



5004-2. DESARROLLO DE UNA ESTRATEGIA BASADA EN LA CONJUGACIÓN DEL ÁCIDO POLI-L-GLUTÁMICO AL ÁCIDO DOCOSAHEXANOICO PARA PREVENIR EL DAÑO INDUCIDO POR REPERFUSIÓN *IN VITRO* E *IN VIVO*

Sandra Tejedor Gascón¹, Irene Dolz Pérez², Imelda Ontoria Oviedo¹, Delia Castellano Izquierdo¹, Amparo Hernández Martínez¹, M. Jesús Vicent Docón² y Pilar Sepúlveda Sanchís¹, de la ¹Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia y ²Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia.

Resumen

Introducción y objetivos: La entrada brusca de sangre en la reperfusión durante la angioplastia causa daño en el miocardio. La infusión intracoronaria de fármacos conjugados a polímeros para favorecer su liberación controlada en el área isquémica podría ser más beneficiosa que la administración de fármacos libres. **Objetivos:** 1. Establecer procedimientos experimentales para el rastreo de fármacos en un modelo de isquemia-reperfusión (I/R) *in vitro* e *in vivo*. 2. Modificar fármacos con actividad cardioprotectora mediante conjugación polimérica para mejorar su biodistribución y bioespecificidad, disminuyendo su dosis de administración.

Métodos: Hemos utilizado DHA (ácido docosahexanoico) conjugado al polímero PGA (ácido poli-L-glutámico). Los nanoconjugados se sintetizaron tanto sin carga de fármaco (PGA) como con distintas cargas de DHA (PGA-DHA 2,2; PGA-DHA 6,4; PGA-DHA 9,1). En el modelo de I/R *in vitro*, se utilizaron cultivos primarios de cardiomiocitos ventriculares de ratas neonatales (CVRN). Las células fueron sometidas a 6h de isquemia y 1h de reperfusión de oxígeno y nutrientes. Los nanoconjugados se añadieron 30 min antes de la reperfusión. El daño celular se evaluó mediante ensayos de apoptosis celular y estrés oxidativo. Como modelo *in vivo* en ratas Wistar adultas se realizó por ligadura de la arteria descendente anterior una isquemia de 30 min y una reperfusión de 24h. Posteriormente, las ratas fueron sacrificadas y los corazones se tiñeron con trifenil tetrazóleo (TTZ) para medir el volumen del infarto producido.

Resultados: En el modelo de I/R *in vitro* en CVRN, observamos daño celular en las células en isquemia que se incrementa al realizar la reperfusión. El PGA-DHA6.4 fue capaz de prevenir el daño celular inducido por reperfusión *in vitro*, reduciendo la apoptosis celular y la generación de especies reactivas de oxígeno en la reperfusión. En el modelo *in vivo* de I/R, en el grupo donde se infundió PGA-DHA6.4 se redujo en mayor medida el tamaño del infarto ($12\% \pm 2,07$) en comparación con el DHA libre ($28\% \pm 5,10$).

Conclusiones: Disponemos de un modelo *in vitro* de I/R sólido que puede servir de base para la realización de estudios de patologías cardíacas y cribado de fármacos. Se ha demostrado la eficacia del nanoconjugado PGA-DHA6.4 como agente cardioprotector ante el daño inducido por reperfusión, dando apoyo a la realización de un modelo *in vivo* donde se emplee un mamífero superior, como el modelo de I/R en cerdo.