



Revista Española de Cardiología



6000-10. REGULACIÓN MOLECULAR DEL ESTRÉS OXIDATIVO ENDOTELIAL POR AP-1: EXPRESIÓN DE LAS SUBUNIDADES DE LA NADPH OXIDASA Y DE LA ENOS

Bruno Kotska Rodiño Janeiro, Sergio Raposeiras-Roubin, Mercedes González-Peteiro, Rafael Ucieda-Somoza, José Ramón González-Juanatey y Ezequiel Álvarez-Castro del Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), (A Coruña), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña y Universidad de Santiago de Compostela (A Coruña).

Resumen

En las enfermedades cardiovasculares la actividad inflamatoria y el estrés oxidativo de los tejidos juegan un papel fundamental. El factor de transcripción, proteína activadora 1 (AP-1, del inglés activator protein 1) regula la expresión de proteínas inflamatorias y moléculas de adhesión, además de ser activada por el estrés oxidativo. Debido a la estrecha relación entre el estado inflamatorio y la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS, del inglés reactive oxygen species) con las enfermedades cardiovasculares, consideramos que sería interesante estudiar el papel de la AP-1 en el estrés oxidativo de la célula endotelial humana, a través de la inhibición farmacológica del factor con el SP600125. Realizamos una medida de la producción de ROS extracelular en las células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) por el método de reducción del citocromo c. También realizamos un análisis de la expresión de ARN mensajero de las principales subunidades de NADPH oxidasa en HUVEC, la Nox4 y la p22phox, y de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS). Las HUVEC tratadas con SP600125 (20 μ M) durante 4 horas mostraron un incremento en la producción de ROS extracelular ($1,15 \pm 0,06$ para la razón SP600125/control, $p < 0,05$, $n = 5$). Por otro lado, el tratamiento con SP600125 20 μ M durante 4 horas aumentó la expresión del ARNm de Nox4 ($2,16 \pm 0,32$ de cambio relativo de Nox4 con respecto al control para el tratamiento con SP600125, $p < 0,05$, $n = 6$) y p22phox ($1,12 \pm 0,07$ de cambio relativo de p22phox con respecto al control para SP600125, $p < 0,05$, $n = 4$). En cuanto a la eNOS, su expresión se vio disminuida en presencia del SP600125 20 μ M ($0,51 \pm 0,09$ de cambio relativo de eNOS con respecto a control para el tratamiento con SP600125, $p < 0,05$, $n = 3$). La inhibición de la AP-1 aumentó el estrés oxidativo en HUVEC a través del aumento de las subunidades de NADPH oxidasa y del descenso de la eNOS. El efecto global será un estado pro-oxidante con baja disponibilidad de óxido nítrico. La AP-1 se activa con el estrés oxidativo, así que, al inhibir el factor de transcripción puede que se activen sistemas compensatorios que aumenten el estrés oxidativo para intentar recuperar el nivel de activación de la AP-1. Este es un hallazgo interesante para las estrategias terapéuticas dirigidas al control del estrés oxidativo implicado en las enfermedades cardiovasculares.