Rev Esp Cardiol. 2017;70(Supl 1): 658

Revista Española de Cardiología

6004-89. METFORMINA PREVIENE LA FIBROSIS CARDIACA TRAS INFARTO DE MIOCARDIO, A TRAVÉS DE LA ATENUACIÓN DE LA RUTA DE SEÑALIZACIÓN NADPH OXIDASA/PKCA/GAL-3

Juan José Santos Mateo[1], Domingo Pascual-Figal[1], María Teresa Pérez-Martínez[2], María del Carmen Sánchez-Pérez[2], Yassine Sassi[3], Roger Hajjar[3], Antonio Lax Pérez[2] y María del Carmen Asensio López[2] del [1]Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia), [2]Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca), Murcia, y[3]Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York (Estados Unidos).

Resumen

Introducción y objetivos: El mecanismo molecular implicado en el efecto antifibrótico de metformina (MET) no se conoce con exactitud. En este estudio hemos caracterizado una ruta de señalización implicada en el efecto antifibrótico de MET tras el infarto de miocardio (IM).

Métodos: Ratas S-D de 8 semanas, fueron sometidas a ligación permanente de la arteria coronaria anterior 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 usando cardiomiocitos primarios. La implicación de AMPK ?1/?2 se determinó generando modelos knockdown, mientras que la NADPH oxidasa 4 (mitoNox) y de la PKC? fueron evaluadas usando los inhibidores GKT137831 o Cheleritrina, respectivamente. Los niveles de ARNm y la expresión de proteínas de diferentes marcadores se midieron por RT-PCR y Western blot, respectivamente. Las actividades enzimáticas mitoNox y PKC? se evaluaron por fluorimetría.

Resultados: El tratamiento con MET después del IM, se asoció con una reducción de la fibrosis, niveles de ARNm y proteína para Gal-3, así como la infiltración de macrófagos. MET también aumentó los niveles de AMPK (p 0,001) y bloqueó la expresión y actividades de las enzimas mitoNox y PKC? (p 0,001). Tras el IM, el aumento de expresión y actividad de ambas enzimas se asoció con un aumento de O2-. (p 0,001), así como un aumento de la peroxidación lipídica (p 0,001) y la activación de las caspasas 9 y 3 (p 0,001). El tratamiento con MET revirtió estos efectos (p 0,001). Estos resultados fueron reproducidos en un modelo de estrés biomecánico. El silenciamiento de la expresión de AMPK con siARNs bloqueó la capacidad de MET para proteger a los cardiomiocitos adultos de los efectos del estrés biomecánico, en términos de actividades mitoNox y PKC?, niveles de Gal-3, porcentaje de viabilidad y proliferación y niveles de especies con oxígeno reactivo (p 0,001). El uso de los inhibidores GKT137831 o Cheleritrina mostró que la PKC? está situada aguas abajo de la actividad mitoNox, y la activación de esta vía resulta en una súper-regulación en la expresión de Gal-3.

Conclusiones: El aumento en la expresión de AMPK inducido por MET mejora significativamente el remodelado cardiaco post-IM, y este efecto está relacionado con la inhibición de la vía mitoNox/PKC?/Gal-3.