



3. NIL10: UNA NUEVA HERRAMIENTA NANOTECNOLÓGICA CON CAPACIDAD PARA REDUCIR LA INFILTRACIÓN MONOCITARIA Y EL REMODELADO ADVERSO EN UN MODELO PORCINO DE ISQUEMIA-REPERFUSIÓN CORONARIA

Laura Tesoro Santos¹, Beatriz Jiménez Guirado², Rafael Ramírez Carracedo¹, Laura Botana Veguillas¹, Ignacio Hernández Navarro¹, Javier Díez Mata², Nunzio Alcharani¹, Claudia González Cucharero², Marta Saura Redondo³, Jose Luis Zamorano⁴ y Carlos Zaragoza Sánchez¹

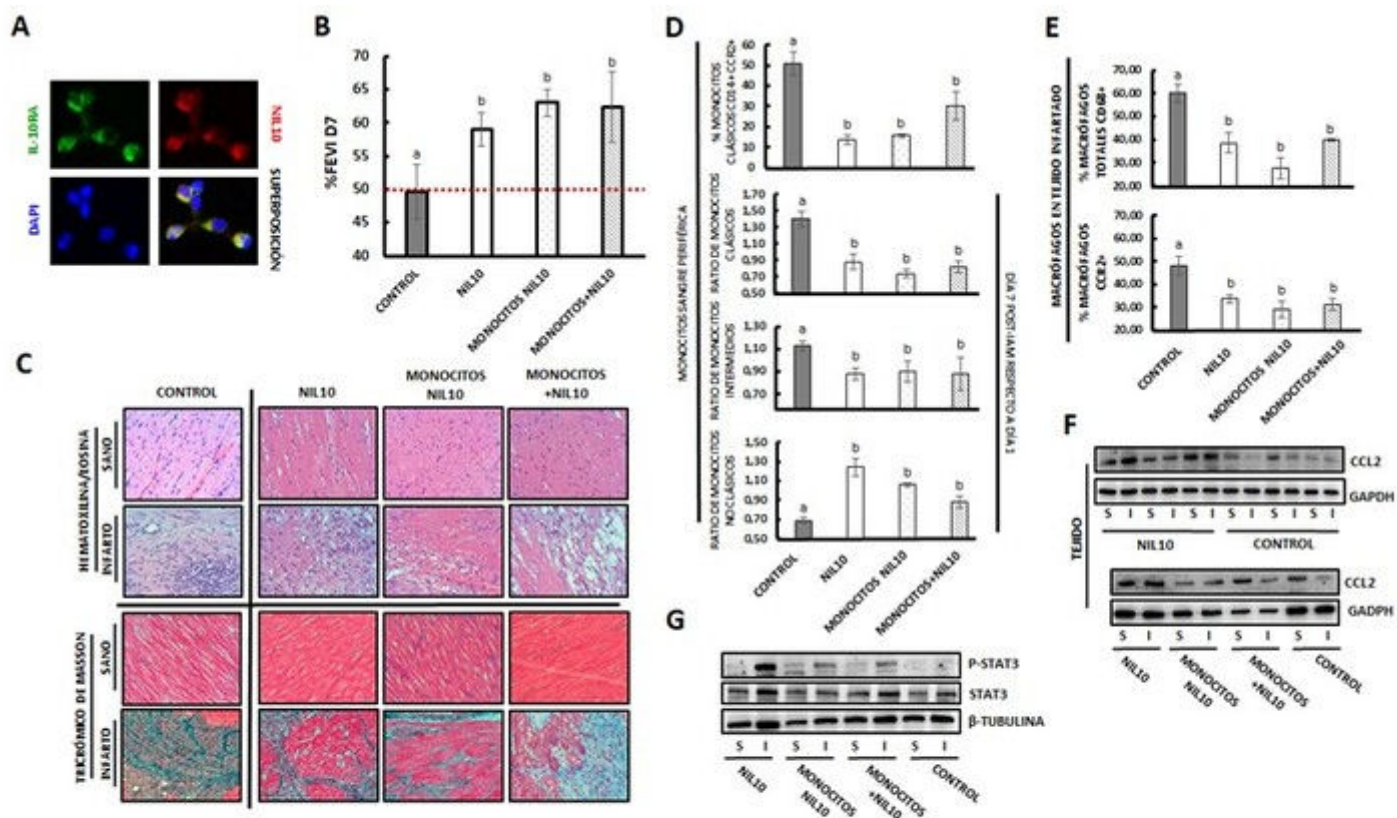
¹Unidad Mixta de Investigación Cardiovascular Traslacional IRYCIS/UFV. Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España,² Unidad Mixta de Investigación Cardiovascular Traslacional IRYCIS/UFV. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España,³ Departamento de Biología de Sistemas - Unidad de Fisiología. Universidad de Alcalá de Henares, Alcalá de Henares (Madrid), España y ⁴Departamento de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Resumen

