



6035-305. LA ESTABILIZACIÓN FUNCIONAL DE LA MITOCONDRIA POR EMPAGLIFLOZINA PREVIENE EL REMODELADO ADVERSO TRAS EL INFARTO DE MIOCARDIO

María del Carmen Asensio López¹, Miguel Martínez Herrera², Paloma López Herrera³, Noelia Fernández Villa², Manuel Veas Porlán², Óscar Salinas Pérez³, Elena Saura Guillén³, Álvaro Hernández Vicente³, María del Carmen Sánchez Pérez¹, Domingo Andrés Pascual Figal² y Antonio Manuel Lax Pérez³, del ¹Instituto Murciano de investigación Biosanitaria IMIB-Arrixaca, Murcia, ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia) y ³Universidad de Murcia, Murcia.

Resumen

Introducción y objetivos: El daño oxidativo después de un infarto de miocardio (IM), está relacionado con una disfunción mitocondrial en el cardiomiocito (CM). Aunque empagliflocina (EMPA) ha demostrado prevenir el remodelado y la progresión de la insuficiencia cardíaca (IC), los mecanismos asociados no se han aclarado. Aquí evaluamos si EMPA mejora la disfunción mitocondrial después de un IM a través de la modulación de la enzima GTP ciclohidrolasa 1 (GCH1).

Métodos: Ratas diabéticas (50 mg/kg estreptozotocina, i.p.) se usaron para la inducción de IM. Los animales se dividieron de forma aleatoria en 2 grupos experimentales: tratados con placebo o con EMPA (10 mg/kg/día, 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/EMPA, se usaron como controles. La expresión de ARNm y proteína de GCH1 y otros marcadores de remodelado se analizaron mediante RT-PCR cuantitativa y *western blot*. La actividad del Complejo I mediante ELISA, la síntesis de ATP por HPLC y el Ca^{2+} por citometría. La implicación de GCH1 se determinó mediante el uso de siARN 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 incremento en hipertrofia y fibrosis (p 0,001) así como la disminución de los niveles de ARNm y proteína para cGCH1 (p 0,001), función mitocondrial, Ca^{2+} (p 0,01) y aumento de la ratio AMP/ATP (p 0,05) inducidos tras el IM en el área del borde del infarto fueron prevenidos por el tratamiento con EMPA (p 0,001, en todos los casos). Resultados similares se obtuvieron en un modelo experimental de diabetes bajo I/R. Cuando la expresión endógena de cGCH1 fue silenciada en CMs diabéticos sometidos a protocolos de I/R, la estabilización funcional de la mitocondria cardíaca inducida por EMPA fue eliminada (p 0,001, en todos los casos).

Conclusiones: Este estudio muestra que GCH1 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 cGCH1 podrían proteger a los cardiomiocitos de la disfunción mitocondrial en el contexto de estrés oxidativo.