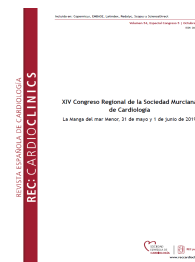


REC: CardioClinics

<https://www.reccardioclinics.org>

42 - LA EMPAGLIFLOZINA MODULA LA EXPRESIÓN DE LA ENZIMA CARDIACA GTP CICLOHIDROLASA 1 EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

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

Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria IMIB-Arrixaca, Murcia.

Resumen

Introducción y objetivos: Empagliflozina (EMPA), un medicamento aprobado para el tratamiento de la diabetes tipo II, reduce la muerte cardiovascular. El efecto cardioprotector de EMPA puede estar mediado por mecanismos antioxidantes que evitan la remodelación cardiaca y la desaceleración de la progresión de la insuficiencia cardiaca (IC); sin embargo, los mecanismos moleculares no han sido bien aclarados. El presente estudio tuvo como objetivo analizar si EMPA modula la expresión de la enzima GTP ciclohidrolasa cardiaca 1 (cGCH1), una proteína clave en el desarrollo de la remodelación en la IC.

Métodos: Ratas Wistar macho (6-8 semanas de edad, 180-250 g) diabéticas (50 mg/kg de estreptozotocina, i.p) fueron sometidas a una ligación permanente de la coronaria descendente anterior izquierda para inducir infarto de miocardio (IM). Los animales se distribuyeron al azar en diferentes grupos experimentales y EMPA (10 mg/kg/día, oral) se administró desde la inducción de diabetes, tras la cirugía y durante 8 semanas. Se usó un grupo simulado como control. Las áreas infartada y borde del ventrículo izquierdo se procesaron a las 4 semanas tras la inducción del IM. La expresión de ARNm y proteína de cGCH1 y otros marcadores de remodelación (Galectina 3, colágeno I, colágeno III, TIMP1) se analizaron mediante RT-PCR cuantitativa y transferencia Western. En paralelo, se evaluó la regulación de las isoformas de óxido nítrico sintasa (NOS) utilizando Western Blot. Los niveles de BH4 se midieron por HPLC.

Resultados: En comparación con el grupo control, el grupo con IM mostró niveles más bajos de cGCH1 tanto en el área infartada ($p < 0,01$) como en el borde ($p < 0,001$). cGCH1 se incrementó por el tratamiento con EMPA ($p < 0,001$) en ambas áreas. El grupo con IM también mostró niveles más altos de galectina-3, colágeno I, colágeno III y TIMP-1 que el grupo simulado en el área infartada ($p < 0,001$, en todos los casos); mientras que en el área del borde, solo se incrementaron la galectina 3 y el TIMP-1 ($p < 0,01$). El tratamiento con EMPA redujo significativamente los niveles de expresión de todos estos marcadores de remodelación en ambas áreas ($p < 0,001$). Cuando evaluamos el efecto de EMPA sobre la actividad NOS, en comparación con el grupo control, el grupo con IM mostró una disminución de la actividad nNOS y eNOS así como un incremento en iNOS, tanto en el área infartada como en el borde ($p < 0,001$, en todos los casos). El tratamiento con EMPA previno este efecto perjudicial ($p < 0,001$, en todos los casos). El tratamiento con EMPA indujo una regulación al alza en los niveles de BH4 en comparación con el grupo MI ($p < 0,01$).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la sobreexpresión de cGCH1 puede ser un importante mecanismo involucrado en la acción cardioprotectora de EMPA en el contexto de la IC tras el IM. Su efecto cardioprotector podría estar relacionado con una mejora en el daño oxidativo después de un IM.