



# Cirugía Española



[www.elsevier.es/cirugia](http://www.elsevier.es/cirugia)

## P-17 - PAPEL DE LA NICOTINAMIDA N-METILTRANSFERASA (NNMT) COMO POSIBLE BIOMARCADOR EN LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA (FPI)

Chuliá Peris, L.<sup>1</sup>; Carreres Rey, C.<sup>1</sup>; Tamayo Torres, E.<sup>1</sup>; Estors Guerrero, M.<sup>2</sup>; Alcácer García, J.<sup>3</sup>; Cremades Mira, A.<sup>2</sup>; Lahoz Rodríguez, A.<sup>4</sup>; Carretero Asunción, J.<sup>1</sup>; Galbis Caravajal, J.M.<sup>2</sup>; Pereda Cervera, J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitat de València, Valencia; <sup>2</sup>Hospital de la Ribera, Alzira; <sup>3</sup>Hospital Quirón Valencia/Grupo Hospitalario Quirón, Valencia; <sup>4</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia.

### Resumen

**Introducción:** La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) está definida como una neumonía intersticial fibrosante crónica de causa desconocida, progresiva y fatal que afecta fundamentalmente a adultos mayores de 60 años. La ausencia de tratamientos efectivos y su diagnóstico tardío suscitan la necesidad de encontrar nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas. El fenotipo miofibroblasto, efector del proceso fibrótico, juega un papel de enorme importancia por su capacidad de proliferación, migración, contracción y síntesis de proteínas de la matriz extracelular como el colágeno. Resultados previos de nuestro grupo identifican la enzima metabólica NNMT como directora de la transformación epitelio-mesenquimal (EMT) en células epiteliales tumorales, proceso con características comunes con la transición fibroblasto-miofibroblasto (FMT).

**Objetivos:** Nuestra hipótesis fue que la NNMT podría jugar un papel de relevancia en los procesos fibróticos asociados a la FMT y convertirse en un posible biomarcador en la FPI. Nuestro objetivo fue estudiar la implicación de la NNMT en la FMT de fibroblastos de pacientes con FPI y determinar la presencia de NNMT en muestras clínicas de histología.

**Métodos:** Se aislaron, cultivaron y compararon poblaciones de fibroblastos primarios procedentes de biopsias pulmonares de pacientes con FPI (N = 15) y neumotórax espontáneo como grupo control (N = 30). Utilizando TGF- $\beta$ 1 (profibrótico) e IL1 $\beta$  (antifibrótico y proinflamatorio) se caracterizaron esos fibroblastos analizando parámetros asociados a FMT y EMT. Mediante técnicas de transducción génica, se inhibió la NNMT para evaluar su rol en estos procesos. Se analizó la presencia de NNMT en cortes histológicos procedentes de pacientes.

**Resultados:** Los resultados muestran que los fibroblastos de FPI presentan una sobreexpresión de marcadores fibróticos ( $\alpha$ -SMA, COL1A1 y COL1A2) respecto a los fibroblastos control. La inducción con TGF- $\beta$ 1 incrementó la expresión de marcadores fibróticos y marcadores mesenquimales en ambas poblaciones de fibroblastos. En cambio, la IL1 $\beta$  disminuyó estos marcadores únicamente en los fibroblastos fibróticos. La actividad enzimática y la expresión proteica y génica de la NNMT se mostró incrementada en fibroblastos de FPI respecto a los controles. La inhibición de NNMT en fibroblastos de FPI disminuyó la expresión de marcadores fibróticos y mesenquimales e incrementó el área cerrada de herida por migración y/o proliferación. Estudios de inmunofluorescencia específicos para NNMT y  $\alpha$ -SMA mostraron que ambos marcadores coexpresan, indicando una

relación directa en la adquisición del fenotipo miofibroblasto y el desarrollo de fibrosis. Finalmente, los resultados de inmunohistoquímica de pacientes con FPI mostraron que NNMT y  $\alpha$ -SMA se expresan en zonas de fibrosis reactiva y no en tejido sano.

**Conclusiones:** Nuestros resultados indican que la NNMT se expresa en muestras clínicas de pacientes con FPI y en fibroblastos obtenidos de los mismos. Además, los fibroblastos control y fibróticos sobreexpresan NNMT en ambientes profibróticos y esta expresión disminuye en ambientes antifibróticos. La inhibición de la expresión de NNMT disminuye el fenotipo fibrótico asociado a los fibroblastos. Todo ello apunta a que la NNMT juega un papel de relevancia en los procesos fibróticos asociados a la FPI y presenta a esta enzima como un marcador prometedor de fibrosis que podría constituir una diana terapéutica para su tratamiento.