

Tgfb β 3 como modulador sexo-dependiente del daño renal asociado a disfunción mitocondrial: posible mecanismo de lipotoxicidad

Javier Vicente Gutiérrez (&,¹), María González Poza (&,¹), Elvira Pérez Marlasca (¹) Borja Lanzón (¹), Elia Escasany (¹), Almudena García Carrasco (¹), Patricia Corrales (¹), Adriana Izquierdo Lahuerta (¹), Rocío Vila Bedmar (*,¹), Gema Medina Gómez (*,¹)

¹Área de Biología Bioquímica y Biología Molecular. Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Avd. de Atenas s/n. 28922, Alcorcón (Madrid), Spain

*Misma contribución.*Autoras de correspondencia: rocio.vila@urjc.es, gema.medina@urjc.es

Introducción

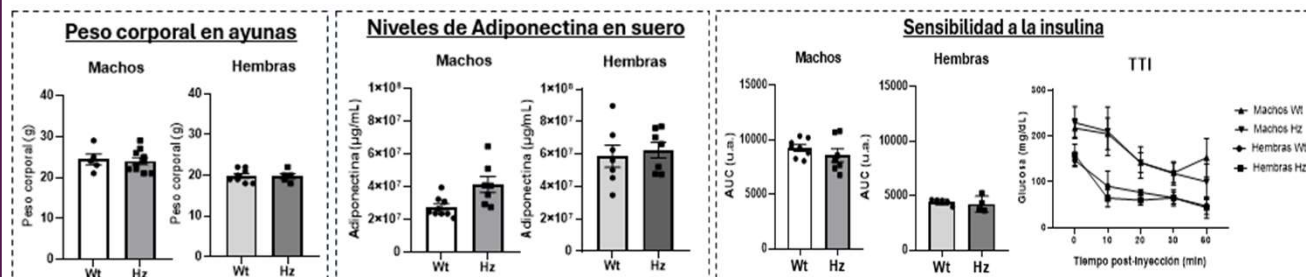
Según la literatura científica, entre las isoformas de Tgfb β , Tgfb β 1 ha sido durante mucho tiempo asociada a la fibrosis renal, al contrario que Tgfb β 3, cuyo papel en esta patología aún no se ha explorado. Resultados previos publicados por nuestro grupo de investigación han mostrado que la pérdida parcial de Tgfb β 3 en ratones macho, pero no en hembras, de 4 meses de edad, está implicada en el desarrollo de fibrosis renal y acumulación de lípidos debido a la desregulación observada a nivel del funcionamiento mitocondrial y del metabolismo lipídico. Estos resultados sugieren que el déficit de Tgfb β 3 podría causar efectos diferentes según el sexo en el desarrollo de daño renal.

Objetivo

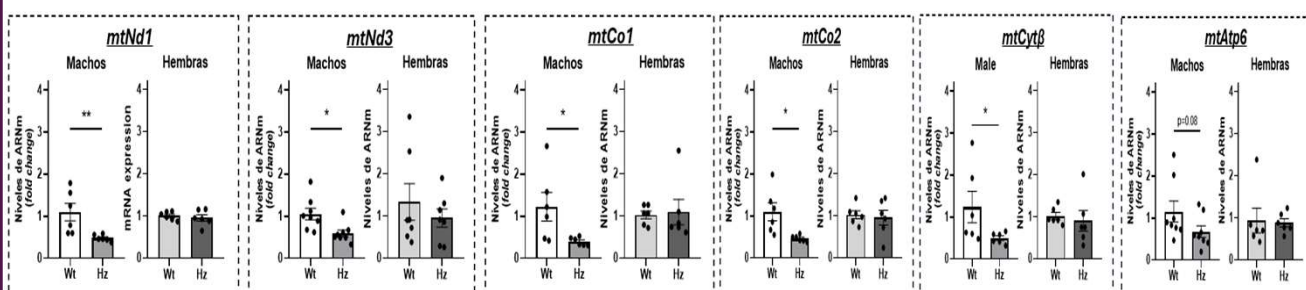
La disfunción mitocondrial juega un papel clave en el desarrollo de diferentes patologías, incluyendo la enfermedad renal crónica (ERC) y la fibrosis. Por esta razón, nuestro objetivo se centra en estudiar en ratonas/es hembras y machos los diferentes efectos que tiene Tgfb β 3, influenciados por las hormonas sexuales, tanto en el funcionamiento mitocondrial como la fibrosis renal.

