

# Nanotecnología aplicada a la resolución de la respuesta inflamatoria en un modelo porcino de infarto agudo de miocardio.

Beatriz Jiménez<sup>a</sup>, Laura Tesoro, Rafael Ramírez, Ignacio Hernández, Javier Díez, Nunzio Alcharani, Claudia González, Marta Saura, Laura Botana, Jose Luis Zamorano, Carlos Zaragoza

Unidad Mixta de Investigación Cardiovascular Translacional Hospital Universitario Ramón y Cajal - Universidad Francisco de Vitoria. Carretera M-607, 9, 100, 28034 Madrid.

a. b.jimenezguirado@gmail.com

VIII Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2022.

21 a 24 de marzo, 2023. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

**Palabras clave:** Infarto Agudo de Miocardio (IAM); Insuficiencia cardiaca (IC); receptor de quimiocina tipo 2 (CCR2); monocitos; macrófagos residentes de tejido (TRM); interleucina 10 (IL-10); receptor IL-10 (IL10-R); STAT3; NIL10; Isquemia/Reperusión (I/R)

## Resumen

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de defunción mundial, siendo la más común el infarto agudo de miocardio (IAM). Esta patología se caracteriza por la oclusión de una o varias arterias coronarias por un trombo o una placa de ateroma, dando lugar a un proceso de necrosis debido a la hipoxia del tejido cardiaco. La necrosis miocárdica tiene como consecuencia la activación de una respuesta inflamatoria, que da lugar al remodelado del corazón, bombeando sangre a mayor frecuencia y/o incrementando el volumen de sangre en cada latido en el ventrículo izquierdo. La desoclusión del trombo o placa de ateroma mediante angioplastia coronaria será la forma de supervivencia del paciente, aunque en función del tiempo de reacción, el grado de insuficiencia cardiaca (IC) posterior, derivada del remodelado adverso que surge en función del mayor tiempo de hipoxia, constituye el principal impedimento para la vida del paciente post-infarto, fenómeno asociado a una gran mortalidad y morbilidad. En la respuesta inflamatoria que surge tras la hipoxia miocárdica, los macrófagos ejercen un papel esencial y provienen tanto de monocitos circulantes (expresan el receptor de quimiocina 2 (CCR2+), como residentes de tejido (CCR2-). Estos macrófagos presentes en el miocardio necrótico poseen la capacidad de polarizar, cambiar su fenotipo y por tanto sus funciones, dependiendo de las señales externas que reciban, diferenciándose en macrófagos pro-inflamatorios (clásicamente denominados M1), o resolutivos (también denominados anti-inflamatorios o M2) encargados de la eliminación de restos tisulares y síntesis de matriz extracelular (MEC). La correcta polarización de macrófagos M1 hacia el estado M2 está asociada con la actividad anti-inflamatoria de una batería de moléculas denominadas interleucinas (IL), de entre la que cabe destacar el papel de la interleucina 10 (IL-10), como principal valedora del proceso, impidiendo la extensión de la inflamación aguda descontrolada, la consecuente fibrosis tisular, y, en definitiva, reducir el grado de IC. IL-10, a través de la unión ligando-receptor (IL10-R) induce una cascada de señalización intracelular, a través de la ruta JAK/STAT3, cuya consecuencia final supone la inhibición de factores pro-inflamatorios, destacando la del factor por excelencia NF- $\kappa$ B, generando de esta forma el cese de la respuesta inflamatoria tisular. Nuestro equipo de investigación, en base a su experiencia en el campo de la nanotecnología aplicada a la mejora de la fusión cardiaca en infarto de miocardio, propone su utilización para analizar el efecto de IL-10 en la polarización macrofágica y en la aceleración de la fase resolutiva en un modelo porcino de isquemia y reperusión (I/R) coronaria mediante el uso de nanopartículas micelares conjugadas con péptidos análogos a IL-10, a las que denominamos NIL10. En primer lugar, comprobamos la especificidad de NIL10 en su diana, el receptor de IL-10, IL10-R, observando que la mejora en la funcionalidad cardiaca tras el tratamiento con NIL10 está asociada con la activación de la ruta IL10-R/STAT3, y con una disminución significativa tanto de monocitos como macrófagos circulantes CCR2+ tras el periodo de isquemia y posterior reperusión, lo que sugiere que NIL10 podría constituir una buena herramienta terapéutica para reducir el remodelado cardiaco adverso que sucede tras el infarto, a través de la aceleración de la resolución del proceso inflamatorio que surge en el miocardio del paciente infartado.

**Cita:** Jiménez, Beatriz; Tesoro, Laura; Ramírez, Rafael; Hernández, Ignacio; Díez, Javier; Alcharani, Nunzio; González, Claudia; Saura, Marta; Botana, Laura; Zamorano, Jose Luis; Zaragoza, Carlos (2023) Nanotecnología aplicada a la resolución de la respuesta inflamatoria en un modelo porcino de infarto agudo de miocardio. Actas del VIII Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2022. 21 a 24 de marzo, 2023. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. *dianas* 12 (1): e202303b10. ISSN 1886-8746 (electronic) *journal.dianas*.e202303b10 <https://dianas.web.uah.es/journal/e202303b10>. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

**Copyright:** © Jiménez B, Tesoro L, Ramírez R, Hernández I, Díez J, Alcharani N, González C, Saura M, Botana L, Zamorano JL, Zaragoza C. Algunos derechos reservados. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>