



### 3. NUEVA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA PARA LA PROTECCIÓN CARDIACA TRAS UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO MEDIANTE EL USO DE LA ESTRUCTURA OLIGONUCLEOTÍDICA PROPIA (SIRNA-YY1-ST2; BC-0719)

Antonio Manuel Lax Pérez<sup>1</sup>, Fernando Soler Pardo<sup>2</sup>, Miriam Ruiz Ballester<sup>1</sup>, Silvia Pascual Oliver<sup>3</sup>, María Josefa Fernández del Palacio<sup>1</sup>, Domingo Andrés Pascual Figal<sup>4</sup> y María del Carmen Asensio López<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Medicina. Universidad de Murcia, Murcia, España, <sup>2</sup>Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Murcia, Murcia, España, <sup>3</sup>Medicina. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria IMIB Pascual Parrilla, Murcia, España, <sup>4</sup>Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España y <sup>5</sup>Fisiopatología Hematovascular. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares CNIC, Madrid, España.

#### Resumen

**Introducción y objetivos:** Datos previos de nuestro grupo demostraron la implicación del factor Yin yang-1 (YY1) en la sobreexpresión de la isoforma soluble del ST2 (sST2) tras un infarto de miocardio (IM) y sugieren su silenciamiento como una nueva estrategia terapéutica. Este estudio se justifica en la investigación desarrollada previamente y tiene como objetivo principal la puesta en marcha de una nueva estrategia terapéutica, basada en el silenciamiento sistémico de YY1 mediante el uso de un siARN modificado y desarrollado por nuestro grupo (BC0719; BC), frente a la disfunción ventricular tras un IM.

**Métodos:** Ratones C57BL fueron sometidos a IM por ligadura permanente de la arteria descendente anterior izquierda y posteriormente aleatorizados en función del tiempo de inicio del tratamiento con BC (6 mg/kg; iv) que comenzó tras 1 hora (S1), 24 horas (S24), 7 días (S7) o 14 días (S14) del IM. El tratamiento se repitió cada 7 días hasta completar un total de 3 ciclos (figura). En paralelo, se generaron animales infartados y control (sin ligadura) tratados con salino. El sacrificio fue tras 4 semanas (grupos S1 a S7) y tras 8 semanas del IM (grupo S14). Evaluamos la evolución de la función cardíaca por ecocardiografía y del remodelo del ventrículo izquierdo (zona remota (VIR) y zona infartada (VII)), mediante qPCR, *western blot* y ELISA.

**Resultados:** Respecto al grupo infartado y tratado con salino, el tratamiento con BC redujo de forma significativa el aumento de los niveles de expresión de YY1 en el VII independientemente del momento de inicio del tratamiento (p 0,001). Nuestros datos no mostraron aumento de los niveles de YY1 en el VIR. Además, el tratamiento con BC dentro de los primeros 7 días fue capaz de prevenir el aumento de expresión y secreción cardíaca de sST2 (p 0,001) sin afectar a la expresión de ST2L e IL-33. En este contexto, la administración sistémica de BC dentro de los 7 días posteriores al IM, pero no después de 14 días, redujo hipertrofia, fibrosis, inflamación y la muerte celular del miocardio dañado lo que se tradujo en una mejora de la funcionalidad cardíaca.



**Conclusiones:** Nuestros resultados evidencian el efecto protector de BC como nueva estrategia terapéutica en la fase aguda del infarto de miocardio. Cabe destacar que el fármaco BC, está destinado a resolver una necesidad médica no cubierta y es la primera terapia capaz de reducir específicamente los niveles circulantes de sST2.