

# Control temporal del acoplamiento osteoclastogénico RANKL/OPG por valsartán en la enfermedad periodontal experimental

## Temporary control of RANKL/OPG osteoclastogenic coupling by valsartan in experimental periodontal disease

María Gabriela Matos<sup>1a\*</sup>, Anita Israel<sup>2a</sup>, Lourdes Perdomo<sup>3b</sup>,  
Marco Álvarez<sup>4b</sup>, María del Rosario Garrido<sup>5a</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad periodontal se caracteriza por una pérdida progresiva del hueso alveolar mediada por la activación osteoclástica. El eje molecular, constituido por el receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANK), su ligando (RANKL) y el receptor señuelo osteoprotegerina (OPG), determina el destino del remodelado óseo. Aunque el Sistema Renina-Angiotensina (SRA) tisular local ha sido vinculado a procesos inflamatorios crónicos, su papel en la regulación temporal de la relación RANKL/OPG en el microambiente periodontal bajo el bloqueo del receptor AT<sub>1</sub> aún no ha sido completamente esclarecido.

**Objetivo:** Evaluar el efecto, dependiente del tiempo, del antagonista del receptor AT<sub>1</sub>, valsartán, sobre la expresión tisular de RANKL y OPG en un modelo experimental de enfermedad periodontal inducida por lipopolisacárido (LPS) a los 7 y 14 días de tratamiento.

**Materiales y Métodos:** se utilizaron ratas Sprague-Dawley machos, distribuidas en los grupos: Control, LPS (inyección gingival), Valsartán (VAL; 10 mg/kg/día, p.o.) y LPS+Valsartán (L+V). A los 7 y 14 días de tratamiento, se obtuvieron secciones histológicas

seriadas de los maxilares. La expresión cuantitativa de RANKL y OPG en el tejido periodontal se determinó mediante inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos específicos y análisis posterior mediante microscopía confocal láser (densidad óptica y porcentaje de área positiva, con el software ImageJ). **Resultados:** El tratamiento agudo con LPS (7 días) indujo una marcada inmunorreactividad de RANKL y una disminución recíproca de los niveles protectores de OPG, sesgando significativamente el balance local hacia un fenotipo osteoclastogénico destructivo. En la fase crónica (14 días), esta alteración en la relación RANKL/OPG se perpetuó y se correlacionó con la pérdida estructural ósea. El tratamiento con valsartán (grupo L+V) revirtió significativamente los efectos del LPS en ambos periodos de tiempo, atenuando la sobreexpresión de RANKL y preservando los niveles basales de OPG, estabilizando así el índice RANKL/OPG en niveles similares a los del grupo control sin alterar la presión arterial sistémica. **Conclusión:** El bloqueo local del receptor AT<sub>1</sub> con valsartán, ejerce un potente efecto protector bimodal dependiente del tiempo que modula directamente la homeostasis ósea alveolar. Al normalizar la relación molecular RANKL/OPG desde la fase temprana, el fármaco frena la señalización aguas arriba requerida para la diferenciación osteoclástica, consolidando al SRA tisular como una diana terapéutica pleiotrópica clave para mitigar la destrucción ósea periodontal de forma independiente de la hemodinamia sistémica.

**Palabras clave:** Enfermedad periodontal, RANKL, osteoprotegerina, receptor AT<sub>1</sub>, valsartán, microscopía confocal

### ORCID:

<sup>1</sup> [0000-0001-7290-5237](https://orcid.org/0000-0001-7290-5237)

<sup>2</sup> [0000-0003-1812-0759](https://orcid.org/0000-0003-1812-0759)

<sup>3</sup> [0000-0002-9104-3502](https://orcid.org/0000-0002-9104-3502)

<sup>4</sup> [0000-0002-1781-4532](https://orcid.org/0000-0002-1781-4532)

<sup>5</sup> [0000-0001-9662-4405](https://orcid.org/0000-0001-9662-4405)

\*Autor de correspondencia: María Gabriela Matos.  
E-mail: [gbielamatos@hotmail.com](mailto:gbielamatos@hotmail.com)

Recibido: 12 de mayo 2026

Aceptado: 25 de junio 2026

a Laboratorio de Neuropéptidos, Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela.

b Sección de Microscopía Electrónica del Instituto Anatómico José Izquierdo. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela.

