



## 4017-4. EFECTOS DE LCZ696 SOBRE EL METABOLISMO LIPÍDICO CARDIACO Y HEPÁTICO EN UN MODELO ANIMAL DE INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA (IC-FEP). POSIBLES IMPLICACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD ASOCIADA A LA IC-FEP

Xocas Vázquez Abuín<sup>1</sup>, Sandra Moraña Fernández<sup>2</sup>, Óscar Otero<sup>3</sup>, Sandra Feijóo Bandín<sup>4</sup>, Laura Anido Varela<sup>4</sup>, Alana Aragón Herrera<sup>4</sup>, Manuel Campos Toimil<sup>5</sup>, Alexandre Rodrigues<sup>6</sup>, Alexandre Goncalves<sup>6</sup>, Juliana Morais<sup>6</sup>, Inês Nuno Alves<sup>6</sup>, Cláudia Sousa Mendes<sup>6</sup>, Inês Falcão Pires<sup>6</sup>, José Ramón González Juanatey<sup>4</sup> y Francisca Lago Paz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Cardiología Celular y Molecular. Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela (A Coruña), España, <sup>2</sup>Cardiología Celular y Molecular. Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS). Grupo de Cardiología, Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS), Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España, <sup>3</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Cardiología Celular y Molecular. Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela (A Coruña), España, <sup>4</sup>Cardiología Celular y Molecular. Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España, <sup>5</sup>Fisiología e Farmacología das Enfermedades Crónicas (FIFAEC), Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS), Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España y <sup>6</sup>Cardiovascular R&D Centre-UnIC@RISE, Department of Surgery and Physiology, Faculty of Medicine, University of Porto, Oporto (Portugal).

### Resumen

**Introducción y objetivos:** El impacto del tratamiento con sacubitrilo/valsartán (LCZ696) en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección preservada (IC-FEp) es incierto. Se ha sugerido que puede reducir el riesgo de episodios de descompensación de la IC en pacientes con IC-FEp, pero se necesitan estudios adicionales para determinar si tiene ventajas únicas en la IC-FEp. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar los efectos de LCZ696 en la función y el metabolismo cardiacos utilizando un modelo preclínico de IC-FEp, las ratas ZSF1.

**Métodos:** Se trataron ratas macho obesas adultas ZSF-1 con 68 mg/kg/día de LCZ696 por vía oral durante 9 semanas. Durante el tratamiento se analizó la función cardiaca de los animales. Tras el sacrificio, se midió la respiración mitocondrial en el tejido del ventrículo izquierdo (VI). El metaboloma completo del VI se analizó mediante cromatografía líquida de ultra alta resolución acoplada a espectrometría de masas. Se analizaron la hipertrofia cardiaca y la esteatosis hepática. El análisis proteómico se realizó mediante espectrometría de masas de alta velocidad Triple TOF 6600.

**Resultados:** En comparación con el grupo control el tratamiento con LCZ696 disminuyó significativamente el tiempo de relajación isovolumétrica. Los estudios *ex vivo* mostraron una reducción de la hipertrofia cardiaca y la esteatosis hepática. Se observa una mejora en la respiración mitocondrial del VI. El análisis del metaboloma mostró que en el VI de las ratas tratadas con LCZ696 todos los triglicéridos (TG) analizados (10) estaban significativamente aumentados. Casi todas las fosfatidilcolinas (PC) analizadas (9 de 10), 1 diglicérido, 1 colesterol, 2 ésteres de colesterol y 1 lisofosfatidilglicerol disminuyeron significativamente. El análisis proteómico muestra la regulación de gran número de proteínas implicadas en el metabolismo lipídico y daño hepático; junto con una disminución generalizada de proteínas mitocondriales.

**Conclusiones:** LCZ696 mejoró significativamente la función diastólica, reduciendo la hipertrofia cardiaca y, además, la esteatosis hepática. Nuestros resultados también apuntan a una mejora de la función mitocondrial cardiaca, un remodelado del metabolismo lipídico y función mitocondrial hepática tras el tratamiento. Estos resultados podrían contribuir a una mejor comprensión de la respuesta terapéutica de los pacientes obesos con IC-FEp al sacubitrilo/valsartán.