



4005-2. METFORMINA REGULA EL SISTEMA IL-33/ST2 EN EL REMODELADO CARDIACO POSTINFARTO

Mari Carmen Asensio-López¹, Antonio Lax¹, Domingo Andrés Pascual-Figal¹, María Josefa Fernández-del Palacio², María Teresa Pérez-Martínez¹, Sergio Abenza-Camacho¹, Begoña Alburquerque González¹ y Jesús Sánchez-Más¹ del ¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia y ²Hospital Clínico Veterinario, Murcia.

Resumen

Introducción y objetivos: IL-33 es una citoquina que por unión al receptor ST2L es capaz de prevenir fibrosis e hipertrofia cardiaca. La isoforma soluble de ST2 (sST2) actúa como un señuelo, de manera que al unirse a IL-33 impide su unión al ST2L y así atenúa los efectos cardioprotectores asociados a IL-33/ST2L. En este estudio hemos evaluado si la señalización IL-33/ST2L está implicada en el efecto anti-fibrótico de metformina (MET), un antidiabético capaz de disminuir el remodelado cardiaco presente en diferentes modelos de insuficiencia cardiaca.

Métodos: Ratas Wistar fueron sometidas a infarto de miocardio (IM) mediante ligadura permanente de la coronaria descendente izquierda. Las ratas infartadas se distribuyeron aleatoriamente en un grupo sin tratamiento (ratas IM, n = 12) o ratas tratadas con MET (250 mg/kg/día, n = 21) desde el día de la cirugía y hasta su sacrificio 4 semanas después. Un grupo con cirugía pero sin ligadura se usó como control (n = 8). Mediante RT-PCR cuantitativa se evaluó la expresión génica de IL-33, ST2L, sST2 y de marcadores de fibrosis (colágeno III, TIMP-1, α -sma y TGF- β). Cada valor se ha referido al grupo control y se ha expresado como media $\pm$ error estándar.

Resultados: Respecto al control, las ratas sometidas a IM mostraron niveles elevados de IL-33 (173 ± 61 , p 0,001), ST2L (35 ± 10 , p 0,001) y sST2 ($22 \pm 8,7$, p 0,001). El tratamiento con MET redujo los niveles de ST2L ($10 \pm 2,3$, p = 0,037) y sST2 ($5 \pm 1,3$, p = 0,004) e incrementó aún más la expresión de la citoquina protectora IL-33 (316 ± 49 , p = 0,037). El grupo IM mostró niveles elevados de todos los marcadores de fibrosis al compararlo con el grupo control: colágeno III (170 ± 85 , p = 0,014), TIMP-1 (63 ± 16 , p 0,001), α -sma ($16 \pm 5,1$, p = 0,005) y TGF- β ($9 \pm 1,9$, p 0,001). MET redujo la expresión de todos los marcadores de fibrosis: colágeno III ($8,1 \pm 2,6$, p = 0,022), TIMP-1 ($12 \pm 1,9$, p 0,001), α -sma ($5 \pm 1,1$, p = 0,015) y TGF- β ($3,6 \pm 0,7$, p = 0,001). Además, la expresión de ST2L y sST2, pero no de IL-33, correlacionaron positivamente con marcadores de fibrosis.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la señalización IL-33/ST2L podría ser un mecanismo importante en el efecto anti-fibrótico de MET en el remodelado cardiaco postinfarto.