envejecidos está asociado al infiltrado inflamatorio y a la respuesta celular a la oxidación

Laura Márquez-Expósito<sup>1,2</sup>, Lucía Tejedor-Santamaria<sup>1,2</sup>, Vanessa Marchant<sup>1,2</sup>, Floris Valentijn<sup>3</sup>, Sandra Rayego-Mateos<sup>1,2</sup>, Raúl Rodríguez-Díez<sup>4</sup>, Antonio Tejera<sup>1,2</sup>, Irene Rubio<sup>1,2</sup>, Roel Goldschmeding<sup>1,2</sup>, Marta Ruiz-Ortega<sup>1,2</sup>.

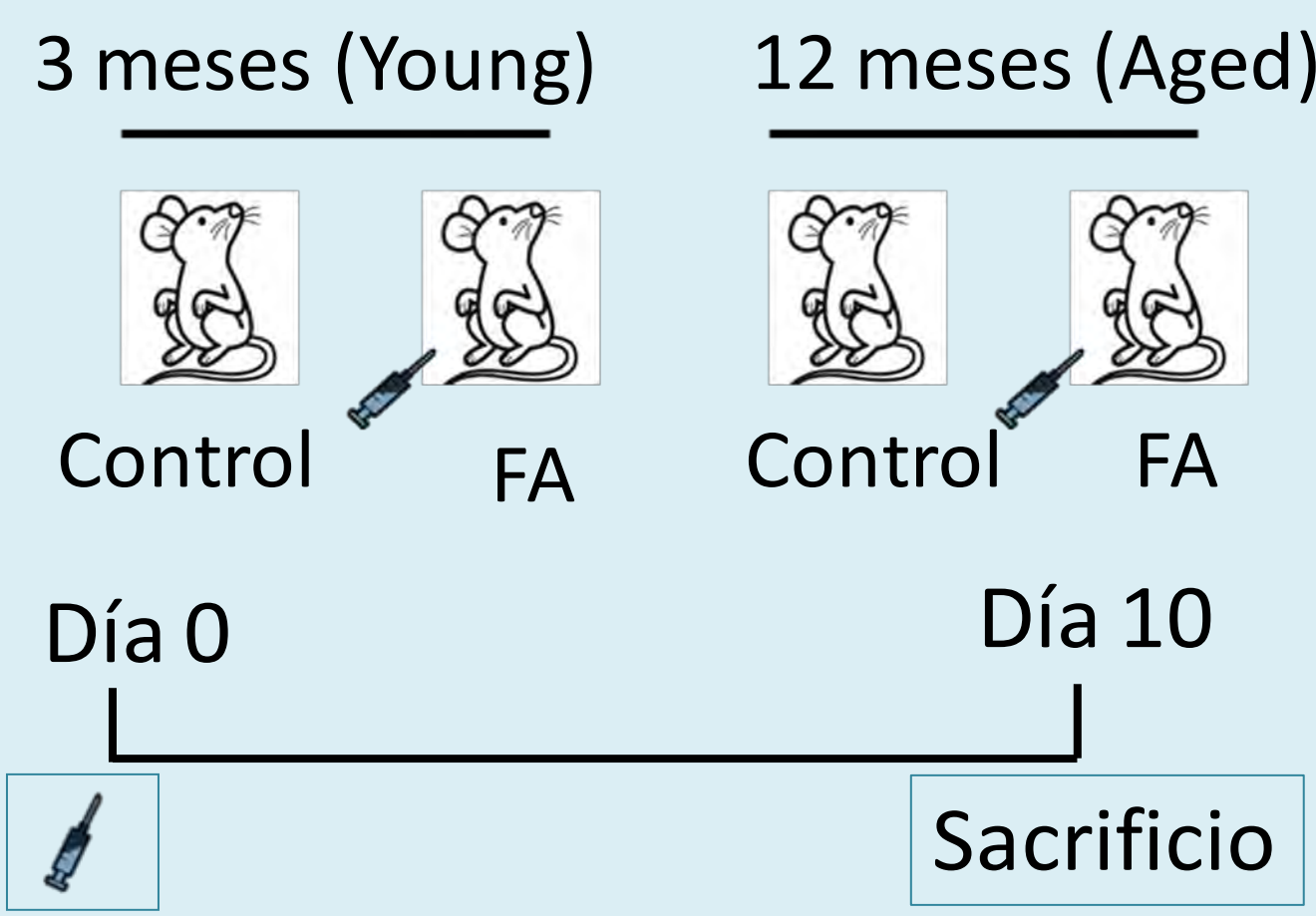
1. Universidad Autónoma de Madrid, IIS-FJD. Laboratorio de Biología celular y molecular en Patología Vascular y Renal. Avda Reyes Católicos, 2. 28040, Madrid; 2. Red de Investigación Renal (REDinREN), Instituto de Salud Carlos III, 28040 Madrid; 3. Department of Pathology, University Medical Center Utrecht, H04.312, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, The Netherlands; 4. Laboratorio de inmunología traslacional, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Av. Roma, s/n, 33011 Oviedo.