## SUMMARY

**Introduction:** Periodontal disease is characterized by a progressive loss of alveolar bone mediated by osteoclast activation. The molecular axis consisting of the receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANK), its ligand (RANKL), and the decoy receptor osteoprotegerin (OPG) dictates the fate of bone remodeling. Although the local tissue Renin-Angiotensin System (RAS) has been linked to chronic inflammatory processes, its role in the temporal regulation of the RANKL/OPG ratio within the periodontal microenvironment under AT<sub>1</sub> receptor blockade remains to be fully elucidated. **Objective:** To evaluate the time-dependent effect of the AT<sub>1</sub> receptor antagonist, valsartan, on the tissue expression of RANKL and OPG in an experimental model of lipopolysaccharide (LPS)-induced periodontal disease at 7 and 14 days of treatment. **Materials and Methods:** Male Sprague-Dawley rats were distributed into the following groups: Control, LPS (gingival injection), Valsartan (VAL; 10 mg/kg/day, p.o.) and LPS+Valsartan (L+V). During the 7 and 14 days of treatment, serial histological sections of the maxillae were obtained. The quantitative expression of RANKL and OPG in the periodontal tissue was determined by indirect immunofluorescence with specific antibodies, followed by analysis via laser-scanning confocal microscopy (optical density and positive area percentage using ImageJ software). **Results:** An acute LPS challenge (7 days) induced marked RANKL immunoreactivity and a reciprocal decrease in protective OPG levels, significantly shifting the local balance toward a destructive osteoclastogenic phenotype. In the chronic phase (14 days), this disruption in the RANKL/OPG ratio was perpetuated, correlating with structural bone loss. Treatment with valsartan (L+V group) significantly reversed the effects of LPS at both time points, attenuating RANKL overexpression and preserving basal OPG levels, thereby stabilizing the RANKL/OPG index at levels similar to the control group without altering systemic blood pressure. **Conclusion:** Local blockade of the AT<sub>1</sub> receptor with valsartan exerts a potent, time-dependent bimodal protective effect that directly modulates alveolar bone homeostasis. By normalizing the RANKL/OPG molecular ratio in the early phase, the drug halts the upstream signaling required for osteoclast differentiation, thereby consolidating the tissue RAS as a key pleiotropic therapeutic target to mitigate periodontal bone destruction, independent of systemic hemodynamics.

**Keywords:** Periodontal disease, RANKL, Osteoprotegerin, AT<sub>1</sub> receptor, Valsartan, Confocal Microscopy

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es una patología inmunoinflamatoria crónica de etiología multifactorial que afecta a los tejidos de protección

y de soporte del diente. Si bien el inicio de este proceso está ligado a la presencia de un biofilm bacteriano disbiótico, la progresión de la enfermedad y la consecuente destrucción de la cresta ósea alveolar dependen de la magnitud y la persistencia de la respuesta inmune del hospedador (1,2). Clásicamente, la pérdida de soporte óseo se ha atribuido a la acción directa de mediadores proinflamatorios solubles; sin embargo, la evidencia experimental demuestra que la destrucción de la matriz mineralizada está coordinada, de forma última, por el complejo engranaje de señalización celular conocido como el sistema RANK/RANKL/OPG (3,4). Este sistema, perteneciente a la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF), constituye la vía final común que acopla el remodelado óseo fisiológico y patológico.

El receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANK), expresado en la membrana de preosteoclastos y osteoclastos maduros, requiere la unión de su ligando homólogo (RANKL) para desencadenar los cambios citoesqueléticos y transcripcionales que guían la diferenciación, la fusión y la sobrevivencia de estas células destructivas (3). Por otro lado, las células del linaje osteoblástico secretan la osteoprotegerina (OPG), un receptor señuelo soluble que se une competitivamente a RANKL, impidiendo su interacción con RANK y actuando como un escudo protector endógeno contra la resorción ósea. En condiciones de desafío antigénico, como la administración local de lipopolisacárido (LPS), la liberación local de citoquinas proinflamatorias altera drásticamente este equilibrio, induciendo una sobreexpresión de RANKL y el agotamiento de OPG, lo que desplaza el equilibrio tisular hacia una osteoclastogénesis masiva (4,5).