Resultados

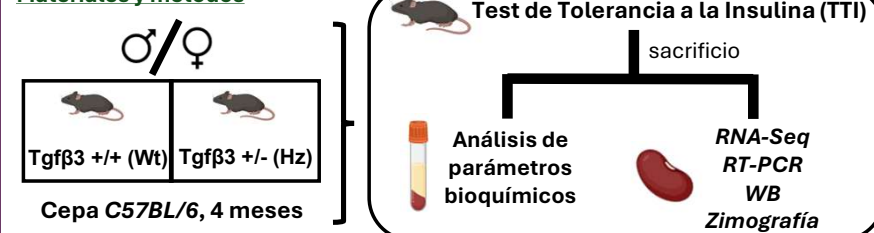
1. La deficiencia parcial de Tgfb β 3 no afecta ni al peso corporal, ni a la sensibilidad a la insulina, ni a los niveles de adiponectina en ambos sexos.



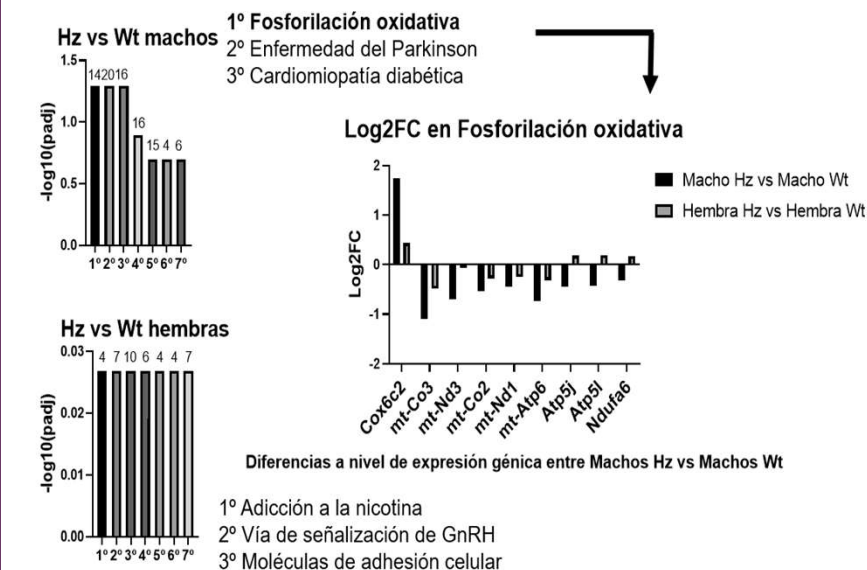
3. A nivel renal, se observa una reducción en la expresión de genes mitocondriales en los ratones macho H_z, pero no en las ratonas hembras H_z.



