

CARDIOPROTECCIÓN MEDIADA POR ISOSTEVIOL: RELACIÓN ENTRE LA PRESERVACIÓN MITOCONDRIAL Y LA ACTIVACIÓN DE LA PROTEÍNA QUINASA B (AKT).

Victoria Mestre Cordero

Fisiopatología
cardiovascular

Introducción / Antecedentes

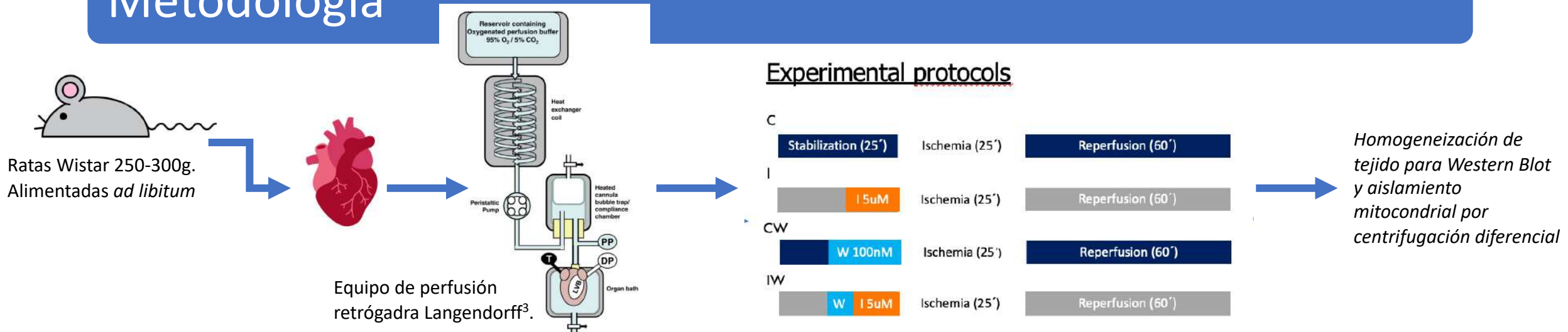
El isosteviol (I) es un derivado del esteviósido, un glucósido obtenido de las hojas de una planta herbácea ampliamente distribuida y utilizada por su carácter edulcorante: la *Stevia rebaudiana Bertoni*. En estudios previos realizados en nuestro laboratorio, demostramos que la administración oral de esteviósido (E), mejoraba la recuperación de la actividad contráctil en corazones sometidos a isquemia y reperfusión (I-R) y disminuía el tamaño del infarto. Estos efectos fueron, al menos en parte, revertidos por la administración de wortmanina (W), un inhibidor de Akt. Recientemente, varios estudios han atribuido propiedades cardioprotectoras al I, tanto en modelos animales de infarto como en modelos de hipoxia celular y reoxigenación^{1,2}. Sin embargo, sus mecanismos subyacentes aún no se encuentran dilucidados.

Dado que la disfunción mitocondrial juega un papel clave en la lesión por I-R, nuestro objetivo fue investigar los efectos de la administración pre-isquémica aguda de I (5 μ M) y su relación con la activación de Akt en parámetros de funcionalidad mitocondrial de corazones de rata perfundidos con Langendorff sometidos a I-R.

