

43 - LA ESTABILIZACIÓN FUNCIONAL DE LA MITOCONDRIA POR LA EMPAGLIFLOZINA PREVIENE EL REMODELADO ADVERSO TRAS EL INFARTO DE MIOCARDIO

M.C. Asensio-López, P. López-Herrera, M. Martínez-Herrera, O. Salinas-Pérez, E. Saura-Guillén, A. Hernández-Vicente, M.C. Sánchez-Pérez, D.A. Pascual-Figal y A. Lax

Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria IMIB-Arrixaca, Murcia.

Resumen

Introducción y objetivos: El daño oxidativo asociado con la disfunción cardíaca después de un infarto de miocardio (IM), está relacionado con una disfunción mitocondrial en el cardiomiocito (CM). Aunque empagliflozina (Empa) ha demostrado prevenir la remodelación cardíaca y la progresión de la insuficiencia cardíaca (IC), los mecanismos moleculares asociados no se han aclarado. La enzima cardíaca GTP ciclohidrolasa 1 (cGCH1), una proteína clave en el desarrollo de la remodelación cardíaca durante la IC, está regulada a la baja en el IM y podría ser una diana terapéutica para la Empa. Aquí evaluamos si Empa mejora la disfunción mitocondrial después de un IM, a través de la modulación de cGCH1.

Métodos: Ratas diabéticas (50 mg/kg estreptozotocina, i.p.) fueron usadas para la inducción de IM por ligación de la arteria coronaria anterior descendente izquierda. Los animales se dividieron de forma aleatoria en 2 grupos experimentales: tratados con placebo o con Empa (10 mg/kg/day, oral) desde la inducción de la diabetes y tras la cirugía, durante 8 semanas. Ratas diabéticas sometidas a cirugía pero sin ligación de la coronaria y tratadas con placebo o con Empa, se usaron como controles experimentales. La expresión de ARNm y proteína de GCH1 y otros marcadores de remodelado se analizaron mediante RT-PCR cuantitativa y western blot. El efecto del IM sobre el rendimiento mitocondrial se caracterizó mediante el análisis de la actividad del Complejo I mediante ELISA, la síntesis de ATP por HPLC (relación AMP/ATP) y el potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\psi_m$) utilizando JC-1 como indicador fluorescente. La apoptosis se caracterizó mediante el análisis de la liberación de citocromo c y la activación de caspasa 3 mediante transferencia de Western. La implicación de GCH1 se determinó mediante el uso de siRNAs específicos utilizando cardiomiocitos primarios adultos (CMs) en condiciones normales o con alta glucosa (Glc) (Glc 25 mM, 24 h) y tratados o no con EMPA (500 nM, 2 días), bajo condiciones experimentales de isquemia/reperfusión (I/R) simulada.

Resultados: El IM agudo causó una disminución significativa en los niveles de cGCH1 (p 0,001), de la función mitocondrial, cuantificada por una depresión de la actividad del Complejo I (p 0,001), disminución del $\Delta\psi_m$ (p 0,01) y el aumento en la proporción de AMP/ATP (p 0,05), tanto en el área infartada como en el borde. En ambas zonas, el tratamiento con Empa atenuó la disminución de cGCH1 (p 0,001), la actividad del complejo I (p 0,01) y $\Delta\psi_m$ (p 0,05) e impidió el aumento de la relación AMP/ATP (p 0,05). El tratamiento con Empa previno la liberación de citocromo c y la activación de caspasa 3 inducida por el IM (p 0,001, en todos los casos). Se obtuvieron resultados similares en un modelo experimental de diabetes bajo I/R simulado. Cuando la expresión endógena de cGCH1 fue silenciada en CMs diabéticos sometidos a protocolos

de I/R, el efecto cardioprotector asociado al tratamiento con Empa fue eliminado ($p < 0,001$, en todos los casos).

Conclusiones: Este estudio muestra que el cGHC1 es el principal mediador de la protección mitocondrial, en la prevención de la miocardiopatía inducida por IM por EMPA. Estos resultados sugieren que las estrategias terapéuticas basadas en la modulación de cGHC1 podrían proteger a los cardiomiocitos de la disfunción mitocondrial en el contexto de estrés oxidativo.