Paralelamente, hallazgos recientes han posicionado al Sistema Renina-Angiotensina (SRA) tisular local como un potente modulador del microambiente inmunoinflamatorio y del metabolismo óseo, de manera independiente de sus funciones hemodinámicas sistémicas (6). A nivel periférico, la activación del receptor de Angiotensina II tipo 1 (AT<sub>1</sub>R) induce un estado proinflamatorio crónico que amplifica

la señalización destructiva y promueve la expresión de RANKL. No obstante, el impacto pleiotrópico del bloqueo farmacológico del  $AT_1R$  sobre la regulación e integridad temporal del eje RANKL/OPG en el tejido periodontal aún no ha sido caracterizado en periodos diferenciados de daño agudo y crónico mediante técnicas de alta resolución. Por lo tanto, el objetivo de la presente investigación fue evaluar el efecto dependiente del tiempo del antagonista del  $AT_1R$ , valsartán, sobre la expresión tisular de RANKL y OPG en un modelo experimental de enfermedad periodontal inducida por LPS a los 7 y 14 días.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Animales y Protocolos de Experimentación

Como animales de experimentación se utilizaron ratas macho, de la cepa *Sprague-Dawley*, de 280-300 g de peso corporal, provenientes del Bioterio del Instituto de Medicina Experimental (U.C.V., Caracas), mantenidas con libre acceso al agua y a la comida (Ratarina®) hasta el momento del experimento.

### Inducción de la Enfermedad Periodontal

La enfermedad periodontal se indujo mediante inyecciones repetidas de endotoxina en el tejido gingival, según el método de Ramamurthy y col. (7). La inflamación periodontal se indujo 24 horas antes del inicio del tratamiento con el antagonista de los receptores  $AT_1$  (valsartán; VAL). Las ratas fueron anestesiadas con ketamina al 10% (60 mg/kg) y se inyectó directamente en la encía vestibular, entre el primer y el segundo molar, 10  $\mu$ L (1 mg/mL) de LPS de *Escherichia coli* (*E. coli*), purificado cromatográficamente (Sigma, St. Louis). Las inyecciones se administraron cada dos días, para un total de 4 inyecciones en el grupo de 7 días de tratamiento y de 8 inyecciones en el grupo de 14 días. Los animales del grupo de control recibieron inyecciones de solución salina siguiendo el mismo esquema temporal.

Los animales fueron distribuidos aleatoriamente en cuatro grupos experimentales: (1) CONTROL, (2) LPS, (3) VALSARTÁN (VAL) y (4) LPS+VAL (L+V). Veinticuatro horas después de la primera inyección de solución salina o de LPS, se inició la administración oral de valsartán a una dosis de 10 mg/kg/día. Se establecieron dos momentos independientes para la eutanasia y la evaluación de los animales: a los 7 días (fase aguda/temprana) y a los 14 días (fase crónica/destructiva) desde el inicio del protocolo. Tras el sacrificio ético, se extrajeron los maxilares superiores y se fijaron de inmediato en formalina tamponada al 10%. Posteriormente, las muestras fueron descalcificadas en una solución de EDTA antes de su inclusión en parafina para obtener cortes histológicos seriados de igual espesor. Todos los experimentos se realizaron siguiendo las buenas prácticas de manejo de animales de laboratorio y contaron con la aprobación previa del Comité de Bioética de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela

### Inmunofluorescencia indirecta y microscopía confocal

La cuantificación de la expresión de las proteínas del eje regulador óseo se realizó mediante inmunofluorescencia indirecta optimizada para microscopía confocal. Los cortes histológicos desparafinados y colocados en cubreobjetos se lavaron con solución tampón de fosfato (PBS, 10 mM, pH = 7.0) y se permeabilizaron con metanol frío a -10 °C durante 10 min. Para mitigar la autofluorescencia tisular basal, las muestras se incubaron en cloruro de amonio a temperatura ambiente durante 10 min. Tras un lavado con PBS, se procedió al bloqueo de sitios de unión inespecíficos con una solución de PBS suplementada con 1 % de albúmina sérica bovina (BSA) durante 10 min a temperatura ambiente.