Objetivos

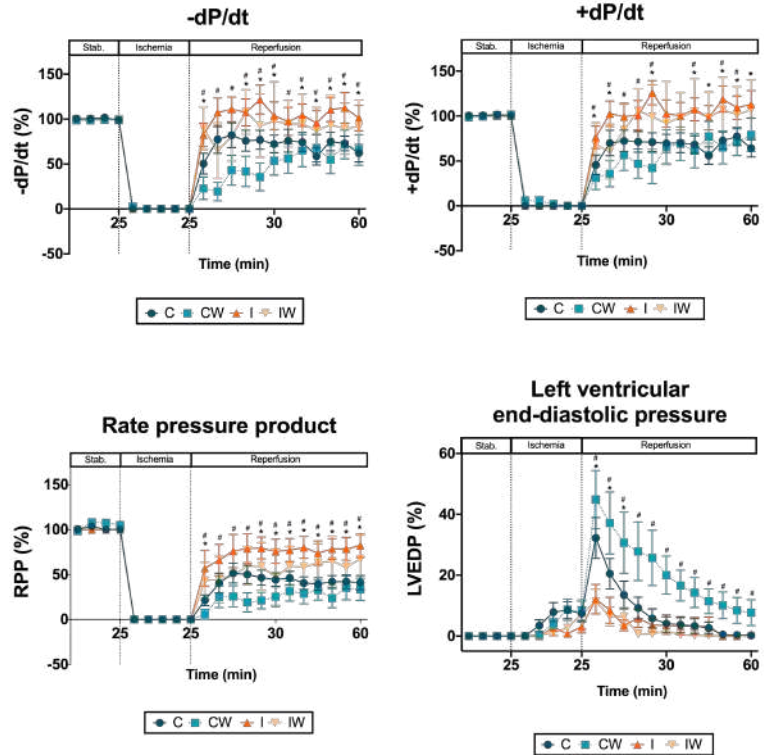
- Investigar los efectos de la administración preisquémica aguda de I (5 μ M) y su relación con la activación de Akt en parámetros de funcionalidad mitocondrial de corazones de rata perfundidos con Langendorff sometidos a I-R.

Metodología



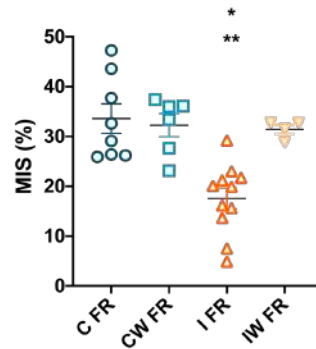
Resultados

Función cardíaca



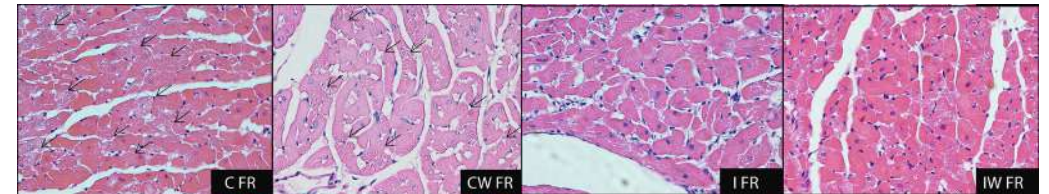
* p<0.05 I vs C;
p<0.05 I vs CW
ANOVA n=10 per group

Myocardial infarct size

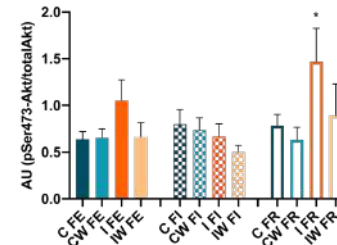


*p<<0.05 vs IW FR;
**p<0.0001 vs C FR and CW FR
ANOVA n= 4-6

Tinción con hematoxilina-eosina

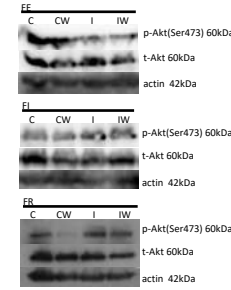
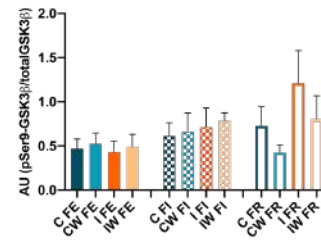


