

La tioredoxina-1 no atenúa la disfunción ventricular postisquémica a pesar de disminuir el tamaño del infarto

Thioredoxin-1 Reduces Infarct Size But Does Not Improve Postischemic Ventricular Dysfunction

VIRGINIA PEREZ¹, VERÓNICA D'ANNUNZIO², CLARA LABONIA³, ANA C. REY DEUTSCH³, RICARDO J. GELPI^{MTSAC, 2}

Recibido: 06/02/2013
Aceptado: 13/03/2013

Dirección para separatas:
Dr. Ricardo J. Gelpi
Instituto de Fisiopatología
Cardiovascular
Facultad de Medicina
Universidad de Buenos Aires
J. E. Uriburu 950 - 2° piso
(1114) Buenos Aires, Argentina
Tel./Fax: 54 011 4962-4945
e-mail: rgelpi@fmed.uba.ar

RESUMEN

Introducción

La tioredoxina-1 es un potente antioxidante endógeno que participa en la protección miocárdica frente a la injuria por isquemia/reperfusión. Sin embargo, no se ha estudiado si esta protección se mantiene en la edad media de la vida y si se produce una disociación entre el efecto sobre la función ventricular y el infarto de miocardio.

Objetivo

Evaluar el tamaño del infarto y la función ventricular en ratones transgénicos jóvenes y de edad media que sobreexpresan tioredoxina-1, comparándolos con sus respectivos controles no transgénicos.

Material y métodos

Se utilizaron corazones aislados de ratones FVB machos de 3 meses (jóvenes) y de 12 meses (edad media) que fueron sometidos a una isquemia global de 30 minutos seguida por 120 minutos de reperfusión según la técnica de Langendorff. Se conformaron cuatro grupos experimentales: no transgénico jóvenes, no transgénico edad media, tioredoxina-1 jóvenes y tioredoxina-1 edad media. Se evaluó la función del ventrículo izquierdo y también se midió el tamaño del infarto (trifenil tetrazolio).

Resultados

La función ventricular no mostró cambios significativos entre los grupos estudiados. Sin embargo, se observó una disminución del tamaño del infarto en ratones tioredoxina-1 jóvenes ($27,6\% \pm 3,5\%$ vs. $42,9\% \pm 6,1\%$ en no transgénico jóvenes); en cambio, el grupo tioredoxina-1 de edad media no presentó cambios frente al control ($49,1\% \pm 6,4\%$ vs. $52,6\% \pm 5,2\%$).

Conclusiones

Los datos obtenidos sugieren que la tioredoxina-1 es capaz de reducir el tamaño del infarto en los ratones jóvenes que la sobreexpresan; sin embargo, no se han evidenciado cambios en la función ventricular. Además, el efecto protector del antioxidante se abole en los ratones transgénicos en edad media de la vida.

REV ARGENT CARDIOL 2013;81:219-224. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i3.2146>

Palabras clave > Isquemia miocárdica - Reperfusión - Infarto del miocardio - Función ventricular - Antioxidantes - Tiorredoxina

Abreviaturas >	+dP/dt Derivada de la presión ventricular izquierda positiva	PDFVI Presión diastólica final del ventrículo izquierdo
	ERO Especies reactivas del oxígeno	PDVI Presión desarrollada del ventrículo izquierdo
	I/R Isquemia/reperfusión	PPC Presión de perfusión coronaria
	NTG No transgénico	TRX Tiorredoxina

VEÁSE CONTENIDO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2013;81:216-218. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i3.2616>

Instituto de Fisiopatología Cardiovascular (INFICA), Departamento de Patología - Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
MTSAC Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Becaria de Doctorado de la Universidad de Buenos Aires

² Miembro de la Carrera del Investigador Científico del CONICET

³ Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Fuentes de apoyo: Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (PICT 08/PICT0258) y Universidad de Buenos Aires (UBACyT 20020110100159).

