

2025 Febrero, 15(1): 1-1

¿La apolipoproteína A-I (APOA-I) puede revertir las alteraciones miocárdicas inducidas por hipertensión?

Sol Cisneros, Claudia Caldiz, Luisa Gonzalez Arbelaez, Juliana Fantinelli, Nahuel Ramella, Alejandra Tricerri, Irene Ennis, Alejandra Yeves. Centro de Investigaciones Cardiovasculares "Dr Horacio E. Cingolani" (CIC), Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata "Prof. Doctor Rodolfo R. Brenner" (INIBIOLP) - e-mail de contacto (IMPORTANTE): ayeves@med.unlp.edu.ar

Introducción

La hipertensión arterial se define cuando sus valores son $\geq 140/90$ mmHg sostenidos crónicamente y es el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV), como infarto agudo de miocardio (IAM), hipertrofia (HC) e insuficiencia cardíaca (IC). El desbalance redox y las alteraciones mitocondriales son eventos clave en el desarrollo de estas ECV.

La apolipoproteína A-I (apoA-I) es la principal proteína constituyente de las lipoproteínas de alta densidad, tiene efectos beneficiosos sobre el daño producido por isquemia y reperfusión, HC, IC e incluso disminuye la apoptosis de cardiomiocitos.

Objetivo

Explorar si la apoA-I administrada de manera exógena ejerce efectos cardioprotectores relacionados a mejora del estado redox y la bioenergética mitocondrial en el miocardio de ratas espontáneamente hipertensas (SHR).

Materiales y métodos

- Obtención de la apoA-I WT (wild type). Se produjeron de manera recombinante expresándolas en cultivos de E. Coli. Brevemente, los genes de las apoA-I se clonaron en el plásmido pET30 bajo un promotor inducible por IPTG. La purificación de las proteínas se realizó por cromatografía de afinidad matriz IMAC-sepharosa puesto que la construcción tiene un tag de histidinas en el extremo N-terminal. Se realizaron SDS PAGE para evaluar la pureza de la muestra.
- Animales. Ratas macho SHR de 4 meses de edad (modelo bien de HC hipertensiva). Se emplearon cardiomiocitos aislados enzimáticamente mediante el método de Langendorff para evaluar el efecto de la apoA-I. Empleamos 2 concentraciones de apoWT (0.2ug/ml, 2ug/ml).
- Potencial de membrana mitocondrial) y producción de especies reactivas del oxígeno (ROS). Se determinó la caída del potencial de membrana mitocondrial inducida por H_2O_2 200 μM y la producción de especies reactivas del oxígeno por epifluorescencia en cardiomiocitos aislados cargados con TMRE y DCFDA, respectivamente.
- Protocolo de isquemia-reperfusión. Los corazones se perfundieron con el método de Langendorff. La función miocárdica se evaluó a través de la presión desarrollada en el ventrículo izquierdo (LVDP), obtenida restando el valor de LVDEP a la PVI. La rigidez miocárdica durante la reperfusión y la contractura isquémica se evaluaron a través de la LVDEP. El tamaño del infarto en los corazones se determinó al término de la reperfusión mediante tinción con sales de trifeniltetrazolio. Se determinó el área de infarto como porcentaje del área de riesgo.

Resultados

La exposición exógena a apoA-I 0.2 ug/ml durante los primeros 10 min de la reperfusión, pero no a 2 ug/ml disminuyó significativamente el tamaño del infarto (%), apoA-I 0.2ug/ml: 5.98 ± 1.078 , apoA-I 2ug/ml: 28.57 ± 4.46 vs Control: 34.82 ± 3.467), y tendió a mejorar la función contráctil (LVDP %: apoA-I: 43.54 ± 7.1 vs control: 21.72 ± 5.36) y a disminuir la rigidez diastólica (LVDEP, %, apoA-I: 34.1 ± 4.54 vs control: 42.91 ± 6.52). La apoA-I 0.2ug/ml tendió a disminuir la producción de ROS (slope, apoA-I 0.2ug/ml: 0.01389 ± 0.01017 , apoA-I 2ug/ml: 0.049 ± 0.01 vs control: 0.0393 ± 0.008) y previno la caída del Y_m (F/FI 0min apoA-I: 0.92 ± 0.036 vs control: 0.7409 ± 0.061).

Conclusiones

La apoA-I ejerce efectos beneficiosos sobre los corazones de SHR.