Introducción y objetivos: El remodelado cardíaco adverso tras un síndrome coronario agudo depende de la actividad del sistema fagocítico-nuclear, clave en la regulación de la respuesta inmunitaria, y determinante en el pronóstico de la enfermedad. De entre las distintas estrategias para controlar la respuesta inflamatoria, hemos generado una nanopartícula (NIL10), con un claro efecto cardioprotector, capaz de promover la polarización macrófagica hacia un fenotipo resolutivo en modelos animales de isquemia-reperfusión (I/R) miocárdica. Nuestro objetivo se centra en caracterizar los mecanismos antiinflamatorios de NIL10 tras su interacción con monocitos, y su futuro uso como herramienta terapéutica.

Métodos: Utilizando un modelo porcino de I/R miocárdica, empleamos 3 grupos de animales: cerdos infartados y tratados con NIL10 (1), cerdos infartados y tratados con monocitos aislados de cerdos del grupo 1 (2) y cerdos infartados y tratados con monocitos aislados de animales infartados sin tratamiento, que han sido previamente incubados con NIL10 (3). Analizamos tanto la funcionalidad cardíaca mediante ecocardiografía, la estructura del tejido miocárdico, la presencia de fibrosis, así como las poblaciones de monocitos y macrófagos que surgen en respuesta a los tratamientos, además de la expresión plasmática y tisular de la quimioquina CCL2, principal reclutador monocitario y el factor antiinflamatorio STAT3 tras 7 días post-I/R.

Resultados: Los tratamientos 1, 2, y 3 presentan la capacidad de inducir cardioprotección preservando la FEVI (B) con un descenso de inflamación y fibrosis miocárdica (C), desvelando en el animal una reducción significativa de monocitos CCR2+ circulantes y su infiltración, como explica el descenso a su vez de la población de macrófagos CCR2+ en el tejido infartado (D, E), induciendo así un claro efecto cardioprotector. Como resultado, observamos que la expresión de CCL2, ligando funcional de CCR2, se vio aumentada en el tejido necrosado en un intento de restaurar la infiltración (F), así como la expresión del factor antiinflamatorio STAT3 (G).



A. Especificidad de NIL10 por su diana IL-10R en monocitos aislados de cerdo. **B.** Los tratamientos basados en la administración de de NIL10 (1), monocitos de animales tratados con NIL10 (2, MONOCITOS NIL10) o monocitos directamente modulados por NIL10 (3, MONOCITOS+NIL10) inducen la recuperación de la FEVI en cerdos sometidos al procedimiento de I/R tras 7 días de reperusión. **C.** Los tratamientos mencionados reducen la inflamación y fibrosis en el corazón de cerdos sometidos al procedimiento de I/R tras 7 días de reperusión. Tinción Tricrómica de Masson y hematoxilina-eosina en secciones de las 2 regiones del corazón (sana e infarto). **D.** Análisis obtenidos mediante la técnica de citometría de flujo. Porcentaje de monocitos clásicos positivos para CCR2 y ratios de las diferentes poblaciones monocitarias tras 7 días de reperusión, relativizadas con los datos tras 1 día de reperusión. **E.** Porcentaje de macrófagos totales (CD68+) y macrófagos positivos para CCR2 tras 7 días de reperusión en el tejido cardíaco infartado. **F.** Análisis de la expresión de CCL2, PSTAT3 y STAT3 en el tejido sano e infartado de los mismos grupos de animales. Los grupos con la letra "b" presentan diferencias significativas ** $p < 0,01$ comparándolos con el grupo control o "a". (media $\pm$ SD, $n = 3/\text{grupo}$).

Conclusiones: El efecto cardioprotector de NIL10 se debe, además del disparo de STAT3 inducido por la activación de IL-10R como inicialmente hemos descrito, a la prevención del reclutamiento de monocitos proinflamatorios CCR2+, abriendo la puerta al uso de la terapia monocitaria endógena en el IAM.