## Introducción

En pacientes envejecidos la enfermedad renal crónica (ERC) es muy frecuente y está asociada a una elevada mortalidad. En nuestro grupo hemos descrito previamente que en ratones envejecidos de 12 meses aumentaba la respuesta de mecanismos antioxidantes celulares, así como el infiltrado inflamatorio. En estos ratones con daño renal agudo (DRA) observamos que además se activan mecanismos de senescencia celular y muerte por necroptosis de las células tubuloepiteliales, pero se desconocen los mecanismos que dan lugar a la ERC. Por ello, nuestro siguiente paso es esclarecer los mecanismos implicados en la transición de DRA a ERC en el envejecimiento.

## Métodos

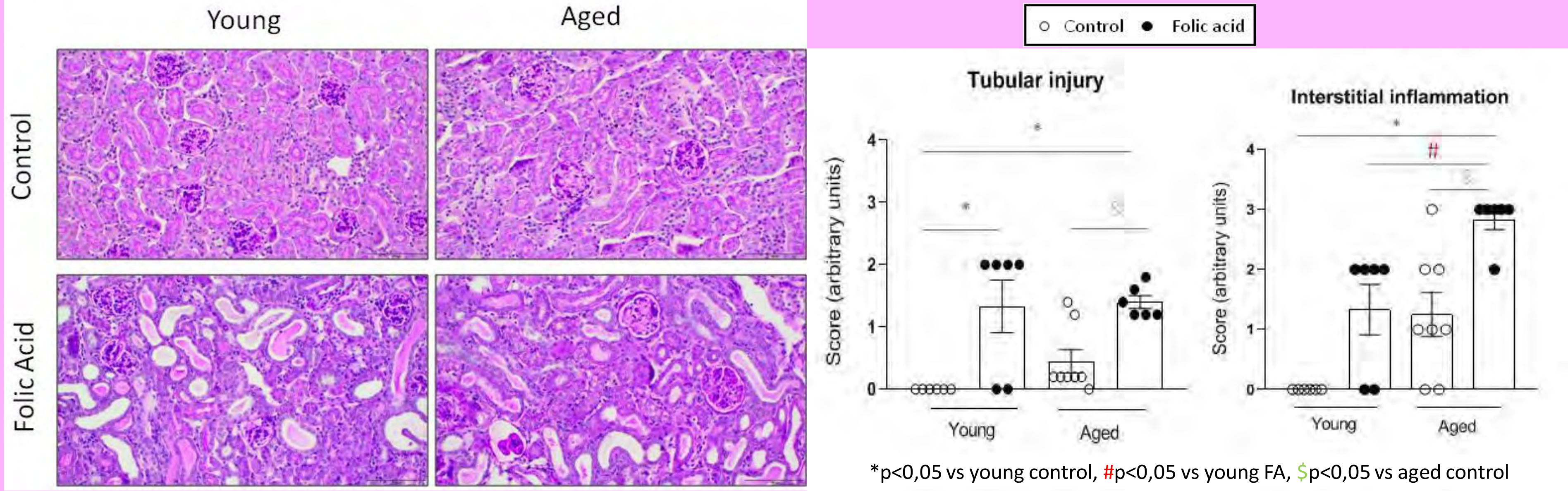
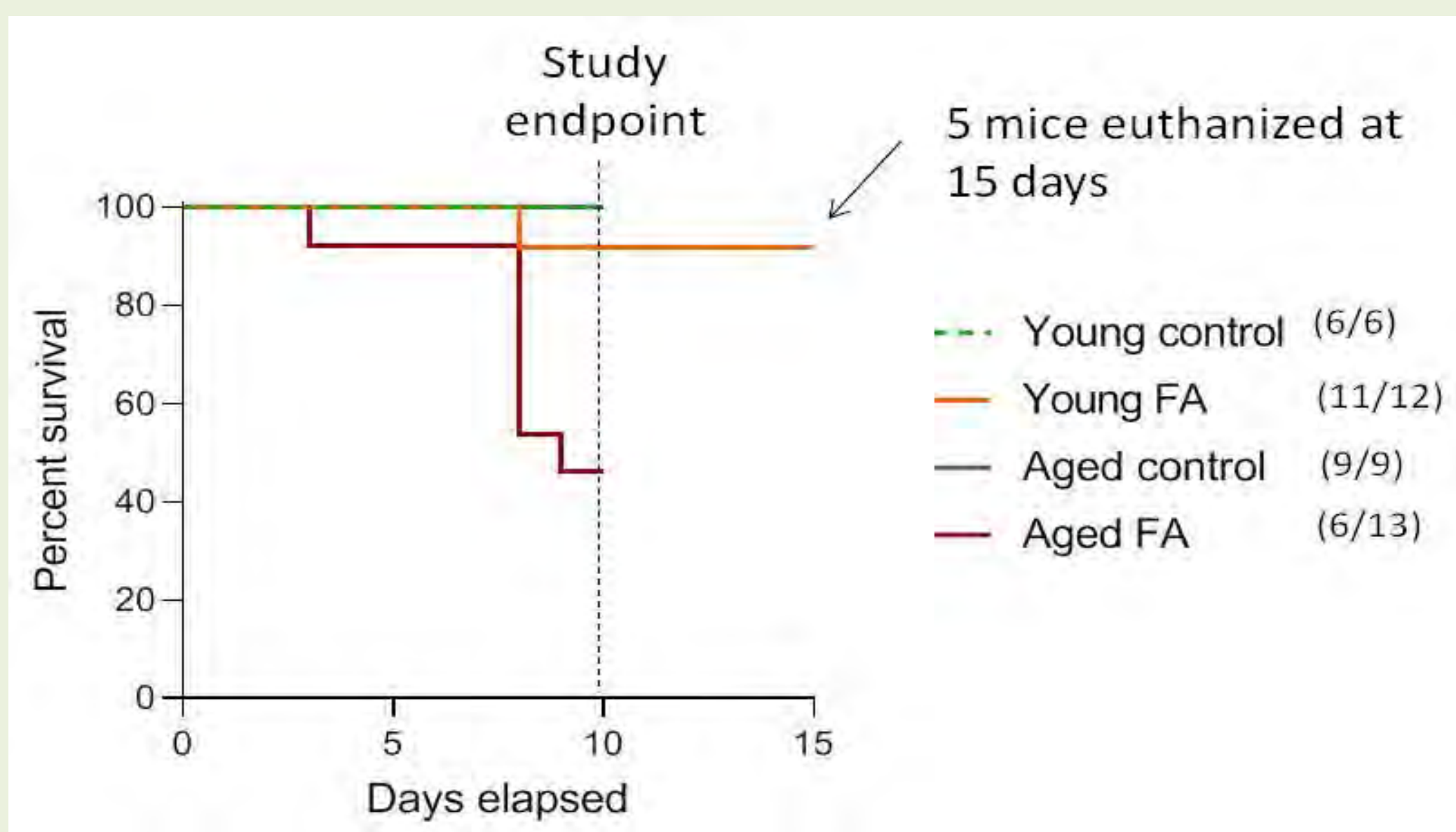
Se administró una dosis de ácido fólico (FA, 125mg/kg) en ratones jóvenes (3 meses) y en ratones envejecidos (12 meses). Los análisis se realizaron a los 10 días tras la inyección.



