



## P017 - LA INHIBICIÓN DE ROCK DISMINUYE LA gravedad DE LA ARTRITIS EN EL MODELO MURINO POR TRANSFERENCIA DE SUERO K/BxN

Á. Rodríguez Trillo, N. Mosquera, C. Pena, A. Mera, A. González y C. Conde

Laboratorio de Reumatología Experimental y Observacional y Servicio de Reumatología. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS). SERGAS. Santiago de Compostela.

### Resumen

**Introducción:** Los sinoviocitos tipo fibroblasto (FLS) tienen un papel clave en la inflamación y el daño articular en la artritis reumatoide (AR). Adquieren un fenotipo agresivo, invaden las estructuras articulares y secretan metaloproteasas y catepsinas que destruyen el tejido. Previamente hemos mostrado la implicación de la vía no canónica de Wnt5a en este fenotipo agresivo de los FLS, potenciando su capacidad de migración e invasión, y estimulando la producción de citoquinas inflamatorias y metaloproteasas. La vía no canónica de Wnt incluye la vía de polaridad celular planar (PCP), que lleva a la activación de Rho y Rac GTPasas, y la vía de Wnt/Ca<sup>2+</sup>. Nuestros resultados indican que Wnt5a contribuye al fenotipo agresivo de los sinoviocitos reumatoides mediante su interacción con el receptor RYK, a través de la vía de señalización Rho-ROCK y la activación de las MAP kinasas ERK y P38, así como la activación de AKT y GSK3 $\beta$ .

**Objetivos:** Evaluar el potencial terapéutico del inhibidor específico de la vía de Rho-ROCK (Y-27632) en el modelo murino de artritis pasiva por transferencia de suero K/BxN.

**Métodos:** Se utilizaron dos grupos de ratones C57BL/6J, en el grupo control los ratones fueron tratados con suero fisiológico y en el grupo experimental los ratones se trataron con el inhibidor de ROCK (Y-27632). La artritis se indujo mediante la inyección, por vía intraperitoneal, de 100  $\mu$ l de suero K/BxN a día 0 y día 2. En el grupo experimental los ratones se trataron con inyecciones intraperitoneales diarias de 10 mg/kg de Y-27632 desde el día 0 hasta su sacrificio, a día 10. Los ratones controles se trataron con el mismo volumen de suero fisiológico. La evolución clínica de la artritis se determinó por dos observadores siguiendo un sistema de puntuación semicuantitativo del grado de inflamación de cada articulación. Para el análisis histológico se decidió obtener las articulaciones del tobillo y pie derechos. Se fijaron en formol durante 6h y fueron descalcificadas en tampón fosfato salino (PBS), EDTA 0,5M durante tres semanas. Las articulaciones incluidas en parafina fueron cortadas y teñidas con hematoxilina y eosina (H&E) y toluidina. Finalmente, se extrajo ARN total de las restantes articulaciones y se analizó la expresión de mediadores inflamatorios y metaloproteasas mediante real-time PCR.

**Resultados:** Se indujo artritis mediante transferencia de suero de ratones K/BxN en ratones C57BL/6J, que fueron tratados simultáneamente con Y-27632 (inhibidor de ROCK) o con suero

fisiológico. La incidencia de la artritis fue del 100% en ambos grupos de ratones y no hubo diferencias en el curso de la enfermedad. La severidad artritis fue significativamente menor en el grupo tratado con el inhibidor que en el grupo control. Asimismo, el análisis histológico de las articulaciones mostró resultados similares. Además, los niveles de ARNm de IL6, IL1 $\beta$ , CXCL1, MMP3, MMP9 y MMP13 en el tejido articular de ratones tratados con el inhibidor de ROCK fueron significativamente menores que los observados en el grupo control. El inhibidor redujo la expresión de TNF y NOS2 en el tejido articular hasta los niveles detectados en ratones C57BL/6J sin artritis.

**Conclusiones:** Estos resultados indican que la inhibición específica de la vía Rho-ROCK mediante Y-27632 disminuye la severidad de la artritis en el modelo murino K/BxN e identifica a ROCK como diana terapéutica potencial en la AR.

Financiación: ISCIII/PI17/01660/ProgramaRETICS, RD16/0012/0014/Cofinanciado FEDER.