Akt phosphorylation

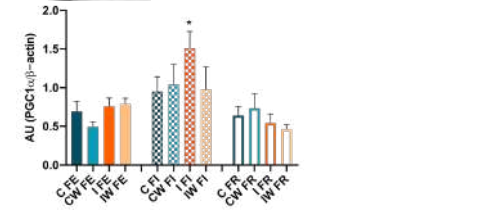


*p<0.05 vs C FR and CW FR
ANOVA n=3

GSK3β phosphorylation

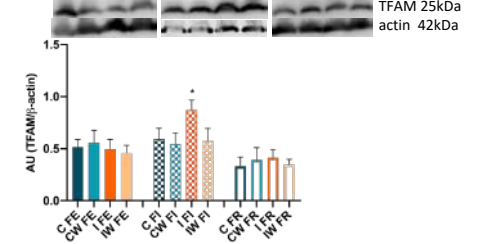


PGC1α protein expression



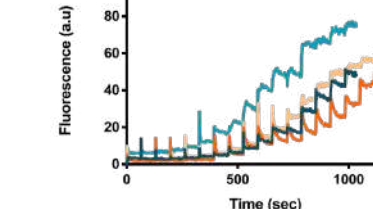
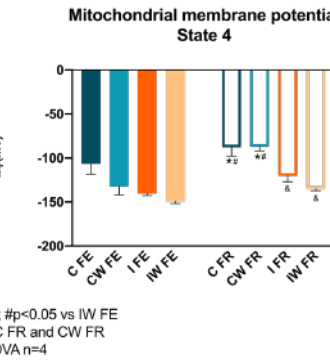
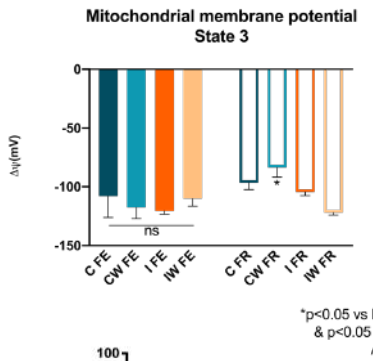
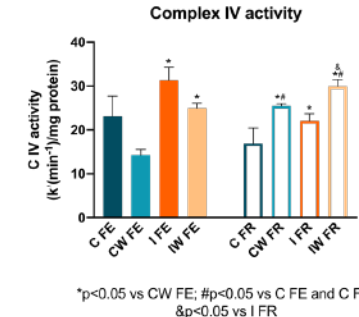
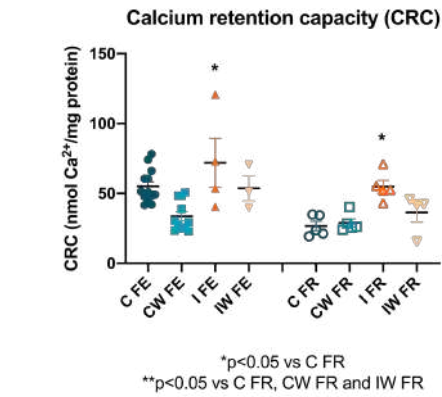
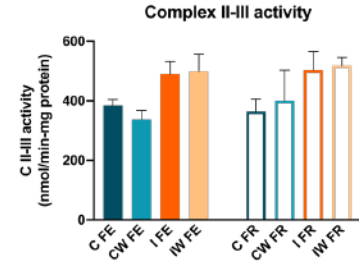
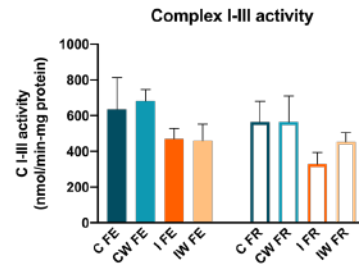
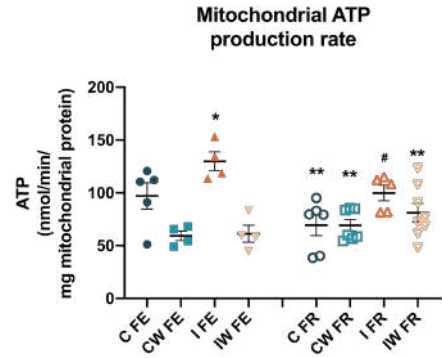
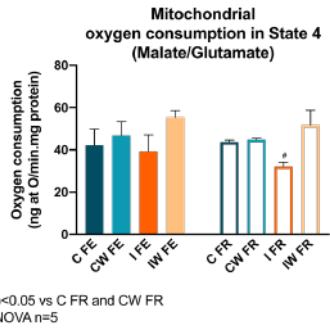
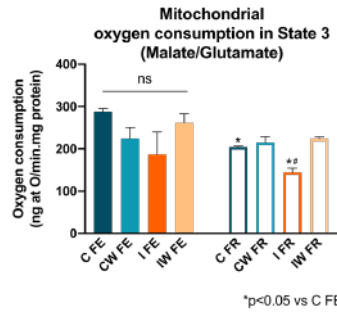
*p<0.05 vs all FE groups and C FI
ANOVA n=4