INTRODUCCIÓN

La tioredoxina (TRX) es un potente antioxidante endógeno, y particularmente la TRX-1 (12 kDa) tiene efectos antiapoptóticos, (1) antiinflamatorios (2) y protectores frente a la injuria por isquemia/reperfusión (I/R). (3) Con respecto a la injuria por I/R, Aota y colaboradores (4) demostraron que la administración de TRX recombinante humana reducía la incidencia de arritmias por reperfusión. Nakamura y colaboradores (5) evidenciaron en pacientes sometidos a cirugía de *bypass* cardiopulmonar que la inactivación de TRX-1 era un mecanismo nocivo en la injuria por I/R. De manera similar, Tao y colaboradores (6) mostraron que la administración de TRX-1 *in vivo* mostraba efectos cardioprotectores significativos, reduciendo la apoptosis y el tamaño del infarto. Por lo tanto, resulta claro que la TRX-1 tiene un efecto protector frente a la I/R.

Por otro lado, hay clara evidencia experimental que demuestra que en animales envejecidos existe un incremento significativo de las especies reactivas del oxígeno (ERO) y del nitrógeno, y que esto exacerba el daño por I/R. (7, 8) Con respecto a la TRX-1 y el envejecimiento, se demostró que el tamaño del infarto y la apoptosis aumentan en animales añosos debido a la inactivación fisiológica de la TRX. (9, 10) Sin embargo, es conocido que si bien los procesos de oxidación comienzan en el momento en que se inicia la vida, es en la edad media que alcanzan niveles suficientes como para desencadenar mecanismos perjudiciales sobre distintos componentes celulares. (11) Por lo tanto, este aumento de las ERO en la edad media de la vida es capaz de modificar la expresión y/o la actividad de diversas proteínas. (12-14) Sin embargo, no se ha estudiado si la TRX-1 sufre alteraciones en su expresión y/o actividad en esta etapa de la vida que podrían inducir modificaciones en el tamaño del infarto producto de la lesión por I/R.

El objetivo principal de este trabajo fue evaluar el tamaño del infarto y el comportamiento de la función ventricular en ratones transgénicos jóvenes y de edad media que sobreexpresan TRX-1, comparándolos con sus respectivos controles no transgénicos (NTG), tanto jóvenes como en edad media de la vida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron ratones FVB machos de 3 meses (jóvenes) y de 12 meses (edad media) que sobreexpresan la proteína TRX-1 ($n = 6$ y $n = 7$, respectivamente) y sus respectivos controles NTG ($n = 7$ y $n = 8$, respectivamente). Los ratones transgénicos fueron generados usando el promotor de la cadena pesada de α -miosina para lograr la sobreexpresión cardioespecífica [cortesía del Prof. Junichi Sadoshima, Department of Cell Biology and Molecular Medicine, University of Medicine and Dentistry of New Jersey (UMDNJ)].

Medición de la función ventricular

Los corazones fueron perfundidos según la técnica modificada de Langendorff. Fueron sometidos a un protocolo de isquemia global de 30 minutos seguida por 120 minutos de reperfusión.

Una vez cumplidos los 3 o 12 meses de seguimiento, los ratones fueron anestesiados con una mezcla de pentobarbital (150 mg/kg) y heparina sódica (500 UI/kg) vía inyección intraperitoneal (aprobado por el Comité Institucional para el Uso y Cuidado de Animales de Laboratorio CICUAL. CUDAP: Exp-UBA: 0037016/2010). Una vez anestesiados, se les abrió el tórax, se aisló la aorta, que se canuló inmediatamente con una cánula de 21 G. Luego, los corazones se montaron en un sistema de Langendorff y se perfundieron con solución de Krebs-Henseleit, que está compuesta por (en mM): NaCl 118,5, KCl 4,7, NaHCO₃ 24,8, KH₂PO₄ 1,2, MgSO₄ 1,2, CaCl₂ 1,5, glucosa 10. Esta solución fue burbujeada continuamente con una mezcla de gas carbógeno (95% O₂ y 5% CO₂ con pH 7,4 a 37 °C) para mantener la solución oxigenada y a un pH fisiológico.

Se utilizó un balón de látex, el cual se llenó con una solución acuosa y se conectó a través de un catéter de plástico delgado (P50) a un transductor de presión (Deltram II, Utah Medical System); luego se insertó en el ventrículo izquierdo a través de la aurícula izquierda. El balón se llenó para alcanzar una presión de fin de diástole de aproximadamente 10 mm Hg.