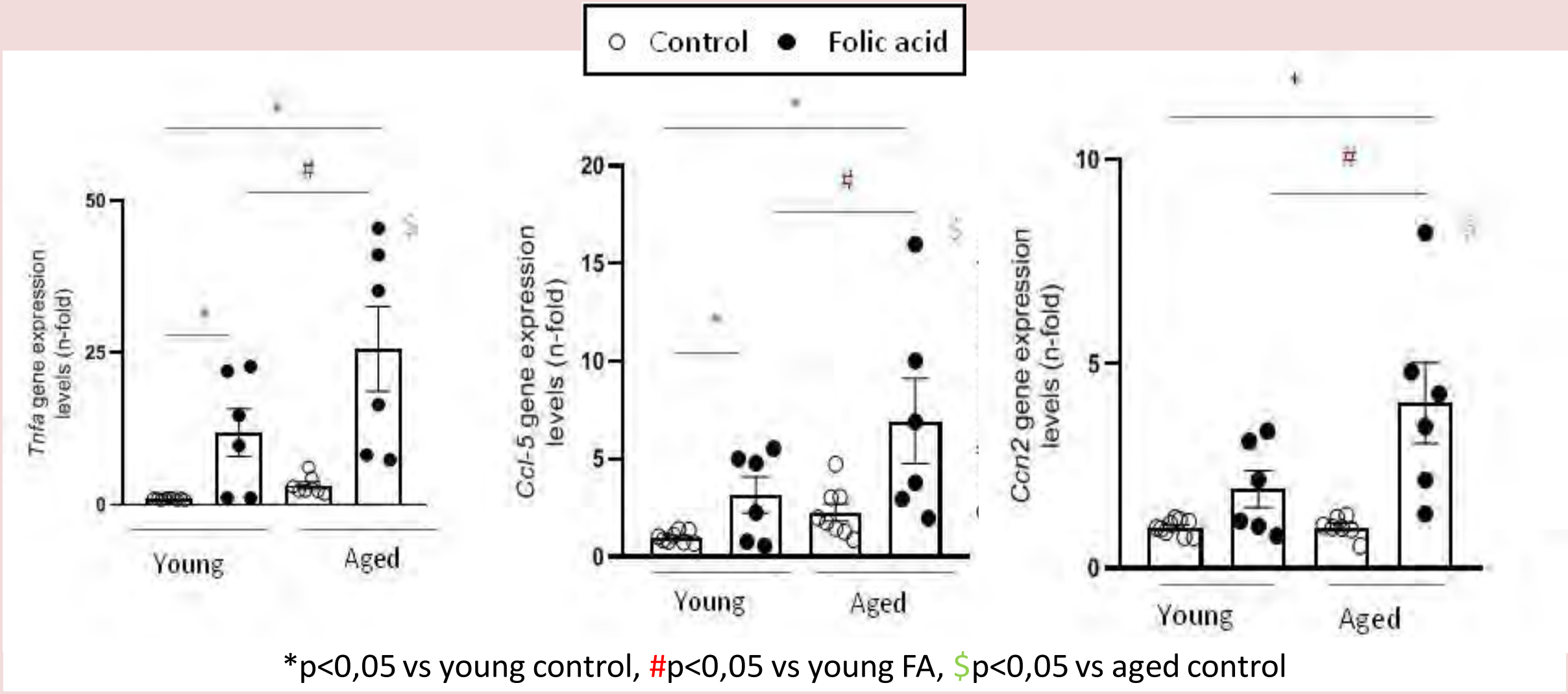
## RESULTADOS

El infiltrado inflamatorio intersticial fue mayor en el grupo de ratones envejecidos inyectados con FA con respecto a los dañados jóvenes, pero