

La protección de la tioredoxina-1 frente a la isquemia y reperfusión miocárdica... ¡no ocurre como con los buenos vinos!

Protection of Thioredoxin-1 against Myocardial Ischemia and Reperfusion ... Is Not The Same as With Good Wines!

CARMEM L. SARTORIO, ALEX SANDER DA ROSA ARAUJO, ADRIANE BELLÓ-KLEIN

Cuanto más viejo mejor, así reza el tan conocido refrán popular cuando se refiere al buen vino. Pero en el ámbito del balance entre reducción y oxidación no parece que ocurra lo mismo. Algunos autores sugieren que durante el envejecimiento se produce un aumento de las concentraciones de las especies reactivas derivadas del oxígeno (ERO), lo que conduce a un consumo mayor de antioxidantes endógenos y a un desequilibrio del estado redox celular. (1) En esta situación fisiológica de envejecimiento, el daño isquémico lleva a un aumento adicional de la producción de ERO, superando la capacidad de respuesta de los sistemas antioxidantes. En el miocardio, esta respuesta puede ser decisiva para mantener la integridad del tejido en situaciones de aumento de producción de ERO, tal como ocurre después de un episodio de isquemia seguido de reperfusión (I/R). En este escenario, la supervivencia de los cardiomiocitos depende en gran parte de la capacidad de mantenimiento del ambiente reducido. En el elegante estudio publicado por Pérez y colaboradores en esta edición de la *Revista Argentina de Cardiología* (2) se utilizó una poderosa herramienta, como es la ingeniería genética, para evidenciar el impacto de la sobreexpresión cardíaca de tioredoxina-1 (TRX-1) en el daño por I/R y se observó que en animales jóvenes con sobreexpresión de TRX-1 se produjeron áreas de infarto menores en comparación con sus controles sin manipulación genética. Este efecto se demostró solamente en animales jóvenes y no en los de edad media. Estos últimos no presentaron ninguna alteración en los parámetros de función del ventrículo izquierdo ni en el tamaño del área de infarto. Este hallazgo es novedoso y llamativo, pues aunque los mecanismos dañinos asociados con el envejecimiento aún no están totalmente establecidos en la mediana edad, la TRX-1 aparece ya como un factor con una posible alteración. Se sabe que la respuesta homeostática para lograr una mejora del balance redox depende de la acción conjunta de varios antioxidantes, de modo que el aumento de la expresión de TRX-1 representaría apenas una pieza de este complejo sistema de defensa, que no resulta suficiente para promover una mejora en la remodelación estructural. Por el contrario, en los animales jóvenes, la sobreexpresión de TRX-1 protegió al miocardio contra

el daño isquémico, un efecto que podría deberse a un ambiente redox más favorable como resultado de una reserva antioxidante endógena preservada (Figura 1).

El sistema de la tioredoxina se considera, junto con el glutatión, un sistema importante para mantener el medio intracelular reducido, con capacidad de eliminar las ERO y por lo tanto un regulador importante de la homeostasis cardiovascular. (3) La tioredoxina es una proteína que participa en el sistema antioxidante tioredoxina-peroxirredoxina, además de tener un efecto antiapoptótico. (4) Su efecto antioxidante se debe a su capacidad de reducir los grupos tioles oxidados de la peroxirredoxina en el proceso de eliminación del peróxido de hidrógeno. (5) Se postula que las ERO podrían actuar como moléculas señalizadoras. (6) Así, el control de las concentraciones de ERO, en especial del peróxido de hidrógeno, puede ser de gran importancia en dicho proceso de señalización. (6) De este modo, además de controlar los niveles de ERO, la tioredoxina, al actuar directamente sobre proteínas involucradas en la señalización apoptótica (como la ASK1, *apoptosis signal-regulating kinase-1*), (3) tendría un papel clave en el control de la remodelación cardíaca maladaptativa, por estar modulando vías de muerte celular. El infarto de miocardio que resulta de un episodio de I/R es una consecuencia de muerte celular por necrosis y también por apoptosis, proceso en el que las ERO son moléculas señalizadoras importantes. (7, 8) Las ERO pueden causar tanto necrosis como apoptosis, pero los mecanismos reguladores aún no están completamente dilucidados. (9) Todo estímulo que bloquee la señalización proapoptótica puede reducir significativamente el infarto de miocardio y mejorar la función cardíaca. (10) Para que se observe esta protección es necesario que el corazón disponga de sistemas antioxidantes y antiapoptóticos efectivos capaces de prevenir los daños provenientes de las ERO. (3) En un trabajo previo de nuestro laboratorio realizado en un modelo en rata, Schenkel y colaboradores (11) mostraron que la TRX-1 contribuye significativamente a la reducción precoz de las concentraciones de peróxido de hidrógeno en el miocardio de animales infartados durante la remodelación posinfarto. Se comprobó que este efecto se asocia con una expresión menor de la proteína proapoptótica

