



5026-3. DOXORRUBICINA INCREMENTA LA EXPRESIÓN Y SECRECIÓN DE LA ISOFORMA SOLUBLE SST2 POR EL MIOCARDIO

María del Carmen Asensio López¹, Álvaro Hernández Vicente¹, Damián López García¹, María Josefa Fernández del Palacio¹, Silvia Pascual Oliver¹, César Caro Martínez², Fernando Soler Pardo¹, Yassine Sassi³, Domingo Andrés Pascual Figal² y Antonio Manuel Lax Pérez¹

¹Universidad de Murcia, Murcia. ²Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ³Cardiovascular Research Institute, Mount Sinai Hospital, Nueva York (Estados Unidos).

Resumen

Introducción y objetivos: Diferentes estudios han evaluado una sobreexpresión de sST2 en el miocardio infartado y caracterizado su implicación en el remodelado ventricular. Sin embargo, desconocemos si el miocardio es capaz de expresar y liberar sST2 tras un tratamiento quimioterapéutico basado en el uso de antraciclinas y su plausible relación con la cardiotoxicidad (CTx) asociada.

Métodos: Ratones C57BL6 fueron tratados con doxorubicina (Dx) (5 mg/kg; i.v.) y sacrificados 8 semanas después. El ciclo de tratamiento se repitió cada 7 días, por 5 ciclos. Las dimensiones y la función cardíaca se analizaron por ecocardiografía antes del 1^{er} ciclo con Dx y justo antes del sacrificio. Ratones tratados en paralelo con salino, se usaron como controles. Los análisis se llevaron a cabo en la zona del ventrículo izquierdo (VI). Cardiomiocitos derivados de células pluripotenciales humanas obtenidas de donantes sanos (iPsCMs) se trataron con Dx (5 μ M, 15h) antes de proceder a su procesamiento y análisis. La expresión de ARNm y proteína de sST2, IL33 y ST2L y de otros marcadores de remodelado se analizaron mediante RT-qPCR y *western blot*. Los niveles en suero y en sobrenadantes celulares de cTnT, LDH y sST2 por ELISA.

Resultados: Dx causó atrofia cardíaca caracterizada por la reducción del peso del corazón, tamaño del cardiomiocito, así como una alteración de los niveles de expresión de diferentes genes cardíacos relacionados con remodelado ventricular. El empeoramiento de la función cardíaca acompañada de una pérdida de peso corporal, principalmente debida a una reducción de la masa muscular, estuvo acompañada de un aumento de los niveles séricos de cTnT, LDH y sST2 en paralelo con un incremento significativo del volumen TUNEL positivo del VI. Además, el tratamiento con Dx causó un aumento significativo de los niveles de ARNm y proteína para IL33, ST2L y sST2 en el VI. Nuestros resultados muestran también una correlación positiva entre los niveles de sST2 con los niveles séricos de cTnT y LDH. Resultados similares fueron obtenidos al estudiar el efecto de Dx sobre hiPsCMs.

Conclusiones: Este estudio muestra por primera vez que el tratamiento con Dx incrementa la expresión y secreción de sST2 por el miocardio dañado. Nuestros resultados sugieren que las estrategias terapéuticas basadas en la modulación del sST2 podrían proteger frente a la disfunción cardíaca que se produce como consecuencia del tratamiento con Dx.