

2012 Noviembre, 3(2): 1-2

## **Producción MIOCÁRDICA de especies reactivas del oxígeno de origen mitocondrial en respuesta a Aldosterona: vías de señalización intracelular involucradas.**

Autores: Nolly, MB; Caldiz, CI; Yeves, AM; Villa-Abrille MC; Morgan, PE; Chiappe GE; Cingolani, HE; Ennis, IL.

Lugar de Trabajo: Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP-CONICET. La Plata, Argentina.

E-mail de contacto: mariela.nolly@gmail.com

### **Introducción**

El aumento del estrés oxidativo es característico de los pacientes con insuficiencia cardíaca. En los últimos años se evidenció un efecto beneficioso del tratamiento con antagonistas farmacológicos del receptor de mineralocorticoides (MR) en estos pacientes, disminuyendo significativamente su morbi-mortalidad. El mecanismo intracelular involucrado en este efecto no ha sido completamente dilucidado; sin embargo es conocido que la aldosterona es capaz de estimular la producción de especies reactivas del oxígeno (EROs) en el miocardio.

### **Objetivos**

Estudiar el efecto de la aldosterona sobre la producción de EROs en corazones de rata y las rutas intracelulares involucradas.

### **Materiales y Métodos**

Se trabajó con ratas Wistar macho de 4 a 6 meses de edad. Se evaluó la producción de EROs determinado anión superóxido por el método de la lucigenina en cortes de tejido cardíaco y agua oxigenada por fluorescencia (DCFDA) en miocitos ventriculares aislados de rata. También se determinó en el miocardio la fosforilación de AKT por Western blot.

### **Resultados**

La aldosterona (10 nmol/L) produjo un aumento en la producción de superóxido del  $65 \pm 9$  % respecto al control. Este efecto se previno en presencia de los antagonistas del MR eplerenona y espironolactona ( $7 \pm 7.8$  and  $3 \pm 5.3$  %, respectivamente). Resultados similares se obtuvieron al silenciar la expresión del MR mediante la inyección intramiocárdica de un lentivirus codificando un siRNA específico contra este receptor. El efecto de la aldosterona se mimetizó usando un abridor de los canales mitocondriales de potasio dependientes de ATP ( $mK_{ATP}$ ), diazoxide y se abolió bloqueando a los mismos con 5-HD o glibenclamida, sugiriendo el origen mitocondrial del superóxido. En el mismo sentido, tanto el inhibidor de la cadena respiratoria, rotenona, como el del poro de transición mitocondrial, ciclosporina, cancelaron la producción de superóxido inducida por aldosterona. Además este efecto resultó dependiente de NADPH-oxidasa; de la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y de la quinasa PI3-K ya que fue inhibido por apocynina, AG1478 y wortmannina respectivamente. La administración de EGF exógeno (0.1  $\mu$ g/mL) incrementó la producción de superóxido de forma similar a aldosterona aunque en este caso los antagonistas del MR no tuvieron efecto, sugiriendo que la transactivación del EGFR ocurre luego de la activación del MR. A través de este mecanismo de transactivación la aldosterona aumentó la fosforilación de Akt. Los inhibidores de los  $mK_{ATP}$ , de la cadena respiratoria, o del MPTP no tuvieron efecto sobre la fosforilación de Akt, confirmando que ésta ocurre un escalón por encima de la mitocondria.

A fin de corroborar que la aldosterona ejerce su efecto sobre los propios cardiomiocitos, se determinó la producción de EROs en respuesta a la hormona en miocitos ventriculares aislados de rata. La aldosterona indujo un aumento del  $223 \pm 52$  %, efecto que se canceló en presencia de 5-HD y del sequestrador de EROs MPG ( $-22 \pm 18$  y  $16 \pm 44$  %, respectivamente).

### **Conclusión**

El conjunto de estos resultados sugiere que la producción miocárdica de EROs en respuesta a aldosterona requiere la activación del MR y la transactivación del EGFR; y es de origen mitocondrial aunque dependiente de NADPH oxidasa.