En la base de las aurículas se colocaron dos electrodos conectados a un marcapasos para mantener una frecuencia cardíaca constante durante todo el experimento. También se registró la presión de perfusión coronaria (PPC) a través de un transductor de presión conectado a la línea de perfusión. Todos los corazones fueron perfundidos con flujo constante. La presión ventricular izquierda y la PPC se registraron en tiempo real usando un ordenador con *hardware* de adquisición de datos. La presión desarrollada del ventrículo izquierdo (PDVI) se calculó como la diferencia entre la presión sistólica máxima y la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI). También se midieron la PDFVI y la tasa máxima de aumento de la presión ventricular izquierda, o derivada de la presión con respecto al tiempo (+dP/dt).

Medición del tamaño de infarto

Después de finalizada la evaluación de la función ventricular, los corazones se congelaron y luego se cortaron en secciones de 1 mm de espesor. Estas secciones se incubaron en una solución al 1% de 2, 3, 5 cloruro de trifetil tetrazolio (TTC), a pH 7,8 y a 37 °C, durante 20 minutos. Con esta técnica, el tejido viable se tiñe de color rojo, mientras que la zona no teñida corresponde al área de infarto. Las secciones se escanearon y el área de la pared ventricular y las áreas infartadas se midieron utilizando planimetría computarizada (analizador de imágenes Image Pro Plus, versión 4.5). El tamaño del infarto se expresó como porcentaje del área del ventrículo izquierdo.

Análisis estadístico

La distribución normal de los datos se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos se expresaron como media \pm error estándar de la media. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante análisis de varianza (ANOVA) de una vía y la prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se detallan los valores promedio y la respectiva dispersión de las diferentes variables hemodinámicas en condiciones basales; se observa que los valores obtenidos son los normales para la especie ratón.

Tabla 1. Variables hemodinámicas promedio de los ratones en estado basal

	Flujo coronario	Variables hemodinámicas	
		Frecuencia cardíaca	Presión de perfusión coronaria
Basal	4,0 ± 0,2 ml/min	472 ± 30,2 latidos/min	73,1 ± 3,1 mm Hg

En la Figura 1 se muestran los parámetros tomados para evaluar la función del ventrículo izquierdo. En el panel A se representa el comportamiento de la presión desarrollada del ventrículo izquierdo (PDVI, mm Hg). Los valores basales de la PDVI fueron similares entre los cuatro grupos estudiados (NTG jóvenes: 74,2 ± 2,3 mm Hg, NTG edad media: 80,5 ± 10,5 mm Hg, TRX-1 jóvenes: 87,7 ± 11,6 mm Hg, TRX-1 edad media: 87,1 ± 7,8 mm Hg). A los 30 minutos de la reperfusión se observó una caída del estado contráctil, evidenciado por una disminución de los valores de PDVI en comparación con su valor preisquémico, pero no se observaron diferencias significativas entre los cuatro grupos estudiados (normal jóvenes: 17,9 ± 4,7 mm Hg, normal edad media: 22,1 ± 7,8 mm Hg, TRX-1 jóvenes: 30,6 ± 3,5 mm Hg, TRX-1 edad media: 29,2 ± 7,7 mm Hg). En el panel B se muestra el comportamiento de la máxima velocidad de ascenso de la presión (+dP/dt, mm Hg/seg), otro índice de contractilidad. Los valores basales fueron similares entre los cuatro grupos estudiados (normal jóvenes: 2.951 ± 206 mm Hg/seg, normal edad media: 2.749 ± 717 mm Hg/seg, TRX-1 jóvenes: 2.927 ± 701 mm Hg/seg, TRX-1 edad media: 3.228 ± 439 mm Hg/seg) y durante la reperfusión hubo una caída del estado contráctil, sin diferencias significativas entre los grupos (normal jóvenes: 803 ± 196 mm Hg/seg, normal edad media: 1.285 ± 357 mm Hg/seg, TRX-1 jóvenes: 1.285 ± 428 mm Hg/seg, TRX-1 edad media: 1.196 ± 339 mm Hg/seg). El panel C representa el comportamiento de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI), expresada en mm Hg. No se observa una diferencia significativa de los valores de PDFVI entre los grupos en situación basal (normal jóvenes: 7,8 ± 1,1 mm Hg, normal edad media: 8,8 ± 2,8 mm Hg, TRX-1 jóvenes: 7,1 ± 0,8 mm Hg, TRX-1 edad media: 10,4 ± 1,1 mm Hg). A los 30 minutos de la reperfusión hubo un incremento significativo de la rigidez miocárdica, como era de esperar, sin diferencias entre los grupos (normal jóvenes: 18,5 ± 5,8 mm Hg, normal edad media: 34,2 ± 8,5 mm Hg, TRX-1 jóvenes: 18,4 ± 7,1 mm Hg, TRX-1 edad media: 23,3 ± 6,6 mm Hg).