no hubo diferencias en el daño tubular

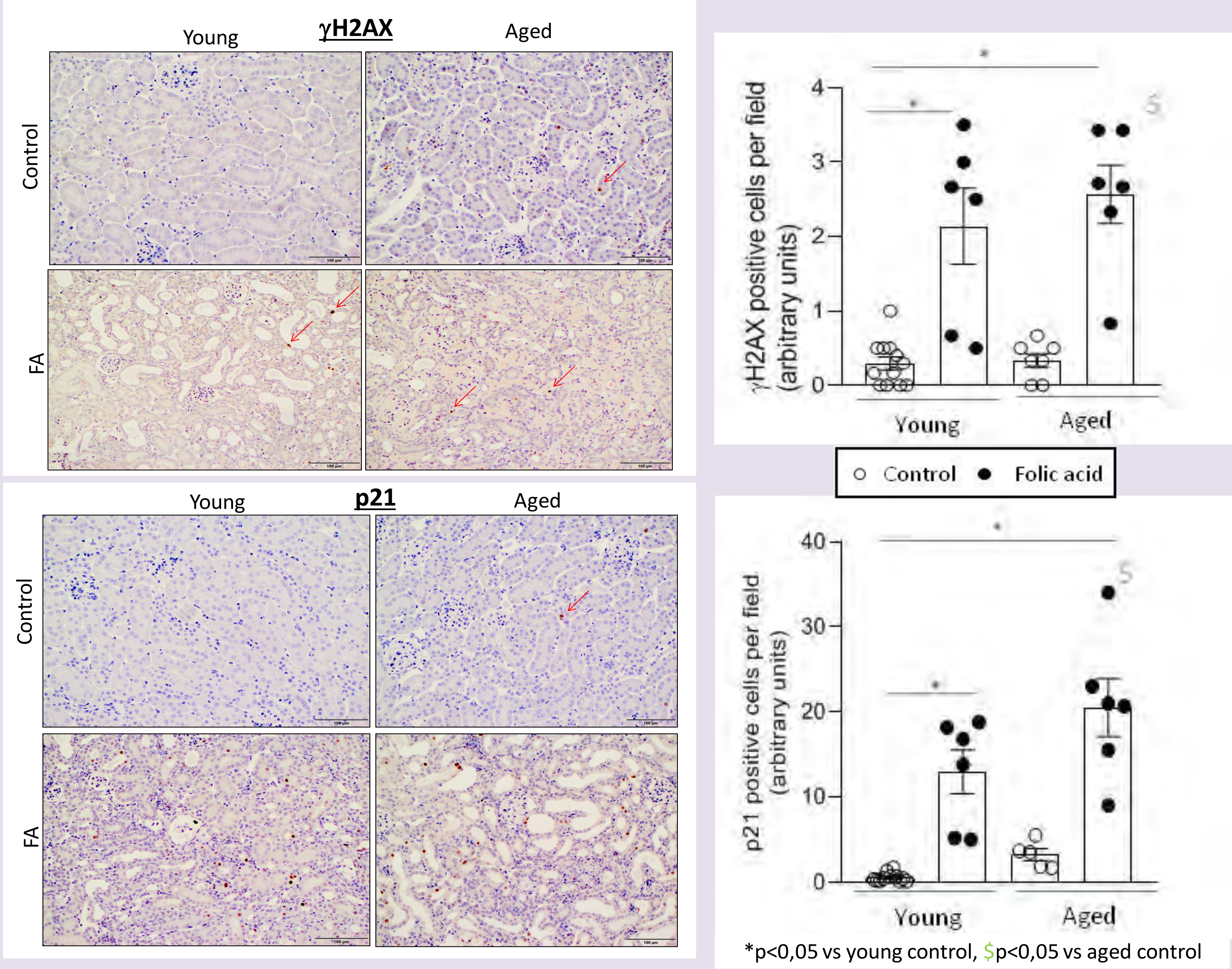
La mortalidad en el grupo de ratones envejecidos fue de un 54% alrededor del día 8 tras la inyección del FA



