



7002-11. LA INHIBICIÓN FARMACOLÓGICA DE LA RUTA DE SEÑALIZACIÓN MTOR/S6K POR METFORMINA EN EL INFARTO DE MIOCARDIO, PREVIENE LA EVOLUCIÓN DEL REMODELADO CARDIACO ADVERSO ASOCIADO

María del Carmen Asensio López¹, Ana Isabel Rodríguez Serrano², Miriam Gómez Molina², Lidia Oltra Rodríguez³, Nuria García Carrillo³, Daniel Saura Espín², María del Carmen Sánchez Pérez³, Álvaro Hernández Vicente¹, Domingo Andrés Pascual Figal² y Antonio Manuel Lax Pérez³, del ¹Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca, Murcia, ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia) y ³Universidad de Murcia, Murcia.

Resumen

Introducción y objetivos: Nuestro grupo de investigación recientemente, ha relacionado la señalización AMPK/mitoNox/PKC γ con la modulación de la expresión de glectina 3 (Gal-3) por metformina (MET), en el infarto de miocardio (IM). En este estudio se ha evaluado la señalización implicada en la inhibición de mitoNox por AMPK con la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

Métodos: Ratas SD, fueron sometidas a IM por ligación de la arteria coronaria descendente izquierda. Las ratas recibieron MET (250 mg/kg/día) o solución salina durante 4 semanas. Para caracterizar el mecanismo molecular implicado, se estableció un modelo experimental de estrés biomecánico (SB) y modelos *knockdown*, en cardiomiocitos primarios. Niveles de ARNm y proteína se midieron por qPCR y *Western blot*, respectivamente.

Resultados: MET redujo la fibrosis adversa tras el IM y la expresión de Gal-3. Además, aumento los niveles de ARNm, fosforilación y actividad de las isoformas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del AMPK. Tras el IM, la disminución en la fosforilación de tuberina se asoció con la activación de mitoNox ($p < 0,001$) así como un aumento en la liberación de Gal-3. MET revirtió estos efectos ($p < 0,001$). Cardiomiocitos sometidos a SB mostraron un aumento no significativo en la fosforilación del AMPK, un descenso en la fosforilación de tuberina ($p < 0,001$), así como un aumento en la fosforilación de mTORC1 y S6K y un aumento en la expresión de mitoNOX, ($p < 0,001$, en todos los casos). MET revirtió estos efectos ($p < 0,001$) y el tratamiento con rapamicina (RAP), un inhibidor específico de mTORC1 no afectó al estado de fosforilación del AMPK inducida por SB, pero disminuyó la fosforilación de tuberina, mTORC1 y S6K así como la expresión de mitoNOX ($p < 0,001$, en todos los casos). Aunque el silenciamiento de la expresión de S6K, no afectó al estado de fosforilación de mTORC1, bloqueó el aumento de expresión de mitoNOX y la acumulación y liberación de Gal-3, tras el SB; todo ello asociado con una mejora en la evolución de la fibrosis adversa cardíaca.

Conclusiones: El aumento en la actividad de AMPK inducido por MET mejora significativamente el remodelado cardíaco post-IM, y este efecto está relacionado con la activación de tuberina, y el bloqueo de la activación de la ruta de señalización mTORC1/S6K, lo que conduce a una inhibición de la actividad NADPH oxidasa 4 (mitoNox) y finalmente la disminución de la expresión y liberación de Gal-3 por los cardiomiocitos.