Posteriormente, las muestras fueron incubadas durante 2 h con los anticuerpos primarios policlonales obtenidos de *Santa Cruz Biotechnology, Inc.* (Dallas, TX, USA), diluidos



en PBS-BSA 1%: anti-RANKL (C-20, sc-7627, dilución 1:200, de origen cabra) o anti-OPG (H-249, sc-11383, dilución 1:200, de origen conejo). Tras tres lavados consecutivos con PBS (10 min cada uno) para eliminar el exceso de anticuerpo no unido, los cortes se incubaron durante 1 h en oscuridad a temperatura ambiente con los anticuerpos secundarios específicos acoplados al fluoróforo FITC (longitud de onda de emisión 475-500 nm, dilución 1:200): mouse anti-goat IgG-FITC (sc-2356) para la detección de RANKL y *mouse anti-rabbit IgG-FITC* (sc-2359) para la detección de OPG.

Para la localización celular, los núcleos se contrastaron mediante incubación con DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol, sc-3598; longitud de onda de emisión 375-400 nm) durante 5 min. Tras los lavados finales con PBS, se montaron las láminas en glicerol al 80%. Las imágenes se capturaron de forma estandarizada utilizando un microscopio Confocal Olympus. El análisis morfométrico e inmunofluorométrico digital se realizó con el software ImageJ (*National Institute of Health*, Bethesda, MD, USA), determinando la densidad óptica integrada y el porcentaje de área positiva para cada marcador en la región del ligamento periodontal y en la cresta ósea alveolar.

Para verificar que el efecto del valsartán fuera independiente de sus acciones sistémicas, se registraron la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD) y la frecuencia cardíaca (FC). Se utilizó un método indirecto no invasivo mediante un pletismógrafo digital de cola (Storage pressure meter, modelo LES02, marca Panlab Harvard Apparatus). Para ello, las ratas fueron colocadas en un cepo para la determinación no invasiva de los parámetros cardiovasculares. Estos fueron determinados a la misma hora del día 0 del experimento y, previamente a su sacrificio, es decir, a los días 7 y 14 de tratamiento. La Presión Arterial Media (PAM) se calculó según la fórmula:  $PAM = PAD + 1/3 (PAS - PAD)$ . Asimismo, previo al sacrificio, se tomaron muestras de sangre periférica para determinar la fórmula blanca y cuantificar el recuento total de leucocitos en cámara de Neubauer, a fin de evaluar la respuesta inflamatoria sistémica.