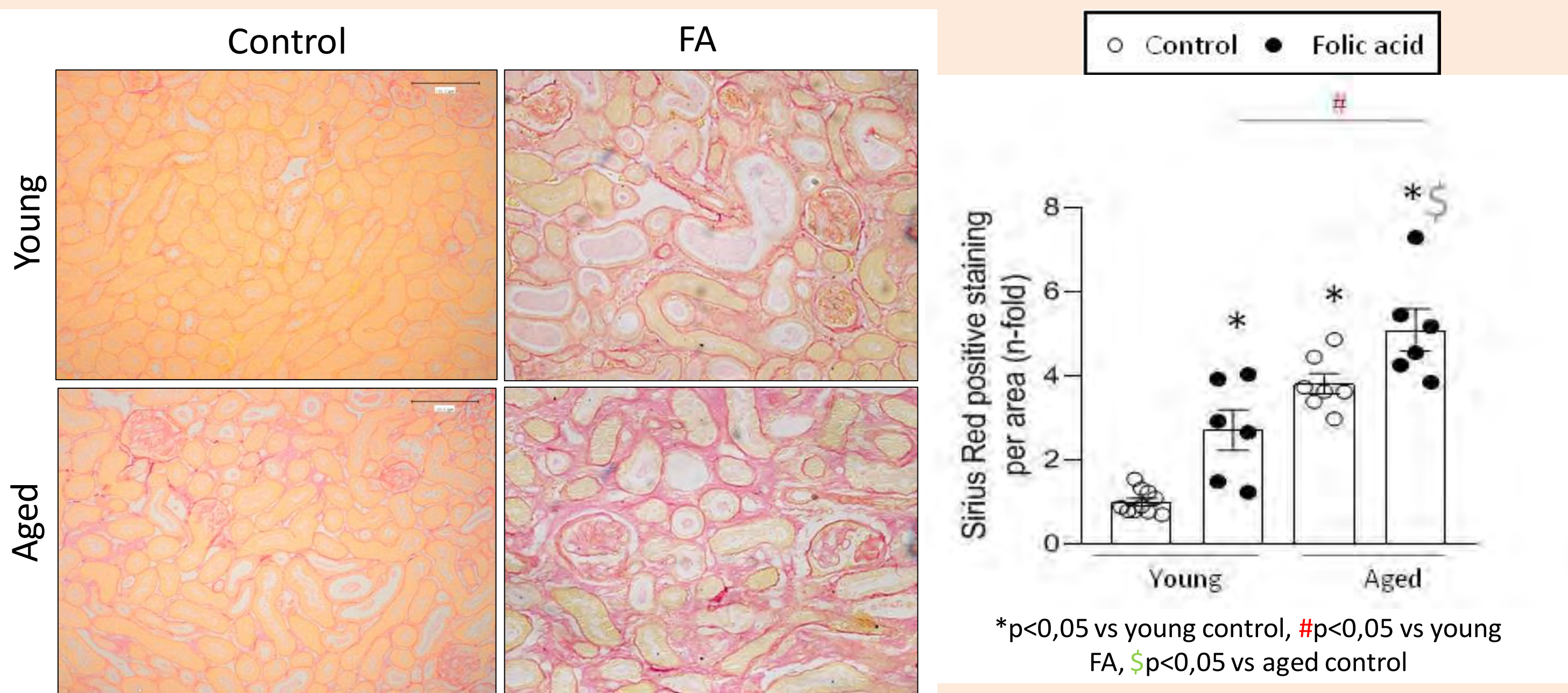
Algunos genes pertenecientes al secretoma aberrante de las células senescentes (denominado SASP), se encontraron sobreexpresados en los ratones envejecidos dañados con respecto a los jóvenes