REV ARGENT CARDIOL 2013;81:216-218. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i3.2616>

VEÁSE CONTENIDO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2013;81:219-224. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i3.2146>

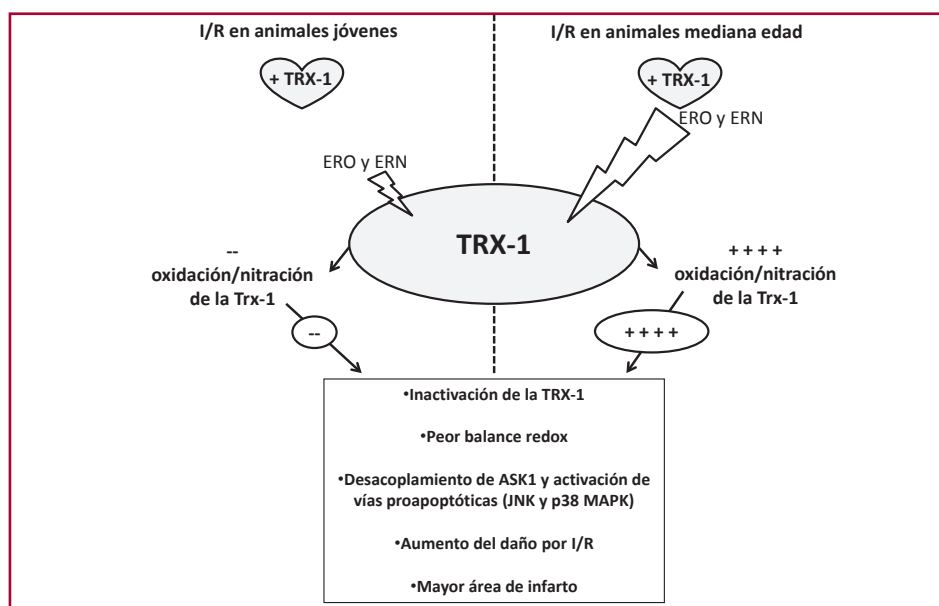
JNK. Se demostró además que en la transición del infarto a la insuficiencia cardíaca, la concentración cardíaca de peróxido de hidrógeno aumentó, mientras que la de TRX-1 se mantuvo disminuida y la señalización apoptótica fue activada, pero sin alteraciones del área de infarto. En el artículo de Pérez y colaboradores, (2) la reducción del infarto tras I/R, observada en animales jóvenes con sobreexpresión de TRX-1, no se comprobó en los ratones transgénicos de edad media. Los autores proponen que la inactivación de la TRX-1 podría ser una explicación de este fenómeno. De hecho, en su estado reducido, la TRX-1 está conectada con la ASK1, inhibiendo su actividad. Pero en condiciones de estrés oxidativo, la TRX-1 sufre modificaciones en su sitio catalítico y se disocia de la ASK1, que es fosforilada y activada. (12, 13) La ASK1 activada moviliza moléculas señalizadoras proapoptóticas en el *downstream*, tales como JNK o p38 MAPK. (3) La modificación postraduccional de la TRX-1 por nitración o su interacción con su inhibidor endógeno, la TXNIP (*thioredoxin interacting protein*), también reducen la actividad de la TRX-1 y podrían representar mecanismos relacionados con la pérdida de protección por la TRX-1, el probable aumento de la apoptosis (14) y la mayor área de infarto, todos ellos efectos observados en los ratones TRX-1 de mediana edad. Sería muy interesante realizar experimentos adicionales para confirmar si la pérdida del efecto protector de la TRX-1, observada en animales de mediana edad, se debe a alteraciones en la expresión y/o actividad de la TRX-1, asociadas con un aumento de ERO o de especies reactivas del nitrógeno (ERN) (véase Figura 1).

Pérez y colaboradores (2) abordan aspectos de gran actualidad y resaltan la crucial importancia de la tioredoxina en la respuesta a I/R en un modelo *ex vivo* que simula las alteraciones producidas en el infarto agudo de miocardio. El modelo de perfusión, según el método establecido por Langendorff, representa un

excelente modelo de estudio de la función cardíaca en distintas situaciones experimentales. En este trabajo se mantuvo constante la frecuencia cardíaca y la perfusión a flujo constante. Estas medidas garantizan una mayor homogeneidad en cuanto a la carga de trabajo y, por lo tanto, de consumo de oxígeno, nivelando de esta forma la producción de ERO. Un hallazgo interesante fue que la sobreexpresión de TRX-1 no modificó los parámetros de función ventricular posisquémica, a pesar de haber reducido el tamaño del infarto. Como bien comentaron los autores, puede que no se hayan observado los efectos protectores sobre la función cardíaca debido al tipo de protocolo experimental utilizado, que hace una observación más aguda apenas dos horas después de la reperusión. Además, como bien señalaron los autores, en esta situación existen áreas de miocardio atontado, lo que puede enmascarar la mejora de la función hasta 72 horas después de la isquemia. En este sentido podría ser interesante realizar experimentos de isquemia y reperusión *in vivo* y observar a medida que pasa el tiempo las posibles alteraciones de la función cardíaca en las diferentes edades de los animales transgénicos.