## Análisis Estadístico

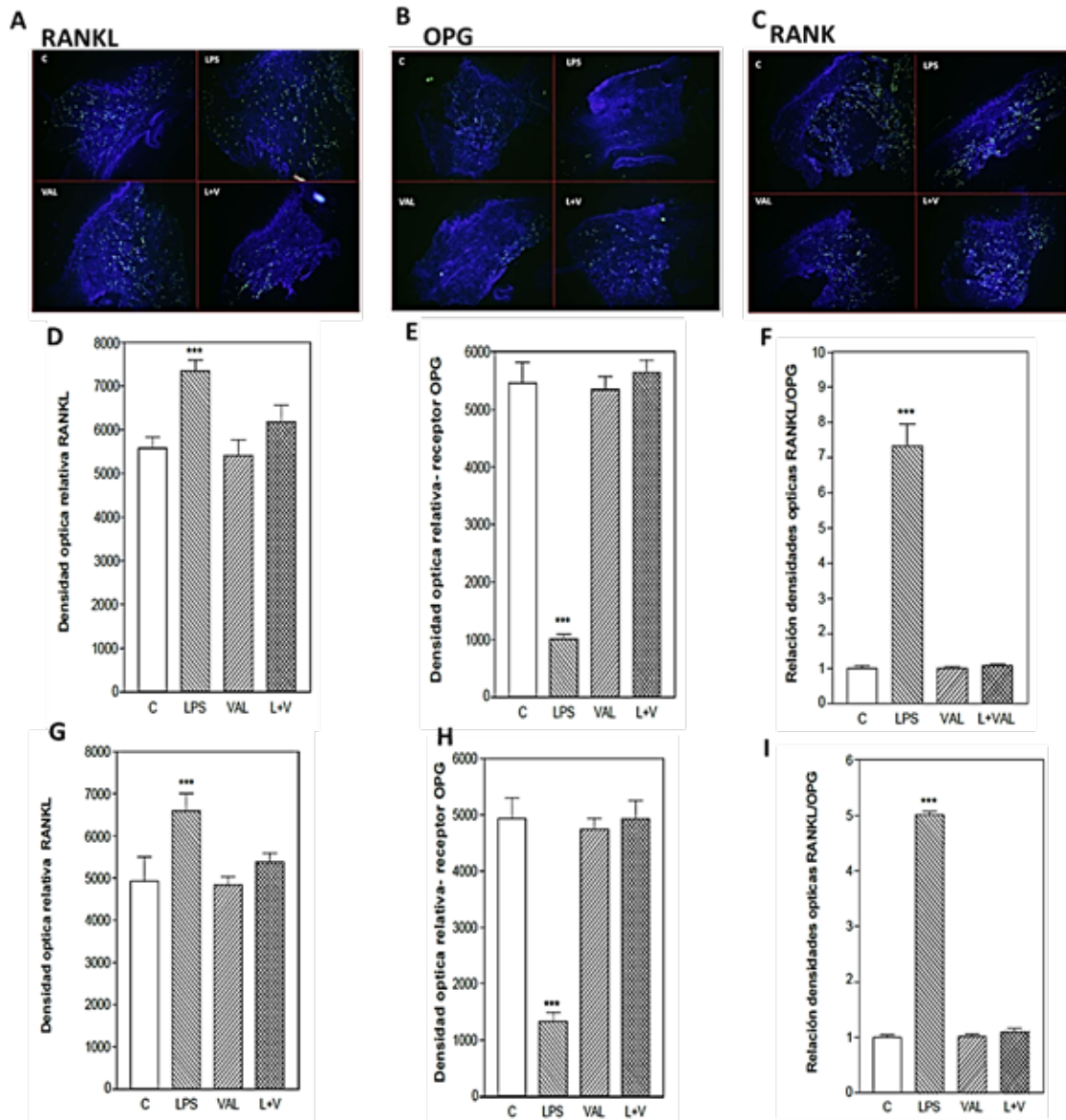
Todos los resultados se expresaron como la media  $\pm$  el error estándar de la media ( $X \pm E.E.M.$ ) y se graficaron y analizaron con el programa GraphPad Prism, versión 4.1. Las diferencias entre los grupos se determinaron mediante la prueba t de *Student* y el análisis de varianza de una vía (ANOVA). Los valores de  $p < 0,05$  se consideran estadísticamente significativos.

## RESULTADOS

### Análisis cualitativo mediante inmunofluorescencia confocal del eje RANK/RANKL/OPG a los 7 días de tratamiento

La evaluación mediante microscopía confocal láser a los 7 días permitió determinar la localización espacial y los cambios tempranos en la inmunorreactividad de las proteínas del eje regulador óseo en el microambiente periodontal (Figura 1, paneles A-C). El grupo con LPS mostró una señal de fluorescencia FITC de RANKL marcada y densa en el tejido conectivo adyacente a la cresta alveolar y a lo largo del ligamento periodontal, en comparación con el grupo Control, lo que denota un fuerte estímulo pro-resortivo agudo. De manera simultánea, la señal correspondiente al receptor celular RANK se observó claramente delimitada en las membranas de las células del linaje osteoclástico periféricas al hueso. En contraste, la inmunorreactividad de la citocina protectora OPG mostró una atenuación severa en el grupo LPS, lo que evidencia el agotamiento del escudo defensivo tisular frente a la endotoxina bacteriana.