En la Figura 2 se muestra el comportamiento del tamaño del infarto. El tamaño del infarto producto de 30 minutos de isquemia y 120 minutos de reperfusión fue de 42,9% ± 6,1% en los animales normales jóvenes. Sin embargo, en los ratones NTG edad media hubo una pequeña tendencia a incrementarse, pero no fue estadísticamente significativa (52,6% ± 5,2%). Los corazones de los ratones con sobreexpresión de TRX-1

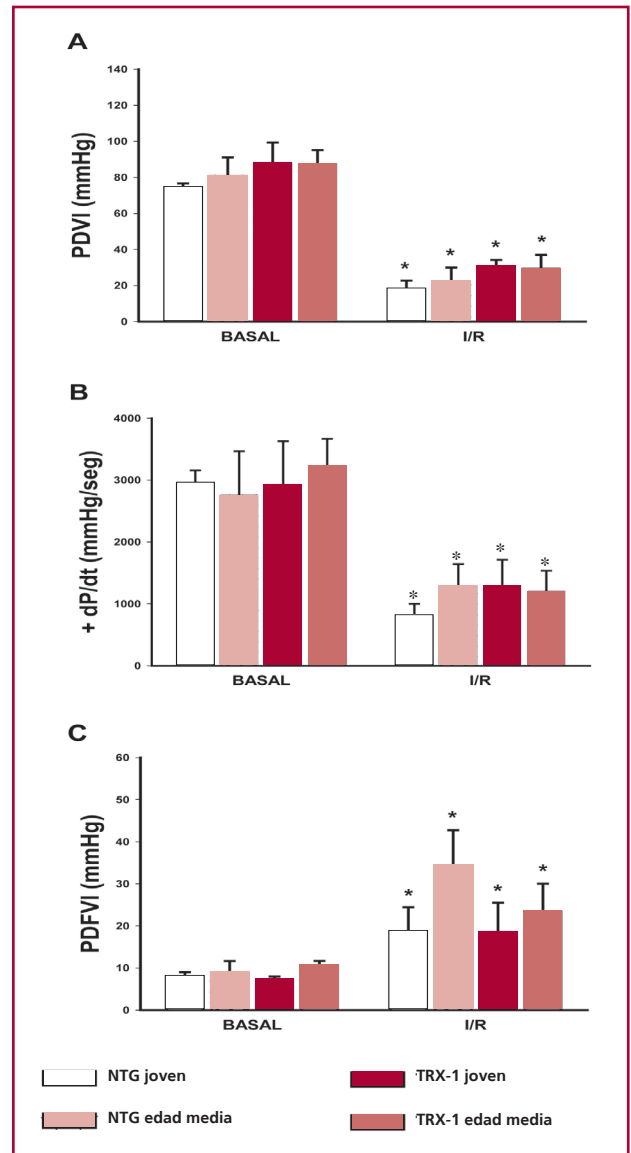


Fig. 1. Variables de contractilidad (paneles A y B) y rigidez miocárdica (panel C). Panel A. Muestra la presión desarrollada del ventrículo izquierdo (PDVI) y se observa una caída del estado contráctil luego de la isquemia. Sin embargo, no hay cambios significativos entre los grupos tanto basalmente como luego de la isquemia/reperfusión. Panel B. Muestra la máxima velocidad de desarrollo de la presión (+dP/dt) y se observa, al igual que en la PDVI, una caída del estado contráctil luego de la isquemia, pero tampoco hay cambios significativos entre los grupos tanto basalmente como luego de la isquemia/reperfusión. Panel C. Muestra la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI) y se observa un aumento de la rigidez miocárdica luego de la isquemia, pero, al igual que lo que ocurría con el componente sistólico, no hay cambios significativos entre los grupos tanto basalmente como luego de la isquemia/reperfusión. * p < 0,05 vs. valor basal de cada grupo. NTG: No transgénico. TRX-1: Tiorredoxina-1. I/R: Isquemia/reperfusión.

