Rev Esp Cardiol. 2012;65 Supl 3: 64

Revista Española de Cardiología

4020-6. RECEPTOR B3-ADRENÉRGICO: NUEVA DIANA TERAPÉUTICA PARA REDUCIR EL TAMAÑO DEL INFARTO. ESTUDIO TRASLACIONAL CON RESONANCIA MAGNÉTICA

José Manuel García-Ruiz, David Sanz-Rosa, Jaime García-Prieto, Ana García-Álvarez, Leticia Fernández-Friera, Mario Nuño, Valentín Fuster y Borja Ibáñez del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: Los receptores ?3-adrenérgicos (?3AR) han sido identificados recientemente en el corazón. Su estimulación ha mostrado efectos beneficiosos en modelos de insuficiencia cardiaca; sin embargo, su papel en el daño miocárdico por isquemia/reperfusión (I/R) no ha sido estudiado, siendo éste nuestro objetivo.

Métodos y resultados: Cardiomiocitos HL1 fueron expuestos in vitro a 6/18h de hipoxia/reoxigenación, observando una disminución significativa de la viabilidad celular (yoduro de propidio y citometría de flujo) con aumento de la apoptosis celular (citometría de flujo y western blot). El pre-tratamiento de los cardiomiocitos con un agonista ?3 (BRL-37344, 5-100 µM) aumentó la viabilidad celular en un 25% y redujo la apoptosis en el 20%. Posteriormente, ratones C57/bl6 fueron sometidos a I/R durante 45 min por ligadura coronaria con 24h de reperfusión. Se administró el agonista ?3 (5 µg/kg) o placebo intravenoso 10 min antes de la reperfusión. Se cuantificó el área en riesgo con Evans Blue y la necrosis con TTC, mostrando una aumento significativo del miocardio salvado (MS, (área en riesgo - necrosis)/área en riesgo) en los tratados. Además, se evidenció la ausencia del efecto cardioprotector del agonista ?3 con el co-tratamiento con LNAME así como en ratones knockout para ?3AR, lo que demuestra que su efecto es vía NO y mediado por ?3AR. Finalmente, para avalar la traslacionalidad de esta nueva terapia, testamos su efecto en un modelo de I/R percutáneo de animal grande. Cerdos Large-White fueron sometidos a oclusión de la DA media durante 60 min. y aleatorizados a BRL-37344 (5 µg/kg) (n = 9) o placebo (n = 10) 5 minutos antes de la reperfusión. La cuantificación del MS y de la FEVI se realizó mediante resonancia magnética (RMC) a los 7 y 45 días. Los animales tratados presentaron un incremento significativo del MS (mediana (IQR): 20% (21,4) vs 6,5% (16,8); p = 0,044) así como una tendencia a mayor FEVI a los 45 días (mediana (IQR): 43,4% (7,9) vs 37,3 (15,7); p = 0,10).

Conclusiones: El agonismo ?3AR produce un efecto cardioprotector durante la I/R que se ha mostrado consistente tanto en modelos in vitro como in vivo (ratón y cerdo). El diseño del presente proyecto, la administración pre-reperfusión en un modelo de I/R percutáneo así como la cuantificación del MS mediante RMC apoyan la traslacionalidad de esta nueva diana terapéutica.

4020-6.tif

Visualización de la cardioprotección del agonismo ?3 mediante RMC en el modelo de isquemia/reperfusión miocárdica en cerdo.