



5002-8. DESARROLLO DE UNA ESTRATEGIA PARA EL RASTREO DE FÁRMACOS CARDIOPROTECTORES CAPACES DE PREVENIR EL DAÑO INDUCIDO POR REPERFUSIÓN *IN VITRO*

Sandra Tejedor¹, Amparo Hernández¹, Imelda Ontoria-Oviedo¹, María Ciria¹, Caitlin Decker², María Jesús Vicent², José Luis Díez¹ 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 angioplastia primaria es el mejor tratamiento para pacientes con infarto agudo de miocardio. Sin embargo, se ha observado que la perfusión de un flujo repentino de sangre oxigenada en el área isquémica causa daño en el miocardio. Se han propuesto distintos fármacos como moléculas cardioprotectoras que no han sido beneficiosas para los pacientes. Nuestra hipótesis es que 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 los fármacos libres. Los objetivos del estudio se centran en (i) Establecer procedimientos experimentales para el rastreo de fármacos en un modelo de isquemia-reperfusión (I/R) *in vitro*; (ii) Modificar fármacos con actividad cardioprotectora conocida mediante conjugación polimérica con objeto de mejorar su biodistribución y bioespecificidad, disminuyendo su dosis de administración.

Métodos: Para optimizar el modelo de I/R *in vitro*, se utilizó una línea celular de cardiomiocitos humanos (AC-10). Las células fueron sometidas a 4h de hipoxia en ayuno y 1h de reperfusión de oxígeno, para tratar de mimetizar las condiciones que se producen *in vivo*. En el presente estudio se utilizó DHA (ácido docosahexanoico) y se conjugó al polímero PGA (ácido poli-L-glutámico). Los nanoconjugados se sintetizaron sin carga de fármaco (PGA) y con distintas cargas de fármaco (PGA-DHA2,2 y PGA-DHA9,1) y se añadieron media hora antes de realizar la reperfusión de oxígeno a distintas concentraciones (en uM: 10, 2, 0,2 y 0,02). El daño celular se evaluó mediante la expresión de caspasa 3/7.

Resultados: Se ha establecido un modelo de I/R *in vitro* en cardiomiocitos humanos, en el que observamos un aumento de daño celular en las células en hipoxia, que se incrementa al realizar la reperfusión. Los nanoconjugados PGA-DHA2,2 a 10 uM y PGA-DHA9,1 a 0,2 uM, fueron capaces de prevenir el daño celular inducido por reperfusión en un $27 \pm 0,07$ y $30 \pm 0,04\%$, respectivamente ($p < 0,05$).

Conclusiones: Disponemos de un modelo *in vitro* de I/R que puede servir de base para la realización de diversos estudios de patologías cardíacas. Además, se ha demostrado la eficacia de 2 de los nanoconjugados testados como agentes cardioprotectores ante el daño inducido por reperfusión.

Financiado por ISCIII (proyectos de Desarrollo Tecnológico en Salud (DTS15/0079)). P. Sepúlveda agradece al ISCIII el programa de intensificación I3SNS.