jóvenes tuvieron un tamaño de infarto menor con respecto al control respectivo NTG (27,6% ± 3,5%, p ≤ 0,05 vs. NTG jóvenes). Sin embargo, esta protección no se evidenció en los ratones TRX-1 en edad media de la vida (49,1% ± 6,4%). De esta manera, se observa que

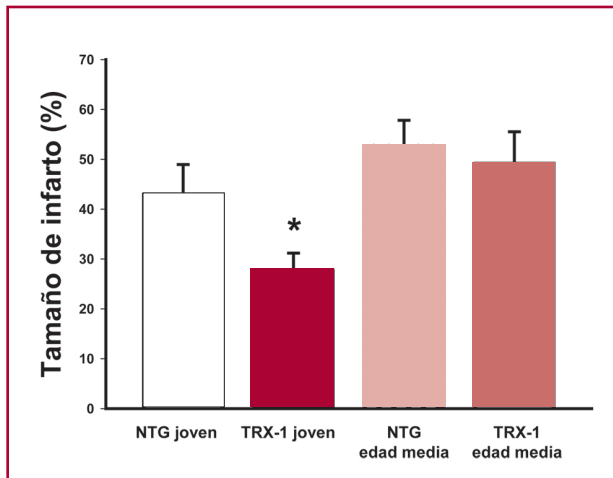


Fig. 2. Representación del tamaño del infarto en los grupos de ratones jóvenes (NTG joven y TRX-1 joven) y en edad media de la vida (NTG edad media y TRX-1 edad media), expresado como porcentaje total del ventrículo izquierdo. Se observa una disminución significativa del tamaño del infarto en el grupo de ratones jóvenes que sobreexpresan tiorredoxina-1; sin embargo, en los ratones de edad media que sobreexpresan el antioxidante el tamaño del infarto es comparable al control. * $p < 0,05$ vs. NTG joven. NTG: No transgénico, TRX-1: Tiorredoxina-1.

la sobreexpresión de TRX-1 disminuye el tamaño del infarto en corazones de ratones jóvenes, sin cambios en los ratones en edad media de la vida.

DISCUSIÓN

En este estudio se muestra evidencia experimental de que la sobreexpresión de TRX-1 en ratones transgénicos jóvenes protege al miocardio de la injuria por isquemia/reperfusión, ya que en estos animales disminuyó el tamaño del infarto producto de 30 minutos de isquemia seguida de 120 minutos de reperfusión. Sin embargo, la mencionada protección miocárdica es abolida en los ratones TRX-1 de edad media. Por otro lado, la protección sobre el infarto de miocardio no se acompañó de la recuperación de la función ventricular durante la reperfusión en ninguno de los grupos estudiados.

Tao y colaboradores (15) demostraron que la TRX-1 ejerce un efecto protector sobre el tamaño del infarto y la apoptosis a través de la reducción del estrés oxidativo/nitrosativo, en un modelo en ratones sometidos a 30 minutos de isquemia, a los cuales les administraron vía intraperitoneal un recombinante humano de TRX-1 en el momento de la reperfusión. Por otro lado, el primer trabajo que utilizó un modelo murino de sobreexpresión de TRX-1 para el estudio de la injuria por I/R fue el de Turoczi y colaboradores. (3) Estos autores sometieron los corazones de los ratones transgénicos a un protocolo de 30 minutos de isquemia y 120 minutos de reperfusión y encontraron que el tamaño del infarto se reducía significativamente en los ratones con sobreexpresión de TRX-1. También evidenciaron una mejoría en la función ventricular postisquémica en los ratones transgénicos. En este

