



7002-15. IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN IMPLICADOS EN LA MODULACIÓN DE SST2 INDUCIDA POR METFORMINA TRAS INFARTO DE MIOCARDIO

María del Carmen Asensio López¹, Jesús Sánchez Más¹, Domingo Andrés Pascual Figal¹, María Teresa Pérez Martínez¹, Marina Navarro-Peñalver², Iris Garrido-Bravo², María Josefa Fernández del Palacio³ y Antonio Manuel Lax Pérez¹ del ¹Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia), ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia) y ³Hospital Clínico Veterinario, Espinardo (Murcia).

Resumen

Introducción y objetivos: Resultados previos de nuestro grupo sugieren que metformina (MET), previene el remodelado cardiaco adverso reduciendo los niveles de la isoforma soluble de ST2 (sST2), un receptor señuelo que bloquea el efecto beneficioso de IL-33, tras infarto de miocardio (IM). Sin embargo, los mecanismos que explican la modulación de sST2 por MET son desconocidos.

Métodos: Ratas Wistar fueron sometidas a IM por ligadura de la arteria coronaria descendente izquierda. Las ratas se distribuyeron aleatoriamente a no recibir tratamiento (IM, n = 7) y ser sacrificados después de 1, 2, 4, 12, o 24 semanas post-IM o a recibir MET (250 mg/kg/día), n = 8) post-IM y hasta su sacrificio 4 semanas después. Un grupo con cirugía pero sin ligadura se usó como control (n = 8). Células cardíacas H9c2, previamente tratadas durante 24 h con MET 4 mM, fueron sometidas a estrés biomecánico por tratamiento con PMA 0,08 μ M+A23187 0,4 μ M durante 6 horas. Mediante RT-PCR, en la zona infartada y en los extractos de las células cardíacas, se midieron los niveles de expresión de sST2 y de 2 factores de transcripción relacionados con el estrés biomecánico, MEF2A y Yin Yang-1 (YY1). Cada valor se ha referido al grupo control y se expresa como media \pm error estándar.

Resultados: Respecto al control, las ratas sometidas a IM mostraron niveles elevados de sST2, MEF2A y YY1. Además sus cinéticas de expresión fueron similares y mostraron correlación positiva. El mayor incremento se mostró tras 1 semana post-IM y se mantuvo elevada hasta las 24 semanas. En comparación con las ratas infartadas (IM = 4 semanas), el tratamiento con MET disminuyó de forma significativa los niveles de sST2 ($21,9 \pm 8,7$ frente a $2,5 \pm 0,5$; IM frente a MET+IM), MEF2A ($2 \pm 0,2$ frente a $1,1 \pm 0,1$) y YY1 ($1,7 \pm 0,1$ frente a $1,2 \pm 0,2$). Células H9c2 sometidas a estrés biomecánico, mostraron niveles incrementados de sST2 ($3,5 \pm 0,8$), MEF2A ($3,1 \pm 0,3$) y YY1 ($2,8 \pm 0,5$) en comparación con células no tratadas. El pretratamiento con MET redujo de forma significativa el aumento de sST2 ($1,8 \pm 0,8$), MEF2A ($0,9 \pm 0,4$) y YY1 ($0,9 \pm 0,2$) inducida por estrés biomecánico.

Conclusiones: Este estudio demuestra que los factores de transcripción MEF2A y YY1 están implicados en el efecto cardioprotector del MET tras infarto de miocardio. El conocimiento de los mecanismos implicados ofrece nuevas aproximaciones en la aparición de terapias racionales innovadoras.