**P 90
INHIBICIÓN DE LA OSIFICACIÓN HETEROTÓPICA MEDIADA POR NICOTINAMIDA A TRAVÉS DEL BLOQUEO DE LA VÍA DE PPAR Y NFκβ EN CÉLULAS C2C12 PRE-OSTEOBLÁSTICAS**
Fernando Rivas Valdés1, Iván Quevedo Langenegger2, Soraya Gutiérrez Gallegos1
1Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Concepción, 2Sección de Endocrinología, Universidad de Concepción

La Osificación heterotópica (HO) es una condición en donde ocurre la formación de hueso ectópico, es decir extra esquelético, en tejidos blandos del organismo como resultado de daño tisular, gatillando una respuesta inflamatoria prolongada que recluta precursores celulares locales y circulantes hacia el sitio de la lesión. Se presenta como una complicación en situaciones clínicas como traumatismos, cirugías traumatológicas, en el neonato posterior a partos vaginales, traumatismos encéfalos craneanos, quemaduras severas, artroplastia de cadera, lesiones de la médula espinal, etc. Esta condición genera disminución en la movilidad de articulaciones y dolor que usualmente está acompañado de inflamación de tejido. Se han utilizado diversas terapias para evitar la HO como el uso de anti-inflamatorios no esteroidales o la utilización de bifosfonatos, sin embargo en algunos casos la efectividad de la terapia es baja además de producir efectos secundarios. Una nueva alternativa para el tratamiento y prevención de HO es la utilización de Nicotinamida una molécula derivada de la vitamina B3 que posee un potente efecto anti-inflamatorio capaz de inhibir citoquinas pro-inflamatorias. Tiene la ventaja de ser una molécula de baja toxicidad, hidrosoluble y de fácil absorción a través del epitelio gastrointestinal.

**Objetivo:** Determinar el efecto de Nicotinamida sobre la vías diferenciación osteoblástica e identificar las vías de señalización involucradas.

**Materiales y Métodos:** Células C2C12 fueron sometidas a 4 tratamientos: Tratamiento control, tratamiento con Nicotinamida (20mM), tratamiento con BMP-2 (500 ng/mL) y tratamiento Nicotinamida+BMP-2 por 16 horas. Se extrajo ARN total seguido de aislamiento de ARNm, el cual se transformó a cDNA para ser secuenciado. Las lecturas se mapearon contra el genoma de referencia de Mus musculus, realizando un análisis de expresión diferencial (Cufflinks p<0.05). El análisis funcional de Ontologia Génica se realizó con genes expresados diferencialmente 2-fold de manera significativa entre las condiciones utilizando la base de datos KEGG (KyotoEncyclopedia of Genes and Genomes).

**Resultados:** Se encontró que en el tratamiento conjunto (NA+BMP) redujo la expresión de gen Fabp el cual participa en la ruta de activación del ácido retinoico involucrados en las vías de señalización de PPAR. Adicionalmente, se observó que hubo un aumento en la expresión del gen Sesn3, el cual activa a Sirt1 quien inhibe la vía de NFκβ.

**Conclusión:** Nicotinamida ejerce un efecto de inhibición de la osteoblastogénesis a través de las vías PPAR involucrada en la síntesis de ácido retinoico y la vía NFκβ involucrada en procesos inflamatorios. Los análisis bioinformáticos corroboran los resultados previamente observados en los estudios in vitro de inhibición de la osteoblastogénesis y los estudios clínicos en donde se observó una disminución de la osificación heterotópica.