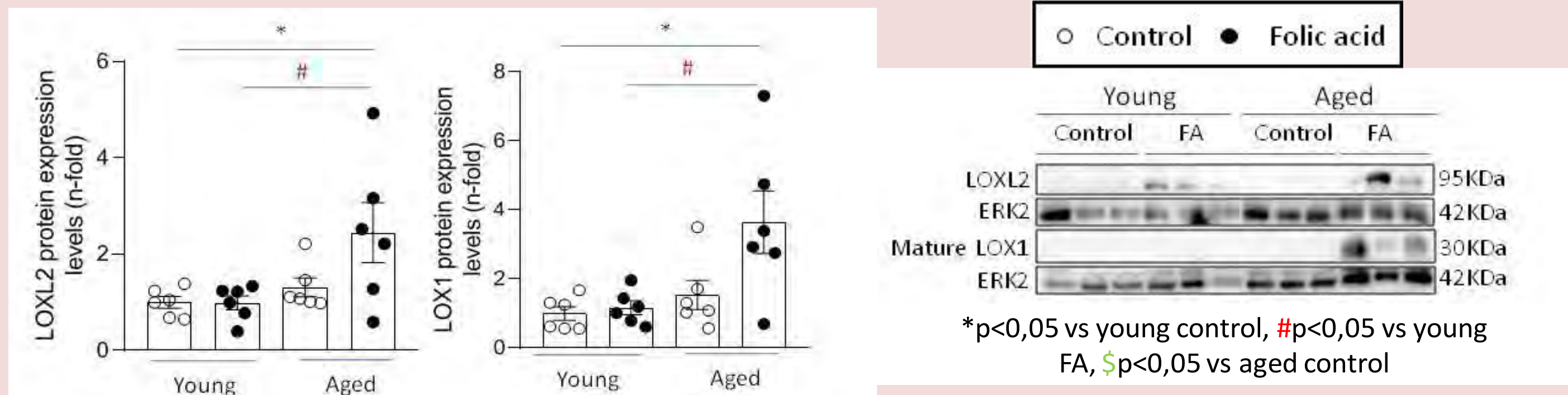
Dos de los marcadores de la senescencia celular, el  $\gamma$ H2AX y el p21, no se encontraron más expresados en ratones envejecidos tras 10 días de FA con respecto a los jóvenes



