

REC: CardioClinics

<https://www.reccardioclinics.org>

38 - LA EMPAGLIFLOZINA MEJORA EL REMODELADO ADVERSO TRAS EL INFARTO DE MIOCARDIO A TRAVÉS DE LA SOBREEXPRESIÓN DE LA ENZIMA CARDIACA GTP CICLOHIDROLASA 1

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

Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria IMIB-Arrixaca, Murcia.

Resumen

Introducción y objetivos: Empagliflozina (EMPA) tiene profundos beneficios en la reducción de la insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes con diabetes tipo II, aunque los mecanismos moleculares asociados siguen siendo poco conocidos. Un mecanismo plausible podría estar relacionado con su acción sobre el daño oxidativo. Aquí evaluamos si EMPA mejora la remodelación cardíaca adversa después de un IM, a través de la modulación de la enzima GTP ciclohidrolasa 1. cGCH1, una proteína clave en el desarrollo de la remodelación adversa cardíaca en la IC.

Métodos: Un modelo de rata con diabetes tipo II (50 mg/kg de estreptozotocina, i.p.) se sometió a IM mediante ligadura de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. Los animales se dividieron al azar en dos grupos tratados con placebo (PL) o EMPA (10 mg/kg/día) desde la inducción de diabetes y tras la cirugía, durante 8 semanas. Se usaron controles adicionales que consistían en ratas con diabetes (DS) y ratas sin cirugía con diabetes tratadas con EMPA. La expresión de mRNA y proteína de cGCH1 y otros marcadores de remodelación se analizaron mediante RT-PCR cuantitativa y Western Blot. Tanto el fosfolambano (PLN) como la proteína fosfatasa 1 (activación de PP1 α) se evaluaron mediante transferencia Western. Cardiomiocitos primarios (CM) adultos en condiciones normales o con alto contenido de glucosa (Glc) (Glc 25 mM, 24 h) y no tratados o tratados con EMPA (500 nM, 2 días), se sometieron a un protocolo de simulación de isquemia/reperfusión (I/R). Se usaron CMs: (1) para la medición de $[Ca^{2+}]_{cyt}$ y liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico (RS) por espectrofluorometría; (2) Estudiar el papel de cGCH1 a través de su silenciamiento específico (siARNs) y (3) Para medir los niveles de NO y $O_2^{\cdot -}$ mediante un analizador de quimioluminiscencia.

Resultados: En comparación con el grupo simulado, cGCH1 se degrada tanto en el área infartada como en el borde ($p < 0,001$). El tratamiento con EMPA evitó esta degradación ($p < 0,01$), redujo significativamente la expresión de todos los marcadores de remodelación evaluados ($p < 0,001$, en todos los casos) y mejoró los parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos. Además, el área infartada y borde de ratas tratadas con EMPA mostraron niveles más altos de NO ($p < 0,05$) y un $O_2^{\cdot -}$ inferior ($p < 0,001$) en comparación con el grupo simulado. Se observó una regulación negativa significativa en el estado de fosforilación de PLN ($p < 0,001$), así como un aumento en la fosforilación de PP1a ($p < 0,01$) en el grupo IM. EMPA revirtió estos efectos ($p < 0,001$, en todos los

casos). Los CMs tratados o no con EMPA bajo I/R simulado, mostraron resultados similares a los obtenidos in vivo. Además, la I/R indujo un aumento significativo de $[Ca_{2+}]_{cyt}$ y una disminución en $[Ca^{2+}]$ dentro del RS. De manera similar, EMPA revirtió estos efectos ($p < 0,001$, en todos los casos). La transfección con siARNs específicos para cGCH1 revirtió todos los efectos cardioprotectores relacionados con el tratamiento con EMPA.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren, por primera vez, que la sobreexpresión de la proteína cardíaca GCH1 puede ser un mecanismo importante involucrado en el efecto anti-remodelado relacionado con el tratamiento con EMPA en el contexto de la IC. Además, nuestros resultados destacan un mecanismo de acción de EMPA sobre el metabolismo del calcio, estableciendo objetivos farmacológicos claros.