TFAM protein expression

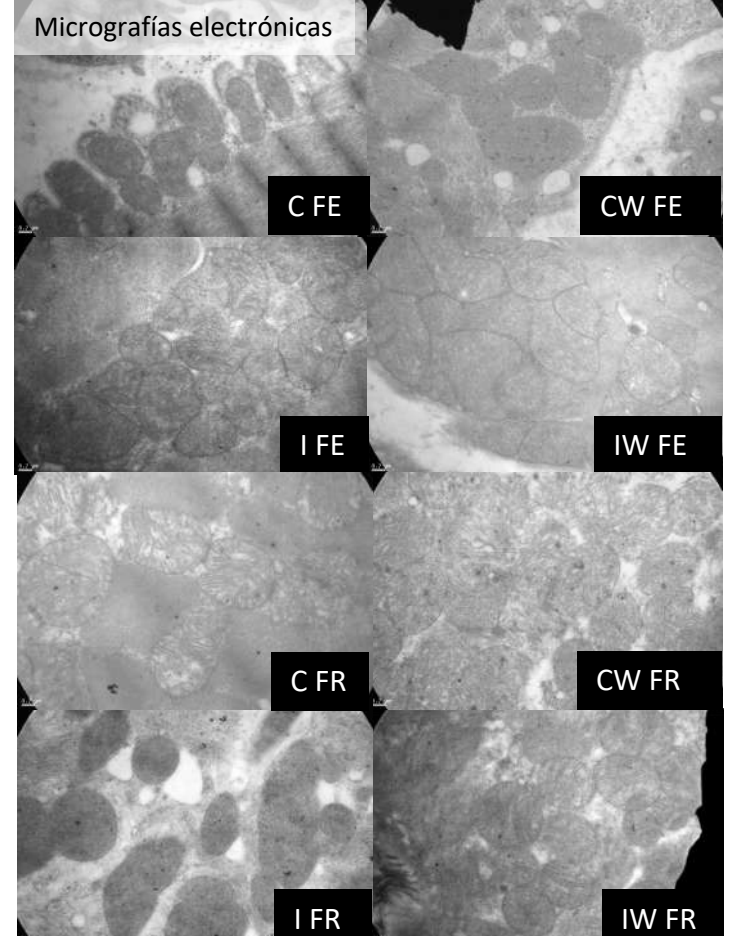


*p<0.05 vs all FE groups
ANOVA n=5

Resultados



Trazos típicos de cambios en la fluorescencia de la sonda Calcium Green5N luego de la adición de Ca²⁺ en muestras de mitocondrias



Conclusiones / Bibliografía / Agradecimientos

• Conclusiones

1. Estos resultados muestran que la mejora en los parámetros histológicos y funcionales cardíacos provocados por la administración aguda de I (5uM), estuvo acompañada de una mejor conservación ultraestructural mitocondrial en comparación con el grupo control. Los resultados también demuestran que la fosforilación de Akt fue mayor en el grupo I respecto a C, revirtiéndose parcialmente con W. La fosforilación de GSK3 β también mostró una tendencia a aumentar con la administración de I, aunque no alcanzó significación estadística. Los niveles de proteína del coactivador del receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas 1 α (PGC1- α) y TFAM, que actúan como activador de la biogénesis mitocondrial y regulador de la replicación del genoma mitocondrial, respectivamente, fueron más altos durante el período isquémico con el tratamiento con I.
2. Estos hallazgos sugieren que la administración aguda de I tuvo efectos cardioprotectores en estas condiciones experimentales, que incluyeron una mayor preservación de la morfología y algunos aspectos de los parámetros funcionales mitocondriales, y podría estar parcialmente mediada por la activación de Akt.

• Bibliografía

1. Zhang X, Lu Z, Abdul KSM, Ma C, Tan KS, Jovanović A, et al. Isosteviol sodium protects heart embryonic H9c2 cells against oxidative stress by activating Akt/GSK-3 β signaling pathway. *Pharmazie*. 2020;75(1):36–40.
2. Liu F, Song L, Lu Z, Sun T, Lun J, Zhou C, et al. Isosteviol improves cardiac function and promotes angiogenesis after myocardial infarction in rats. *Cell Tissue Res*. 2022;387(2):275–85.
3. R.M. Bell et al. Retrograde heart perfusion: The Langendorff technique of isolated heart perfusion. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 50 (2011) 940–950.