

2011 Octubre, 2(3): 1-1

## **ESTRÉS OXIDATIVO NEXO ENTRE ALDOSTERONA Y EL DAÑO DEL MIOCARDIO MEDIADO POR EL NHE1**

Yeves AM, Caldiz CI, De Giusti VC, Nolly M, Villa-Abrille C, Chiappe de Cingolani GE, Cingolani HE, Aiello EA, Ennis IL.

*Centro de Investigaciones Cardiovasculares*

E-mail: aley21@yahoo.com.ar

### **Introducción**

En los estudios clínicos RALES, EPHESUS y EMPHASIS se demostraron los efectos beneficiosos del antagonismo de la aldosterona (Aldo) en la insuficiencia cardíaca (IC), aunque no se conocen los mecanismos implicados.

Por otro lado, el estrés oxidativo, aumentado en la IC, resulta deletéreo por diferentes mecanismos, siendo uno de ellos la activación de quinasas redox-sensibles que fosforilan y estimulan al NHE1. Además, la inhibición del NHE1 es beneficiosa en modelos experimentales de hipertrofia e IC.

### **Objetivos**

Dilucidar el nexo entre Aldo, estrés oxidativo, y NHE1 en miocardio ventricular y miocitos ventriculares aislados.

### **Materiales y métodos**

Se evaluó la producción de anión superóxido ( $O_2^-$ ) por el método de lucigenina, la actividad del NHE1 luego de una carga ácida y la fosforilación de proteínas.

### **Resultados**

Aldo (10 nmol/L) estimuló la producción de  $O_2^-$  ( $148 \pm 8\%$  del control), lo cual se bloqueó por inhibición del receptor de mineralocorticoides (MR) con eplerenona 10  $\mu\text{mol/L}$  (Eple;  $104 \pm 6\%$ ) o por la prevención de la transactivación del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) con AG1478 1  $\mu\text{mol/L}$  (AG,  $109 \pm 16\%$ ). La producción de  $O_2^-$  inducida por Aldo también se bloqueó mediante la inhibición de: los canales  $K_{ATP}$  mitocondriales (5-HD o glibenclamida), la cadena respiratoria (rotenona) y el poro de permeabilidad de transición (ciclosporina A o ácido bongkrelico) sugiriendo su origen mitocondrial. Aldo estimuló la actividad del NHE1, efecto prevenido por Eple, AG e inhibición de la producción de  $O_2^-$  mitocondrial. La producción de  $O_2^-$  y estimulación del NHE1 inducidas por Aldo no se afectaron por inhibición de la síntesis proteica (cicloheximida 10  $\mu\text{mol/L}$ ), indicando que estos efectos son no genómicos. Aldo aumentó la fosforilación de las quinasas ERK1/2-p90<sup>RSK</sup> y del NHE1, efecto que se previno con Eple, AG e inhibición de la producción de  $O_2^-$  mitocondrial.

### **Conclusiones**

Aldosterona a través de la transactivación del EGFR, estimula la producción de  $O_2^-$  miocárdica activando la vía de ERK1/2-p90<sup>RSK</sup> y estimulando al NHE1. La relación entre el estrés oxidativo, Aldo y la actividad del NHE1 podría explicar el efecto benéfico del antagonismo del MR en la IC.