

2012 Noviembre, 3(2): 1-1

Producción de Anión Superóxido Miocárdico por Angiotensina II: Fracciones MR dependiente e independiente

Autores: Caldiz, CI, Chiappe de Cingolani GE, Cingolani HE.

Lugar de Trabajo: Cátedra de Fisiología con Física Biológica Centro de Investigaciones. Cardiovasculares Facultad de Cs Médicas. UNLP. CONICET

E-mail de contacto: clacaldiz@med.unlp.edu.ar

Introducción

El sistema renina-angiotensina-aldosterona del miocardio participa en la producción de superóxido (O_2^-) por un mecanismo dependiente de la NADPH oxidasa (NOX). Hemos demostrado previamente que, en miocardio de gato, la Ang II a la dosis 1 nM induce la producción de O_2^- a través de un mecanismo debido enteramente a la liberación/formación de ET1. Dada la relevancia de las especies reactivas del oxígeno participando en cascadas de señalización intracelulares y sus implicancias terapéuticas abordamos el estudio comparativo de dosis de AngII 1 y 100nM, sobre la producción de O_2^- y los mecanismos de señalización intracelulares involucrados.

Objetivos

dilucidar si las dosis 1 y 100 nM de Ang II comparten la misma vía de señalización intracelular y si ambas necesitan de un receptor de mineralocorticoides (MR) activo para aumentar la producción de O_2^- .

Materiales y Métodos

Los estudios se realizaron en cortes de tejido cardíaco de rata. Los cortes se incubaron durante 30 min a 37 °C en buffer Krebs Hepes, en presencia de las distintas drogas a ensayar. Finalizada la incubación se determinó la producción de O_2^- por quimioluminiscencia utilizando 5µM de lucigenina. Se midió la producción basal de O_2^- por el tejido y los resultados, tras las intervenciones farmacológicas, se expresaron como % de este control. $P < 0.05$ (ANOVA)

Resultados

La AngII produce O_2^- de manera dosis dependiente. AngII 1nM aumentó el O_2^- ($50.6 \pm 2.5\%$), efecto anulado con Bosentan (BT- $3 \pm 3.9\%$) y BQ123 ($11 \pm 4.1\%$). Dicho aumento se suprimió inhibiendo a la NOX con Apocinina (Apo $9.09 \pm 10.9\%$), al MR con Spironolactona (Sp $8.5 \pm 8\%$), al EGFR con AG1478 (AG- $1.7 \pm 8.8\%$) y a las metaloproteinasas con MMP1 ($-3.1 \pm 8.9\%$). También se abolió por el bloqueo mitocondrial con 5HD ($1.4 \pm 10.9\%$), glibenclamida ($-7.7 \pm 6.5\%$), rotenona (Rot, $10.4 \pm 9.3\%$), Ciclosporina (CsA $5.1 \pm 3.3\%$) y ácido bongkrekico (BK $2.5 \pm 5.3\%$). El O_2^- generado por AngII 100 nM se abolió con Apo ($9.8 \pm 9.4\%$) y con los inhibidores mitocondriales 5HD ($15.8 \pm 8.6\%$), Gli ($-6 \pm 6.6\%$), Rot ($4.1 \pm 3.71\%$), CsA ($11.4 \pm 8.4\%$), BK ($3.6 \pm 4.5\%$), pero sólo disminuyó en parte con BT ($32.1 \pm 8.8\%$) y BQ ($37.1 \pm 7.9\%$), con Sp ($31.4 \pm 10.8\%$), con AG1478 ($52.0 \pm 8.8\%$) y con MMP1 ($43.4 \pm 11.5\%$)

Conclusión

Ambas dosis de AngII aumentan la producción de O_2^- de origen mitocondrial, y dependiente de NOX. Con AngII 1 nM necesita de ET1, un MR activo, de la activación de metalo-proteinasas y de la transactivación del "epidermal growth factor receptor" (EGFR). Con AngII 100 nM existe además una fracción que si bien es de origen mitocondrial utilizaría otra vía de señalización que no involucra a los receptores antes mencionados.