punto difiere con los hallazgos de nuestro estudio, en el cual se observó una disminución en el tamaño del infarto, pero no se detectaron cambios en el comportamiento de la función ventricular. La diferencia entre los resultados obtenidos podría estar relacionada con las diferencias en el modelo experimental utilizado. En el trabajo de Turoczi y colaboradores (3) se utilizó un modelo de perfusión *in vitro* anterógrado, que realizaba trabajo externo; por lo tanto, las condiciones de carga no se mantuvieron constantes y cambios en ellas pueden reflejar cambios en la función ventricular. En nuestro estudio, en cambio, la perfusión en el sistema de Langendorff fue retrógrada, donde el corazón aislado no eyecta y es isovolúmico, de modo que permite mantener las condiciones de carga (precarga y poscarga) de manera constante durante la realización del protocolo experimental; de esta manera permite evaluar el estado contráctil en forma más fidedigna. Además, en el modelo de corazón aislado utilizado en el presente trabajo, la frecuencia cardíaca, uno de los determinantes mayores del estado contráctil, también se mantuvo constante durante todo el experimento. Por lo tanto, estas diferencias en el modelo experimental podrían explicar, al menos parcialmente, las diferencias encontradas en los resultados.

Por otro lado, la falta de protección frente a la función ventricular podría explicarse por la presencia de áreas con atontamiento miocárdico (disfunción ventricular postisquémica reversible en ausencia de necrosis) en zonas periféricas a la del infarto, lo cual se asocia con el fenómeno de injuria por I/R. (16) En este sentido, es conocido que ante la presencia de áreas con infarto, en zonas adyacentes existe cierto grado de disfunción postisquémica (miocardio atontado) que se revierte aproximadamente luego de 72 horas de reperfusión, (17) de modo que cambios en el tamaño del infarto obtenidos de manera aguda no influirían significativamente en la recuperación de la función ventricular, como se puede observar en el modelo utilizado. Esta podría ser otra de las causas por la cual, probablemente, no se pudo evidenciar una mejoría en la función ventricular postisquémica, dado que las limitaciones del modelo utilizado no permiten seguir el experimento durante 48-72 horas y evidenciar la mejoría en la función ventricular. (18-21) Esta controversia en cuanto a la disociación en la protección entre el tamaño del infarto y la función ventricular quizá se deba a los diferentes modelos experimentales de infarto utilizados, que pueden ser realizados *in vivo* o *in vitro* y, a su vez, con isquemia global o regional y además pueden evaluarse el infarto y la función a distintos tiempos de la reperfusión.

En concordancia con nuestro hallazgos, Samuel y colaboradores, (22) utilizando un modelo de infarto de miocardio en ratas con diabetes tipo 1, en el cual evaluaron la reversión de esta patología mediante la administración de TRX-1 intramiocárdica, recién

evidenciaron una mejoría significativa en los parámetros funcionales del miocardio, evaluados por ecocardiografía, luego de 4 semanas de producido el infarto de miocardio y comenzado el tratamiento. Estos autores demuestran claramente el papel protector de la TRX-1, que no involucra un solo mecanismo de acción, sino que interviene en muchas vías intracelulares y, por lo tanto, cumple múltiples funciones en la célula. Es importante destacar que estos autores observaron una mejoría de la función ventricular recién después de 4 semanas de realizada la intervención, mientras que la reducción de la fibrosis y del estrés oxidativo ya eran evidentes a los 4 días.

Por todo lo expuesto, resulta claro que el aumento de TRX-1 en el organismo, generado por administración exógena o por modelos de sobreexpresión de la proteína, cumple un papel importante en la injuria por I/R, mediando la cardioprotección. Esto se traduce, entre otros beneficios, en una reducción significativa del tamaño del infarto en comparación con los controles.

Sin embargo, la protección se abole en los ratones transgénicos en edad media de la vida, lo cual, extrapolado al ámbito clínico, podría explicar los resultados contradictorios de las terapias antioxidantes en pacientes con cardiopatías isquémicas. En relación con esto, varios trabajos demuestran que los niveles de expresión de algunas proteínas son alterados durante el envejecimiento (23, 24) y también en situaciones de estrés, como la injuria por I/R. (25, 26) Además, estas alteraciones en la expresión y la funcionalidad de las proteínas se han asociado con el incremento en la producción de ERO que se manifiesta durante el proceso de envejecimiento, pero ya están presentes en la edad media de la vida. (26) En este sentido, como se mencionó, Zhang y colaboradores (10) demostraron que la actividad de la TRX-1 disminuye en ratones de 20 meses de edad debido a modificaciones postraduccionales como la nitración. Lo interesante de nuestro hallazgo es que ya a los 12 meses de edad, cuando todavía no están instaurados de manera completa los efectos nocivos de los mecanismos prooxidantes que se asocian con el envejecimiento, observamos alteraciones en la funcionalidad de la TRX-1, ya que no evidenciamos protección frente al tamaño del infarto. Una posible explicación para estos hallazgos es que la proteína esté nitrada a consecuencia del aumento de la edad; para determinar esta hipótesis se requieren más estudios.