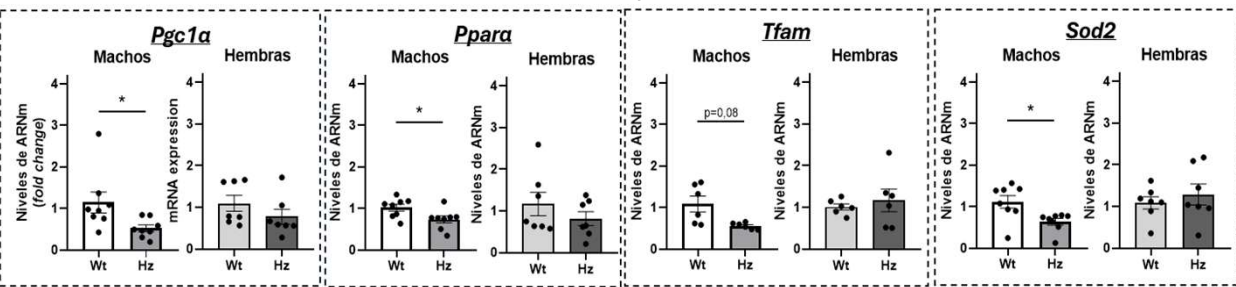
Materiales y métodos



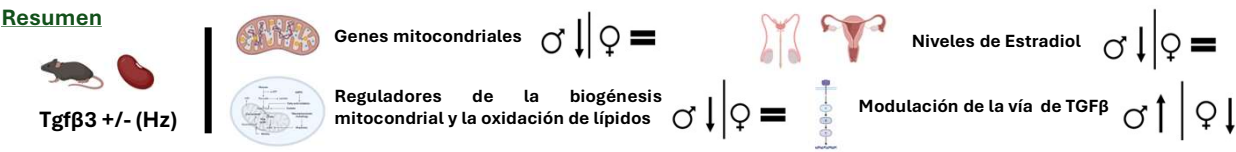
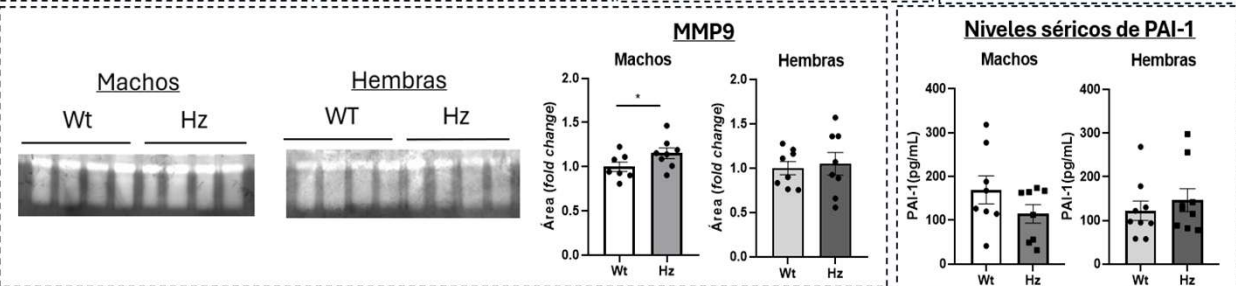
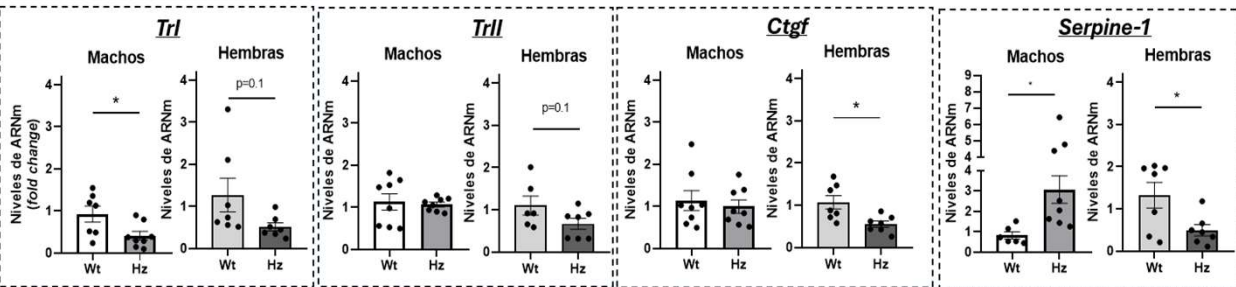
2. El análisis del RNA-Seq de riñón muestra una menor expresión de genes relacionados con la fosforilación oxidativa en los ratones macho H_z en comparación con los ratones Wt, mientras que esta diferencia por el genotipo no se presenta en las ratonas hembras.



