



## 6031-397. EPLERENONA PREVIENE EL REMODELADO CARDIACO ADVERSO A TRAVÉS DE LA MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA MITO-NOX

Antonio Manuel Lax Pérez<sup>1</sup>, María del Carmen Sánchez Pérez<sup>2</sup>, Jesús Sánchez Más<sup>1</sup>, María Teresa Pérez Martínez<sup>1</sup>, Francisco Pastor<sup>3</sup>, Domingo Andrés Pascual Figal<sup>3</sup> y María del Carmen Asensio López<sup>1</sup> del <sup>1</sup>Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca), Murcia, <sup>2</sup>Universidad de Murcia y <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia).

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La prevalencia de la insuficiencia cardiaca (IC) ha aumentado a nivel mundial en las últimas décadas. Aunque eplerenona (Eple), se usa para el tratamiento de pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) después de un infarto de miocardio (MI), los mecanismos implicados no se han estudiado en profundidad. En este estudio evaluamos si Eple, a través de la modulación de la actividad mitoNOX, previene el remodelado cardiaco adverso y el desarrollo a IC.

**Métodos:** Ratras Wistar se sometieron a ligadura de la coronaria izquierda. Los animales (n = 10/grup.), se distribuyeron en un grupo sin tratamiento o tratados con Eple desde el día de la ligadura hasta 4 semanas (100 mg/kg/día). El grupo control fue sometido a la misma cirugía pero sin ligadura. En paralelo, explantes de VI humano sometido a trasplante, VI de donantes sanos así como de la zona infartada del VI de un modelo animal con IM, fueron analizadas. Por RT-qPCR y Western blot, se evaluó el nivel de expresión de mitoNOX y gp22phox, mientras que la actividad mitoNOX se evaluó por luminiscencia. Los niveles de MDA y GSH se evaluaron por colorimetría, mientras que por fluorimetría valoramos la actividad y glutatión peroxidasa (GPx-3). Cada valor se ha referido al grupo control y se ha expresado como media  $\pm$  error estándar.

**Resultados:** Respecto a los donantes sanos, los VI fallidos mostraron niveles elevados de ARNm y proteína para mitoNOX ( $27 \pm 8$ ;  $5 \pm 0,3$ ) y gp22phox ( $25 \pm 9$ ;  $4 \pm 0,2$ ), la activación de mitoNOX ( $19 \pm 4$ ) y un aumento del daño oxidativo: MDA ( $45 \pm 15$ ), GSH ( $40 \pm 9$ ), y GPx-3 ( $36 \pm 8$ ). En un análisis experimental, al comparar con el control, las ratas con IM mostraron niveles elevados de ARNm y proteína para mitoNOX ( $49 \pm 13$ ;  $4,6 \pm 0,2$ ) y gp22phox ( $35 \pm 9$ ;  $4 \pm 1$ ), la activación de mitoNOX ( $21 \pm 7$ ) y un aumento del daño oxidativo: MDA ( $55 \pm 20$ ), GSH ( $35 \pm 13$ ), y GPx-3 ( $43 \pm 14$ ). El tratamiento con Eple, se asoció con una disminución de los niveles de ARNm y proteína para mitoNOX ( $10 \pm 4$ ;  $1,2 \pm 0,2$ ) y gp22phox ( $9,5 \pm 2$ ;  $2,1 \pm 0,14$ ), y una inhibición de mitoNOX ( $5,32 \pm 1,4$ ). Además, Eple redujo el daño oxidativo al disminuir MDA ( $12 \pm 4$ ) y aumentar GSH ( $85 \pm 20$ ) y la actividad GPx-3 ( $80 \pm 17$ ).

**Conclusiones:** Este estudio demuestra que Eple a través de la inhibición de la actividad mitoNOX ejerce un papel modulador en el remodelado cardiaco adverso inducido por IM.