CONCLUSIONES

Los datos aquí presentados sugieren que la TRX-1 protege frente a la injuria por I/R, reduciendo el tamaño de infarto en ratones jóvenes que sobreexpresan esta proteína en comparación con ratones NTG, mientras que en ratones de edad media de la vida que sobreexpresan TRX-1 la protección queda abolida. Esto podría contribuir en parte a dilucidar por qué no

todas las terapias con antioxidantes que se utilizan para tratar las cardiopatías isquémicas son exitosas. De esta manera, se deberían profundizar los estudios de los mecanismos de acción de los antioxidantes, sobre todo a partir de la edad media de la vida.

ABSTRACT

Thioredoxin-1 Reduces Infarct Size But Does Not Improve Postischemic Ventricular Dysfunction

Background

Thioredoxin-1 is a potent endogenous antioxidant involved in myocardial protection from ischemic/reperfusion injury. However, it is unknown whether this protection is preserved in middle age or whether there is dissociation between the effect on ventricular function and infarct size.

Objective

The purpose of this study was to compare infarct size and ventricular function in young and middle age transgenic mice overexpressing thioredoxin-1 with their corresponding wild-type controls.

Methods

Isolated hearts of 3-month (young) and 12-month (middle-age) FVB male mice were submitted to 30-minute global ischemia and 120 minutes reperfusion using the Langendorff technique. Four experimental groups were considered: young wild-type, middle age wild type, young thioredoxin-1 and middle age thioredoxin-1. Left ventricular function was assessed and infarct size was measured with phenyl triphenyl tetrazolium.

Results

Ventricular function showed no significant differences between the studied groups. However, young thioredoxin-1 mice reduced infarct size ($27.6\% \pm 3.5\%$ vs. $42.9\% \pm 6.1\%$ in young wild-type mice); conversely, the middle age thioredoxin-1 group was not significantly different from its wild-type control ($49.1\% \pm 6.4\%$ vs. $52.6\% \pm 5.2\%$).

Conclusions

Results suggest that young mice overexpressing thioredoxin-1 reduce infarct size, but without changes in ventricular function. Moreover, the protective antioxidant effect is abolished in middle age transgenic mice.

Key words > Myocardial Ischemia - Reperfusion - Myocardial Infarction
Ventricular Function - Antioxidants - Thioredoxin

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Haendeler J, Hoffmann J, Tischler V, Berk BC, Zeiher AM, Dimmeler S. Redox regulatory and anti-apoptotic functions of thioredoxin depend on S-nitrosylation at cysteine 69. *Nat Cell Biol* 2002;4:743-9. <http://doi.org/fj2wd2>
- Nakamura H, Herzenberg LA, Bai J, Araya S, Kondo N, Nishinaka Y, et al. Circulating thioredoxin suppresses lipopolysaccharide-induced neutrophil chemotaxis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:151438. <http://doi.org/dzg4xc>

