



5027-6. LA ACTIVACIÓN DE NRF2 POR AEOL-10150 PREVIENE LA LESIÓN MIOCÁRDICA A TRAVÉS DE LA PRESERVACIÓN DE LA ACTIVIDAD SERCA2A EN LA FASE DE REPERFUSIÓN

Antonio Manuel Lax Pérez¹, Fernando Soler Pardo¹, Miriam Ruiz Ballester², Silvia Pascual Oliver², José Javier Fuster Ortuño³, María Josefa Fernández del Palacio⁴, Domingo Andrés Pascual Figa⁵ y María del Carmen Asensio López³

¹Universidad de Murcia, ²Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca, Murcia, ³Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, ⁴Hospital Clínico Veterinario, Murcia y ⁵Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, CIBERCV, Murcia.

Resumen

Introducción y objetivos: La mortalidad por infarto agudo de miocardio no ha disminuido a pesar de la introducción generalizada del intervencionismo coronario. La razón es la ausencia en la práctica clínica de fármacos capaces de prevenir la lesión por reperfusión. Aquí demostramos que AEOL-10150 (AEOL) previene el daño por reperfusión a través de la modulación del eje de señalización Nrf2/DWOLF/SERCA 2a estabilizando la actividad contráctil.

Métodos: Ratones C57BL y *knockout* (KO) para Nrf2 se sometieron a Isquemia (I) coronaria (45 min) y el efecto de la reperfusión (R) se estudió entre los 15 min y las 8 semanas. La administración de AEOL (25 mg/kg/día; iv) se inició tras 5 min de R y se mantuvo durante 1 semana. Las dimensiones/función cardiaca se evaluaron por ecocardiografía y los análisis se llevaron a cabo en el ventrículo izquierdo (VI). Cardiomiocitos (hiPsCMs) sometidos a I (45 min)/R(1h) y protocolos de transfección (secuencias, 30nM) se usaron como modelo traslacional. Por espectrofluorimetría se cuantificaron las especies con oxígeno reactivo mitocondrial (mtEROs) y la expresión de proteínas por western blot. Se utilizaron ensayos de coimmunoprecipitación para confirmar la interacción entre proteínas y la contractilidad celular se midió evaluando la activación de c-TnT, MyBP-c y MLC-2.



Resultados: Un incremento de mtEROs se evaluó en el VI y en el citosol de hiPsCMs, lo que se asoció con una pérdida de viabilidad y disfunción cardiaca por reperfusión. El tratamiento con AEOL redujo el nivel de mtEROs mejorando la contractilidad del miocardio y previniendo la expansión del infarto. Nuestros datos evaluaron una disrupción en el bucle que une a Nrf2/KEAP1 y p62 en reperfusión y determinaron que el efecto cardioprotector de AEOL estaba asociado con su restauración y con la sobreexpresión de DWOLF por Nrf2. El uso de animales KO para Nrf2 o modelos *knockdown* para Nrf2 o DWOLF en hiPsCMs, bloqueó el efecto cardioprotector de AEOL al facilitar la interacción entre Fosfolambano (PLN) y SERCA 2a. La adición exógena de DWOLF a hiPsCMs *knockdown* para Nrf2 simuló el efecto de AEOL desestabilizando la interacción entre PLN y SERCA 2a lo que mejoró la capacidad contráctil celular.

Conclusiones: La sobreexpresión de DWORF por Nrf2 aumenta la capacidad contráctil del miocardio reperfundido. El tratamiento con AEOL permite su reposición farmacológica y ofrece nuevas opciones terapéuticas contra el daño por reperfusión.