

2010 Diciembre, 2(2): 1-1

ALDOSTERONA-EGFR: DOS NUEVOS ESLABONES EN LA CASCADA DE SEÑALIZACIÓN DISPARADA POR ANGIOTENSINA II

Nolly MB, Caldiz CI, Ennis IL, Chiappe de Cingolani GE, Cingolani HE

Centro de Investigaciones Cardiovasculares. CONICET- La Plata. Facultad de Ciencias Médicas - UNLP

e-mail: mariela.nolly@gmail.com

Introducción

En estudios previos de nuestro laboratorio se demostró que Angiotensina II (AngII) induce la producción del anión superóxido (O_2^-) de origen mitocondrial y el aumento de la fosforilación de ERK $\frac{1}{2}$. Evidencias recientes sugieren la existencia de un mecanismo de transactivación entre AngII, Aldosterona (AL) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Objetivo

Estudiar la posible participación de Aldosterona y el EGFR en la cascada de señalización intracelular disparada por AngII en el miocardio.

Materiales y métodos

Se trabajó con ratas wistar macho de 4 a 6 meses de edad. Se determinó en el miocardio la fosforilación de ERK $\frac{1}{2}$ en respuesta a AL e EGFR por Western blot. También se evaluó la producción de anión superóxido, determinado por quimioluminiscencia aplicando el método de la lucigenina.

Resultados

AL incrementó la fosforilación de ERK $\frac{1}{2}$ ($209.8 \pm 18 \%$). Este efecto fue abolido cuando se bloqueo el receptor de mineralocorticoides con espironolactona ($121 \pm 4.0\%$) y el EGFR con AG1478 ($104.5 \pm 12.9\%$). El factor de crecimiento epidérmico (EGF) también incrementó la fosforilación de ERK $\frac{1}{2}$ ($137 \pm 2 \%$) efecto que no fue inhibido por espironolactona ($149 \pm 9.9\%$). Tanto AL como EGF indujeron un aumento del superóxido, determinado por quimioluminiscencia ($166.1 \pm 7.2 \%$ y $151 \pm 9.1\%$; respectivamente), que fue abolido por espironolactona ($111 \pm 7.6 \%$) y AG1478 ($102 \pm 2.1\%$) en el caso de AL; mientras que nuevamente espironolactona no fue capaz de abolir el efecto de EGF ($156 \pm 10.4 \%$). Para explorar la participación de la mitocondria en esta cascada de eventos, determinamos fosforilación de ERK $\frac{1}{2}$ y producción de O_2^- en presencia del bloqueante de la cadena respiratoria, Rotenona, y de los canales de potasio dependientes de ATP, 5HD. Ambos inhibidores bloquearon la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) y la fosforilación de ERK $\frac{1}{2}$ inducida por AL.

Conclusiones

Estos resultados sugieren que tanto AL como el EGFR constituyen eslabones necesarios en la cascada de señalización disparada por Ang II en el miocardio que promueven la activación del sistema ERK $\frac{1}{2}$ a partir de un aumento en la producción de los ROS provenientes de la mitocondria.