



5016-4. PROTECCIÓN CARDIACA DE LA PIRFENIDONA POSINFARTO: UN ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO

Oriol Iborra Egea¹, Alberto Aimo², Nicola Martini³, Carolina Gálvez Montón¹, Silvia Burchielli⁴, Giorgia Panichella², Claudio Passino⁴, Michele Emdin² y Antoni Bayés Genís⁵

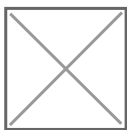
¹Fundació Institut en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, ²Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa, Toscana, ³Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, Toscana, ⁴Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, Toscana y ⁵Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona).

Resumen

Introducción y objetivos: El remodelado ventricular subyacente a un infarto de miocardio (IM) promueve una respuesta fibrótica intensa que dificulta la recuperación funcional del tejido afectado. El reposicionamiento de fármacos antifibróticos de uso en otras patologías puede ser beneficioso en este contexto. En este estudio queremos evaluar el posible beneficio de la pirfenidona post-IM mediante técnicas de inteligencia artificial.

Métodos: Utilizando redes neuronales artificiales hemos estudiado la relación funcional entre las proteínas diana de la pirfenidona y el remodelado post-IM a partir de datos transcriptómicos en un modelo porcino, lo hemos validado mediante estudios de "docking" 3D y lo hemos comparado con los efectos de fármacos inhibidores neurohormonales de uso habitual en la práctica clínica.

Resultados: Hemos identificado 4 proteínas diana de la pirfenidona (MAPK12, Furina, SerpinE1 y GLI2) y 21 dianas indirectas, ligadas a la red transcriptómica afectada post-IM. El bloqueo de p38 γ (MAPK12) podría inhibir la apoptosis (BCL2 y BAX), la hipertrofia (JUN y SLC8A1) y la inflamación (IFN γ y TNF γ). La inhibición de la Furina puede modular el remodelado de la matriz extracelular y la fibrosis dirigiéndose a la vía TGF β 1-SMAD2/3, a las metaloproteasas 2 y 14, PDGF β y IGF1. Estas interacciones se han validado a través de un estudio de afinidad 3D mediante el modelo de energía libre de Gibbs. Por último, y a través de un análisis de interacción proteína-proteína, hemos identificado que la modulación de Furina y SerpinE1 actúa sinérgicamente para mejorar la migración celular, la apoptosis y la afectación endotelial vascular a través de la cascada de señalización AGE/RAGE. Al compararlo con fármacos de uso habitual en la práctica clínica, eran importantes por motivos clínicos específicos, pero la pirfenidona tiene una acción más generalizada sobre las vías moleculares activas en el contexto post-IM.



Mecanismo de acción molecular de la pirfenidona post-IM.

Conclusiones: Un estudio bioinformático ha permitido identificar mecanismos de acción moleculares de la pirfenidona con efectos beneficiosos en el remodelado ventricular post-IM, y sugiere efectos adicionales

sobre las terapias recomendadas actualmente.