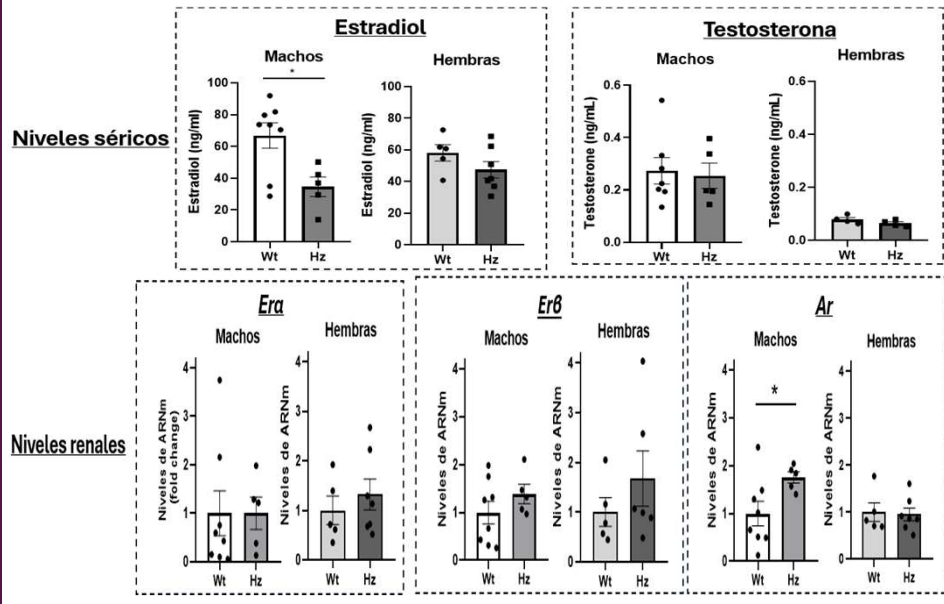
4. La expresión de factores de transcripción de la β -oxidación, de la biogénesis mitocondrial y de los genes implicados en la detoxificación de ROS mitocondriales decrece únicamente en los ratones macho Hz, en comparación con los Wt.



5. La expresión de los genes que codifican para los receptores de Tgfb β (*Trl*) y (*Trll*) a nivel renal, se modula de manera diferente en ratonas/es hembras y machos Hz en comparación con las/os ratonas/es Wt, lo cual, se correlaciona, por un lado, con una menor expresión de genes diana de Tgfb β (*Serpine-1* y *Ctgf*) en hembras Hz, pero no en los machos del mismo genotipo, y, por otro lado, con una mayor expresión de *Serpine-1* y una mayor activación MMP-9 en machos Hz con respecto a los Wt. Además, estos resultados no dependen a nivel sistémico de los niveles séricos de PAI-I.



6. En relación con las hormonas sexuales, a nivel sistémico, solo se observa una disminución de los niveles circulantes de estradiol en los ratones macho Hz en comparación con los ratones Wt; sin embargo, no se aprecian cambios en los niveles de testosterona en ninguno de los dos sexos. A nivel renal, mientras que la expresión génica del receptor de andrógenos (*Ar*) se observa incrementada en los ratones macho Hz en comparación con los ratones Wt, la de los genes codificantes de los receptores de estrógenos (*Era* y *ErB*) no se ve alterada ni en ratones macho, ni en ratonas hembras.



Conclusiones

1. La haploinsuficiencia de Tgfb β 3 no afecta a la sensibilidad a la insulina, ni a otros parámetros bioquímicos implicados en la regulación metabólica a nivel sistémico.
2. A nivel renal, Tgfb β 3 tiene un papel importante en la regulación de genes involucrados en la fosforilación oxidativa y en la función mitocondrial.
3. En hembras la presencia incompleta de Tgfb β 3 conlleva una reducción en la expresión de genes diana de Tgfb β , lo que sugiere que las hembras disponen de un mecanismo protector frente al desarrollo de fibrosis renal.
4. Los menores niveles de estradiol séricos y el incremento en la expresión génica del receptor de andrógenos, específicamente en los ratones macho Hz, podría respaldar la investigación en hembras sobre un posible nuevo mecanismo renoprotector regulado por los estrógenos.
5. Nuestros resultados supondrían considerar a Tgfb β 3 como una posible diana terapéutica para futuras terapias en el tratamiento de la fibrosis renal, con diferentes efectos según el sexo.

Agradecimientos

PID2020-116875RB-I00 financiado por AEI y P2022/BMD-7227 financiado por CM. Proyectos Puentes de la URJC.

t-Student y Anova son los tests estadísticos utilizados. * p-value <0,05 y ** p-value <0,01 (ratones Wt vs Hz).