



4005-5. CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LOS EFECTOS ANTIOXIDANTES DEL ÁCIDO OLEANÓLICO EN CARDIOMIOCITOS. RELEVANCIA EN MIOCARDITIS

Rubén Martín Montaña¹, Claudia Pereira Cordova², Beatriz Gutiérrez Miranda², Marita Hernández Garrido², José Alberto San Román Calvar¹ y M^a Luisa Nieto Callejo² del ¹Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Valladolid y ²IBGM-CSIC/UVa, Valladolid.

Resumen

Introducción: Diversos estudios han mostrado que el estrés oxidativo es un factor crucial en la progresión del daño miocárdico en la miocarditis e insuficiencia cardíaca. El ácido oleanólico (AO) tiene propiedades cardioprotectoras, y en un modelo experimental de miocarditis que simula el curso de la miocarditis humana se ha comprobado su eficacia como antioxidante. Sin embargo los mecanismos de señalización celular que conducen a la generación de radicales libres y especies reactivas del oxígeno (ROS) y son modulados por el AO no están completamente definidos.

Objetivos: Caracterización molecular y funcional de las acciones del AO en cardiomiocitos: efectos sobre la producción de ROS y supervivencia/muerte celular.

Métodos: La eficacia del AO se evaluó: i) in vivo, en ratones BALB/c inmunizados con un péptido miocardiogénico y análisis del estado de oxidación del tejido cardíaco mediante las sondas fluorescentes DCF-DA (detecta peróxido de hidrógeno) y DHE (detecta ión superóxido) e ii) in vitro, en cardiomioblastos H9c2 estimulados con peróxido de hidrógeno o angiotensina II (agonistas relevantes en miocardiopatías) y análisis de ROS generados así como de las vías de señalización implicadas.

Resultados: Las secciones de tejido cardíaco de animales enfermos tratados con AO mostraron niveles de ión superóxido y peróxido de hidrógeno significativamente menor que aquellas de animales enfermos sin tratar. Los estudios in vitro, en mioblastos H9c2, mostraron que la presencia de peróxido de hidrógeno o angiotensina II aumentó significativamente la producción de ROS, efecto que fue prevenido en presencia de AO. Los estudios moleculares demostraron que el peróxido de hidrógeno y la angiotensina II inducen fosforilación de EGFR y liberación del ligando HB-EGF, acción que fue prevenida por el OA. También se observó que la presencia de inhibidores de la secretasa TACE (TAPI-1), del EGFR (AG1478) así como del anticuerpo neutralizante anti-HB-EGF bloquearon la liberación de ROS inducida por los agonistas. Además, el peróxido de hidrógeno activó procesos de apoptosis, que fueron evitados en presencia de OA y de los inhibidores TAPI-1, AG1478.

Conclusiones: En ratones con miocarditis el AO tiene efectos beneficiosos limitando el estrés oxidativo, y además ejerce un efecto protector directo sobre los cardiomiocitos al actuar sobre la transactivación del EGFR y la liberación de HB-EGF.