Los animales tratados exclusivamente con valsartán (grupo VAL) mantuvieron un patrón de fluorescencia basal idéntico al del grupo Control en los tres marcadores. No obstante, en el grupo LPS + valsartán (L+V), el bloqueo del receptor  $AT_1$  provocó una notable reversión visual del perfil destructivo inducido por el LPS a los 7 días. Se observa una reducción drástica en la intensidad



**Figura 1. Efecto del bloqueo del receptor  $AT_1$  con valsartán sobre la expresión tisular local del eje RANK/RANKL/OPG y su relación temporal.** Paneles superiores (A-C): Microfotografías representativas de microscopía confocal láser que muestran la inmunorreactividad tisular para RANKL, OPG y RANK a los 7 días de tratamiento en los grupos Control, Lipopolisacárido (LPS), Valsartán (VAL) y LPS+Valsartán (L+V). Paneles medios (D-F): Análisis cuantitativo comparativo de la densidad óptica para RANKL (D) y OPG (E) a los 7 días de tratamiento. Panel (F): Índice de destrucción ósea alveolar expresado mediante la relación de densidades ópticas RANKL/OPG a los 7 días de tratamiento. Paneles inferiores (G-I): Análisis cuantitativo comparativo de la densidad óptica para RANKL (G) y OPG (H) a los 14 días de tratamiento. Panel (I): Índice de destrucción ósea alveolar expresado mediante la relación de densidades ópticas RANKL/OPG a los 14 días de tratamiento.

de las señales de RANKL y RANK, mientras se preservan la presencia y la distribución de OPG en niveles comparables a las condiciones fisiológicas del control, lo que demuestra un rescate molecular temprano en el sitio de la lesión.

### **Evaluación cuantitativa de las densidades ópticas del eje RANKL/OPG y su relación temporal a los 7 y 14 días de tratamiento**

El análisis morfométrico digital de las densidades ópticas integradas confirmó y respaldó numéricamente los hallazgos visuales de la fase temprana, permitiendo además contrastar el comportamiento molecular al extenderse el estudio hasta los 14 días. A los 7 días (Figura 1, paneles D y E), la cuantificación mediante el software ImageJ demostró un incremento estadísticamente significativo en la densidad óptica de RANKL y una caída recíproca de OPG en el grupo LPS en comparación con el Control ( $p < 0,05$ ). Al evaluar la fase de daño estructural a los 14 días, la sobreexpresión de RANKL inducida por el LPS se mantuvo marcadamente elevada y la supresión de OPG persistió de forma severa, demostrando la perpetuación del microambiente inflamatorio resortivo en el tiempo (Figura 1, paneles G y H).

Esto se ve reflejado en las densidades ópticas de la relación RANKL/OPG (Figura 1, paneles F e I), donde el grupo LPS duplicó significativamente sus valores respecto al Control, tanto a los 7 como a los 14 días de tratamiento, respectivamente ( $p < 0,05$ ). El tratamiento con valsartán fue capaz de revertir, tanto a los 7 como 14 días, la acción del LPS en los parámetros evaluados.

## **DISCUSIÓN**

Los hallazgos de la presente investigación demuestran de forma contundente que el Sistema Renina-Angiotensina (SRA) tisular local ejerce una regulación directa sobre la homeostasis de la cresta ósea alveolar en la enfermedad periodontal experimental. Al evaluar a los 7 y 14 días de tratamiento mediante microscopía confocal de alta

resolución, pudimos constatar que el desafío agudo con LPS provoca una marcada sobreexpresión de RANKL y un agotamiento recíproco de los niveles protectores de OPG, elevando masivamente las densidades ópticas de la relación RANKL/OPG (3-5).

Este desbalance molecular amplía significativamente las observaciones previas de nuestra línea de investigación en este mismo modelo biológico, en el que evidenciamos que el antagonismo del receptor  $AT_1$  con valsartán puede mitigar la leucocitosis y el estrés oxidativo local (8,9). Asimismo, nuestros hallazgos previos demostraron que el bloqueo de los receptores  $AT_1$  disminuye la activación por fosforilación de factores transcripcionales clave, como p-NFkB y la quinasa p-p38, en el tejido periodontal (10).