La TRX-1 se ha descrito como un modulador negativo, que suprime tanto la hipertrofia como la apoptosis durante la insuficiencia cardíaca, lo que es ideal para tenerla en consideración como una posible diana terapéutica. (5) Sería interesante realizar estudios adicionales para verificar los mecanismos involucrados en la protección miocárdica, así como para esclarecer las causas de la pérdida de protección contra el daño posisquémico en la mediana edad que se muestran en este trabajo. Pero indudablemente, este estudio de Pérez y colaboradores (2) destaca una importante vía de protección frente a la I/R que apunta a la sobreexpresión cardíaca de la TRX-1 como una prometedora estrategia terapéutica futura para obtener protección miocárdica y preservación de la integridad del corazón después de episodios de I/R.

Fig. 1. Mecanismos posiblemente involucrados en la pérdida de protección contra el daño por I/R en los animales TRX-1 de mediana edad.



Quién sabe si una vez identificados y controlados los fenómenos que llevan a la pérdida de este efecto en la mediana edad, esto nos podría llevar a disfrutar de una mejor salud en la edad de los "Gran Reserva" y no apenas en la de los "Vinos Jóvenes".

BIBLIOGRAFÍA

1. Labunskyy VM, Gladyshev VN. Role of Reactive Oxygen Species-Mediated Signaling in Aging. *Antioxid Redox Signal* 2012 (In press). <http://doi.org/mmc>
2. Pérez V, D'Annunzio V, Labonia C, Rey Deutsch AC, Gelpi RJ. La tiorredoxina-1 no atenúa la disfunción ventricular posisquémica a pesar de disminuir el tamaño del infarto. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:219-224.
3. Berndt C, Lillig CH, Holmgren A. Thiol-based mechanisms of the thioredoxin and glutaredoxin systems: implications for diseases in the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H1227-36. <http://doi.org/b4z9d2>
4. Kobayashi-Miura M, Shioji K, Hoshino Y, Masutani H, Nakamura H, Yodoi J. Oxygen sensing and redox signalling: the role of thioredoxin in embryonic development and cardiac diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H2040-50. <http://doi.org/c7b6nt>
5. Ago T, Sadoshima J. Thioredoxin and ventricular remodeling. *J Mol Cell Cardiol* 2006;41:762-73. <http://doi.org/c7622j>
6. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:44-84. <http://doi.org/bdqwsb>
7. Anversa P, Cheng W, Liu Y, Leri A, Redaelli G, Kajstura J. Apoptosis and myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 1998;93:8-12. <http://doi.org/dn2xdz>
8. Maulik N, Sasaki H, Addya S, Das DK. Regulation of cardiomyocyte apoptosis by redox-sensitive transcription factors. *FEBS Lett* 2000;485:7-12. <http://doi.org/c395p6>
9. Hori M, Nishida K. Oxidative stress and left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2009;81:457-64. <http://doi.org/dj4jd8>
10. Eefting F, Rensing B, Wigman J, Pannekoek WJ, Liu WM, Cramer MJ, et al. Role of apoptosis in reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004;61:414-26. <http://doi.org/bqk75x>
11. Schenkel PC, Tavares AM, Fernandes RO, Diniz GP, Ludke AR, Ribeiro MF, et al. Time course of hydrogen peroxide-thioredoxin balance and its influence on the intracellular signalling in myocardial infarction. *Exp Physiol* 2012;97:741-9. <http://doi.org/mmd>
12. Nishida K, Otsu K. The role of apoptosis signal-regulating kinase 1 in cardiomyocyte apoptosis. *Antioxid Redox Signal* 2006;8:1729-36. <http://doi.org/cnw5nq>
13. Saitoh M, Nishitoh H, Fujii M, Takeda K, Tobiume K, Sawada Y, et al. Mammalian thioredoxin is a direct inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase (ASK) 1. *Embo J* 1998;17:2596-606. <http://doi.org/bn59vc>
14. Zschauer TC, Matsushima S, Altschmied J, Shao D, Sadoshima J, Haendeler J. Interacting with thioredoxin-1-disease or no disease? *Antioxid Redox Signal* 2013;18:1053-62. <http://doi.org/mmf>