CARDIOMIOPATIA DIABÈTICA: A LA RECERCA D'UNA NOVA DIANA TERAPÈUTICA

Manuel Vázquez Carrera
Facultat de Farmàcia - Universitat de Barcelona
Juan Francisco Nistal Herrera
Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria

Quin era l'objectiu del projecte?

Estudiar els mecanismes potencials mitjançant els quals el factor de transcripció PPARβ/δ prevé el desenvolupament de la cardiomiopatia diabètica en models *in vivo* i *in vitro* d'aquesta malaltia. Tanmateix, es volia avaluar els canvis en l'expressió i l'activitat d'aquest receptor nuclear en el cor de pacients amb cardiomiopatia diabètica i establir-ne possibles correlacions amb altres paràmetres implicats en el desenvolupament de la malaltia.

Què han descobert?

La inducció de diabetis en ratolí per administració de dosis baixes múltiples d'estreptozotocina provoca alteracions funcionals en el cor d'aquests animals, amb un engruiximent de les parets ventriculars i una dilatació de les cambres cardíaques, suggerint la presència de cardiomiopatia dilatada incipient. Tot plegat s'acompanya d'atròfia cardíaca, inflamació, fibrosi i una desorganització fibril·lar en les regions intersticial i peri vascular. Aquests canvis es veuen particularment agreujats en els animals diabètics amb expressió suprimida de PPARβ/δ. L'administració d'un fàrmac

agonista de PPARβ/δ (GW0742) a aquests animals diabètics prevé total o parcialment l'atròfia cardíaca i la resposta proinflamatòria i profibròtica observades en aquests animals, en comparació amb els animals diabètics no tractats. De manera anàloga, estudis realitzats en cultius cel·lulars *in vitro* amb cardiomiòcits han demostrat que el tractament amb GW0742 és suficient per prevenir l'increment en l'expressió de marcadors proinflamatoris, profibròtics i proapoptòtics induïts després d'un tractament amb elevades concentracions de glucosa (hiperglucèmia). En aquest projecte també s'han reclutat i obtingut mostres de miocardi ventricular esquerre de 23 pacients amb estenosi valvular aòrtica severa diabètics i 48 pacients normoglucèmics. Entre altres resultats, no es van observar diferències significatives en l'expressió de PPARβ/δ en el miocardi ventricular esquerre entre pacients amb estenosi aòrtica diabètics i normoglucèmics i hem observat una correlació positiva significativa entre els nivells d'expressió gènica miocàrdica de PPARβ/δ i dels seus gens diana.

Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

Malgrat l'increment de la mortalitat d'origen cardíac i la pèrdua de qualitat de vida que suposa la cardiomiopatia diabètica en aquells pacients que la presenten, actualment encara no existeix cap tractament farmacològic específicament dirigit contra aquesta malaltia, que és la responsable de la mort de més del 50% dels pacients diabètics. Aquests resultats han confirmat la importància de PPARβ/δ en el desenvolupament de la cardiomiopatia diabètica i la potencial utilitat terapèutica de la seva activació en el tractament d'aquesta malaltia. Es preveu que els resultats obtinguts impulsin, a mitjà termini, estudis clínics amb agonistes d'aquest receptor nuclear amb la finalitat de prevenir la cardiomiopatia diabètica.