



CO-014 - EFECTO PROTECTOR DE LA ADMINISTRACIÓN DE FTY720 SOBRE EL DESARROLLO DE CARDIOMIOPATÍA DIABÉTICA EN UN MODELO EXPERIMENTAL (RATONES db/db)

M.T. Julián^a, E. Diarte Añazco^b, J. Niño Narviñón^{b,c}, D. Mauricio^{b,d,e,f}, N. Alonso Pedrol^{a,d}, M. Galán^{g,h} y J. Julve^{b,d}

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España. ^bInstitut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, España. ^cDepartamento de Bioquímica, Biología Molecular e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia, Murcia, España. ^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ^eServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ^fFacultad de Medicina. Universidad de Vic, Vic, España. ^gCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

^hDepartamento de Ciencias Básicas de la Salud. Área de Bioquímica y Biología Molecular, Alcorcón, España.

Resumen

Ayuda SED a Proyectos de Investigación básica 2022: Uso de un análogo estructural de la esfingosina 1-fosfato en el tratamiento de la cardiomiopatía diabética.

Objetivos: La cardiomiopatía diabética (CMD) es una complicación cardiovascular asociada a la diabetes. La fisiopatogenia de la CMD no se conoce con exactitud, es compleja y multifactorial, y en la actualidad, no se dispone de un ningún tratamiento específico para prevenir su desarrollo. La administración de FTY720, un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la esclerosis múltiple, protege contra el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, se desconoce el efecto de la administración in vivo de FTY720 en el tejido miocárdico. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la administración de FTY720 sobre la estructura y funcionalidad del miocardio en un modelo experimental de CMD.

Material y métodos: Se trataron ratones db/db machos diabéticos (un modelo de ratón de CMD) alimentados con una dieta regular con el fármaco FTY720 (Cayman) (10 mg/L) (db/db+FTY720) o vehículo (db/db) durante 3 meses. El análisis estructural/funcional del miocardio se evaluó mediante ecocardiografía (VeVo). Se utilizaron ratones db/+ no diabéticos como control de referencia. Se evaluó la expresión relativa de diferentes dianas moleculares involucradas en el desarrollo de inflamación y apoptosis en tejido miocárdico de ratones y se relacionó con la función miocárdica.

Resultados: La biodisponibilidad de FTY720 se evaluó por un aumento de sus niveles en circulación y su presencia en miocardio de ratones db/db tratados. El tratamiento con FTY720 no alteró los niveles de diferentes variables de función hepática, renal y miocárdica de ratones db/db, comparándolos con los no tratados. El grupo de ratones db/db tratados con FTY720 mostró una mejora significativa en diferentes variables relacionadas con la disfunción diastólica. Así, la relación MV E/A en ratones db/db+FTY720 (MV E/A: $1,57 \pm 0,05$) disminuyó (15%, $p < 0,05$) en comparación

con la de los ratones db/db no tratados (MV E/A: $1,80 \pm 0,05$), alcanzándose valores similares al de ratones db/+. Dicha mejora funcional de la función miocárdica se acompañó de una reducción de dianas moleculares de inflamación sistémica (TNF- α ;: 50%, p 50%, p < 0,05) en los ratones tratados con el fármaco.

Conclusiones: La administración de FTY720/fingolimod en un modelo experimental ejerce un efecto protector contra el desarrollo de CMD, en parte debido a su efecto antiinflamatorio en ratones tratados.