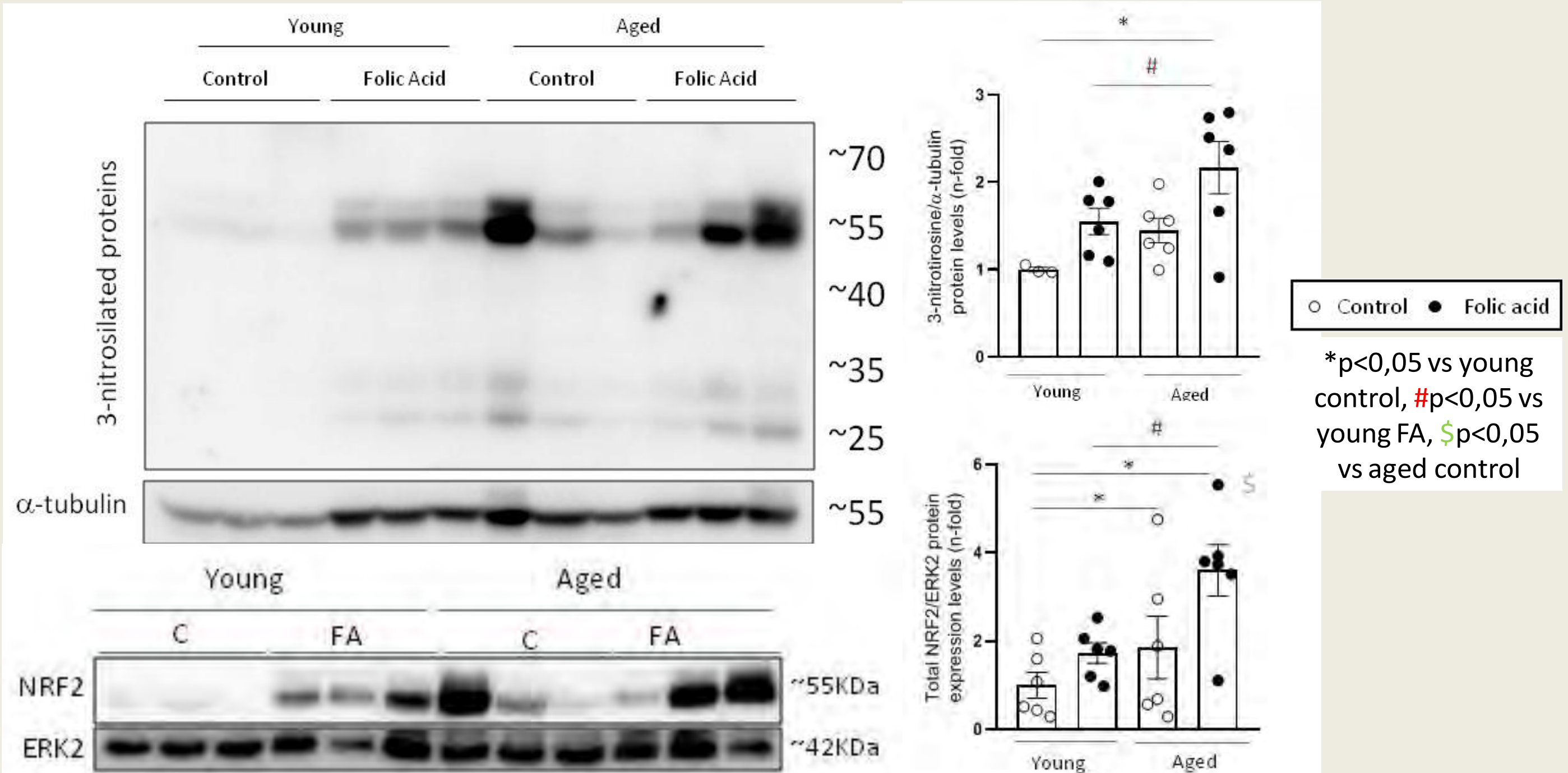
La acumulación de colágeno se encontró exacerbada en los ratones envejecidos dañados con respecto a los jóvenes



Se observó mayor expresión proteica de dos de las enzimas encargadas del entrecruzamiento del colágeno, LOX1 y LOX2, en los ratones envejecidos dañados respecto a los jóvenes



Tanto la nitración de proteínas, como la proteína NRF2 responsable de la respuesta a la oxidación, se encontraron incrementadas en los riñones dañados de los ratones envejecidos



**Conclusión:** Nuestro trabajo demuestra que la transición de DRA a ERC en ratones envejecidos está caracterizada por mayor mortalidad, infiltración de células proinflamatorias y fibrosis renal. Los mecanismos involucrados en esta mayor susceptibilidad a la progresión a ERC, podrían estar mediados por una disregulación de los procesos REDOX de la célula y de una inflamación sostenida.