



5004-7. CARACTERIZACIÓN DEL EFECTO ANTIOXIDANTE DE LA EPLERENONA SOBRE EL REMODELADO CARDIACO ADVERSO. IMPLICACIÓN DE LA ENZIMA ÓXIDO NÍTRICO SINTASA (ENOS)

María del Carmen Asensio López¹, María del Carmen Sánchez Pérez², Jesús Sánchez Más¹, María Teresa Pérez Martínez¹, Iris Paula Garrido Bravo³, Domingo Andrés Pascual Figal³ y Antonio Manuel Lax Pérez¹ del ¹Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca), Murcia, ²Universidad de Murcia y ³Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia) .

Resumen

Introducción y objetivos: El estrés oxidativo está relacionado con la evolución del remodelado cardiaco hacia insuficiencia cardiaca (IC). Aunque eplerenona (Eple), disminuye la morbilidad y mortalidad en pacientes con IC, los mecanismos moleculares que subyacen en esta protección, no se han estudiado en profundidad. El objetivo de este estudio fue caracterizar el efecto de Eple sobre el sistema enzimático óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS).

Métodos: Explantes de ventrículo izquierdo (VI) humano sometido a trasplante, VI de donantes sanos así como de la zona infartada del VI de un modelo animal con infarto de miocardio (IM), fueron analizadas. Para la inducción del (IM), ratas Wistar se sometieron a ligadura de la coronaria izquierda. Los animales (n = 10/grup.), se distribuyeron según: sin tratamiento o tratados con Eple desde el día de la ligadura hasta 4 semanas (100 mg/kg/día). El grupo control fue sometido a la misma cirugía pero sin ligadura. Por RT-qPCR y Western blot, se evaluó el nivel de expresión y actividad eNOS, respectivamente. Los niveles de BH4 y MDA, se evaluaron por colorimetría. Las actividades catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx-3); y ROS se midieron por fluorimetría. Cada valor se ha referido al grupo control y se ha expresado como media $\pm$ error estándar.

Resultados: Al comparar con donantes sanos, los VI fallidos mostraron niveles disminuidos de eNOS (32 ± 12) y BH4 (21 ± 9), así como una acumulación de eNOS en su forma monomérica (inactiva) y un aumento significativo del daño oxidativo: ROS ($4,5 \pm 1$), MDA (21 ± 3), CAT ($34 \pm 12\%$) y GPx-3 ($36 \pm 8\%$). En un estudio experimental, respecto al control, animales sometidos a IM mostraron niveles disminuidos de eNOS (49 ± 13), BH4 (35 ± 9), y una acumulación de eNOS en su forma monomérica (inactiva). Además, con un daño oxidativo caracterizado por un incremento de ROS ($3 \pm 0,5$), MDA (12 ± 4), y una disminución de las actividades CAT ($32 \pm 12\%$) y GPx-3 ($43 \pm 14\%$). El tratamiento con Eple, incrementó la expresión de eNOS (89 ± 15) y los niveles de BH4 (78 ± 21), así como los niveles homodiméricos de eNOS (activa). Además el tratamiento con Eple, redujo el daño oxidativo al disminuir ROS ($1,5 \pm 0,9$) y MDA ($3 \pm 0,3$) y al aumentar las actividades CAT ($67 \pm 12\%$) y GPx-3 ($78 \pm 17\%$).

Conclusiones: Eple, a través de la sobre-expresión y aumento de actividad de eNOS y de su cofactor BH4, previene el remodelado cardiaco adverso post-IM.