Al conectar cronológicamente estos antecedentes, el presente estudio proporciona el eslabón mecanístico final: la supresión de la vía de señalización NFkB/p-p38 aguas arriba lograda por el valsartán—vía clásicamente implicada en la transcripción de mediadores resortivos (3-5)—conduce de forma directa a la regulación aguas abajo de la expresión de RANKL y al rescate sostenido del escudo endógeno de OPG en la cresta alveolar a los 7 y 14 días. Esta preservación de la OPG en la fase crónica (14 días) es especialmente relevante, ya que interrumpe el circuito de retroalimentación inflamatoria que perpetúa la actividad osteoclástica. Por lo tanto, el valsartán interviene de manera pleiotrópica y protectora en el destino de la matriz mineralizada profunda, regulando el acoplamiento celular (11) y estabilizando la relación RANKL/OPG a niveles equivalentes a los del grupo control.

En conclusión, el bloqueo selectivo del receptor  $AT_1$  con valsartán ejerce un efecto protector significativo sobre la integridad de la cresta ósea alveolar en la enfermedad periodontal experimental, limitando eficazmente la pérdida ósea de manera independiente de los cambios hemodinámicos sistémicos (6). Al evaluar los periodos temporales de 7 y 14 días, se evidenció que la intervención farmacológica frena la señalización pro-resortiva mediante la atenuación

de la sobreexpresión de RANKL y el rescate simultáneo del escudo protector endógeno de OPG. Al normalizar por completo la relación RANKL/OPG desde la fase temprana y mantener su estabilidad en la cronicidad, este estudio consolida al SRA tisular local como una diana terapéutica pleiotrópica clave para mitigar la destrucción del soporte mineralizado del elemento dentario, lo que abre nuevas perspectivas en el manejo integral de la pérdida ósea inflamatoria.

## REFERENCIAS

1. Hajishengallis G, Chavakis T. Local mechanisms of leukocyte recruitment and tissue destruction in periodontitis: A homeostatic breakdown. *Trends Immunol.* 2024;45(1):34–48.
2. Meyle J, Chapple I, Dommisch H. The periodontal pocket is a localized environment of bacterial dysbiosis and host response. *Periodontol* 2000. 2021;86(1):123-137.
3. Naruishi K. Biological mechanisms of alveolar bone resorption: The cross-talk between oxidative stress and osteoclastogenesis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7142.
4. Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M, Goldberg M. Periodontitis and oxidative stress: Mechanisms of cellular damage and antioxidant defense strategies. *Arch Oral Biol.* 2022;134:105324.
5. Williams RC, O'Connor M, Sullivan J. Upstream signaling pathways of innate immunity and cellular coupling in experimental periodontal disease. *J Periodontal Res.* 2023;58(4):678-690.
6. Santos RA, Ferreira AJ, Verano-Braga T. Local tissue renin-angiotensin systems in chronic inflammatory processes: More than a hemodynamic pathway. *Pharmacol Rev.* 2023;75(3):412-435.
7. Ramamurthy NS, Xu JW, Chapple CC, McNamara TF, Golub LM. Inhibition of alveolar bone resorption by tetracyclines in rats with experimental periodontitis. *J Periodontal Res.* 1985;20(4):386-393.
8. Matos MG, Garrido MR, Perdomo L, Álvarez M, Israel A. El valsartán previene la resorción ósea en la periodontitis experimental. *Rev Periodoncia Osteointegración.* 2014;24(4):289-295.
9. Matos MG, Perdomo L, Álvarez M, Israel A, Garrido MR. Papel del receptor AT<sub>1</sub> de la angiotensina II en la remodelación ósea que ocurre durante la periodontitis experimental en la rata. *Rev Fac Farm UCV.* 2015;78(1–2):84-93.
10. Matos MG, Álvarez M, Perdomo L, Israel A, Garrido MR. Efecto del valsartán sobre las vías de señalización del receptor TLR4 en la enfermedad periodontal experimental. *Rev Fac Farm UCV.* 2020;83(1–2):57-71.
11. Teixeira de Oliveira M, Santos O, Souza DG. Pleiotropic and immunomodulatory effects of Angiotensin II Type 1 receptor antagonists in peripheral tissue remodeling. *Eur J Pharmacol.* 2024;962:176120.