



5003-12. EMPAGLIFLOCINA MEJORA EL REMODEADO CARDIACO ADVERSO A TRAVÉS DE LA SOBRE-EXPRESIÓN DE LA ENZIMA GTP CICLOHIDROLASA 1

María del Carmen Asensio López¹, Álvaro Hernández Vicente², Elena Saura Guillen³, David José Vázquez Andrés³, Eva Cabrera Romero³, David Fernández Vázquez³, Noelia Fernández Villa³, Manuel Veas Porlan³, Miguel Martínez Herrera³, Azucena Sáez Martín³, Antonio Escolar Conesa³, Alberto Nieto López³, Domingo Andrés Pascual Figal³ y Antonio Manuel Lax Pérez²

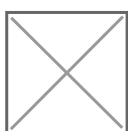
¹Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca, Murcia. ²Universidad de Murcia, Murcia. ³Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Resumen

Introducción y objetivos: Aunque está demostrado que el uso de los inhibidores de tipo SGLT2i, previenen de la insuficiencia cardiaca (IC), los mecanismos siguen siendo poco conocidos. Aquí evaluamos la implicación de la enzima cardiaca GTP ciclohrolasa 1 en el efecto cardioprotector de empagliflozina (EMPA).

Métodos: Ratas Wistar se dividieron en 2 grupos: (1) animales no diabéticos (NDm) y diabéticos (Dm) antes de recibir una inyección intraperitoneal de estreptozotocina (STZ; 55 mg/kg). Tres días después, fueron tratadas con EMPA (10 mg/kg/día, oral) y sometidas a IM, mediante ligadura de la arteria coronaria descendente anterior izquierda durante 4 semanas. Los análisis se realizaron utilizando la zona fronteriza. La expresión del ARNm y la proteína se analizaron por RT-PCR cuantitativa, Western blot e inmunohistoquímica. La regulación de la expresión y la actividad de las isoformas de óxido nítrico sintetasa (NOS) se evaluaron mediante western blot. Los niveles de BH4 se midieron mediante HPLC. Los niveles de óxido nítrico total (NO), superóxido (O₂·-) y 3-nitrotirosina se evaluaron por espectrofluorimetría. La participación de cGCH1 se determinó por medio de su silenciamiento mediante el uso de siRNAs específicos en un modelo experimental sometido a tensión biomecánica. Todas las estimaciones se calcularon utilizando métodos bayesianos. Las probabilidades posteriores superiores al 95% se consideraron significativas

Resultados: EMPA mejoró el remodelado después del IM tanto en ratas NDm como Dm. Este efecto cardioprotector se relacionó con un aumento significativo de los niveles de expresión de cGCH1, lo que llevó a un aumento de BH4, activación de nNOS y eNOS, y a una inhibición de iNOS. Estos efectos dieron lugar a un aumento de los niveles de NO cardiaco y a una disminución significativa de los niveles de O₂·- y nitrotirosina. En un modelo diabético sometido a tensión biomecánica, estos efectos se replicaron y el silenciamiento de cGCH1 bloqueó el efecto preventivo de EMPA. Aunque se observaron efectos beneficiosos independientemente del estado de la Dm, su magnitud fue mayor en presencia de Dm.



Conclusiones: Este estudio demuestra que la sobreexpresión de cGCH1 por EMPA está asociada con un remodelado del miocárdico favorable, independientemente del estado de Dm. Estos hallazgos resaltan la

manipulación del cGCH1 como un nuevo objetivo para prevenir el remodelado cardiaco adverso tras el IM.