3. Turoczy T, Chang VW, Engelman RM, Maulik N, Ho YS, Das DK. Thioredoxin redox signaling in the ischemic heart: an insight with transgenic mice overexpressing Trx1. *J Mol Cell Cardiol* 2003;35(6):695-704. <http://doi.org/bqb3v9>
4. Aota M, Matsuda K, Isowa N, Wada H, Yodoi J, Ban T. Protection against reperfusion-induced arrhythmias by human thioredoxin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27(5):727-32. <http://doi.org/dc6m6c>
5. Nakamura H, Vaage J, Valen G, Padilla CA, Björnstedt M, Holmgren A. Measurements of plasma glutaredoxin and thioredoxin in healthy volunteers and during open-heart surgery. *Free Radic Biol Med* 1998;24:1176-86. <http://doi.org/cj4t4p>
6. Tao L, Gao E, Bryan NS, Qu Y, Liu HR, Hu A, et al. Cardioprotective effects of thioredoxin in myocardial ischemia and reperfusion: role of S-nitrosation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:11471-6. <http://doi.org/fshkhd>
7. Lesnefsky EJ, Gallo DS, Ye J, Whittingham TS, Lust WD. Aging increases ischemia-reperfusion injury in the isolated, buffer perfused heart. *J Lab Clin Med* 1994;124:843-51.
8. Cusack BJ, Mushlin PS, Andrejuk T, Voulelis LD, Olson RD. Aging alters the force-frequency relationship and toxicity of oxidative stress in rabbit heart. *Life Sci* 1991;48:1769-77. <http://doi.org/ctsxvz>
9. Tao L, Jiao X, Gao E, Lau WB, Yuan Y, Lopez B, et al. Nitritative inactivation of thioredoxin-1 and its role in postischemic myocardial apoptosis. *Circulation* 2006;114(13):1395-402. <http://doi.org/drj7d9>
10. Zhang H, Tao L, Jiao X, Gao E, Lopez BL, Christopher TA, et al. Nitritative thioredoxin inactivation as a cause of enhanced myocardial ischemia/reperfusion injury in the aging heart. *Free Radic Biol Med* 2007;43:39-47. <http://doi.org/drc9pj>
11. Fan Q, Chen M, Fang X, Lau WB, Xue L, Zhao L, et al. Aging might augment reactive oxygen species (ROS) formation and affect reactive nitrogen species (RNS) level after myocardial ischemia/reperfusion in both humans and rats. *Age (Dordr)* 2012. 35: 1017-26. <http://doi.org/k7c>
12. Barouch LA, Gao D, Chen L, Miller KL, Xu W, Phan AC, et al. Cardiac myocyte apoptosis is associated with increased DNA damage and decreased survival in murine models of obesity. *Circ Res* 2006;98:119-24.
13. Babušíková E, Lehotský J, Dobrota D, Račay P, Kaplán P. Age-associated changes in Ca(2+)-ATPase and oxidative damage in sarcoplasmic reticulum of rat heart. *Physiol Res* 2012;61:453-60.
14. Kim JY, Kim OY, Paik JK, Kwon DY, Kim HJ, Lee JH. Association of age-related changes in circulating intermediary lipid metabolites, inflammatory and oxidative stress markers, and arterial stiffness in middle-aged men. *Age (Dordr)* 2012. Doi: 10.1007/s11357-012-9454-2 <http://doi.org/k7d>
15. Tao L, Gao E, Hu A, Coletti C, Wang Y, Christopher TA, et al. Thioredoxin reduces post-ischemic myocardial apoptosis by reducing oxidative/nitritative stress. *Br J Pharmacol* 2006;149:311-318. <http://doi.org/dhrfq3>
16. D'Annunzio V, Donato M, Sabán M, Sanguinetti SM, Wikinski RL, Gelpi RJ. Hypercholesterolemia attenuates postischemic ventricular dysfunction in the isolated rabbit heart. *Mol Cell Biochem* 2005;273:137-43. <http://doi.org/dzqq7m>
17. Cohen MV, Yang XM, Neumann T, Heusch G, Downey JM. Favorable remodeling enhances recovery of regional myocardial function in the weeks after infarction in ischemically preconditioned hearts. *Circulation* 2000;102:579-83. <http://doi.org/k7f>
18. Jenkins DP, Pugsley WB, Yellon DM. Ischaemic preconditioning in a model of global ischaemia: infarct size limitation, but no reduction of stunning. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1623-32. <http://doi.org/bq7mfq>
19. Donato M, Gelpi RJ. Adenosine and cardioprotection during reperfusion- an overview. *Mol Cell Biochem* 2003;251:153-9. <http://doi.org/c4ns3h>
20. D'Annunzio V, Donato M, Erni L, Miksztowicz V, Buchholz B, Carrión CL, et al. Rosuvastatin given during reperfusion decreases infarct size and inhibits matrix metalloproteinase-2 activity in normocholesterolemic and hypercholesterolemic rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;53:137-44. <http://doi.org/b3gdz9>
21. Donato M, D'Annunzio V, Buchholz B, Miksztowicz V, Carrión CL, Valdez LB, et al. Role of matrix metalloproteinase-2 in the cardioprotective effect of ischaemic postconditioning. *Exp Physiol* 2010;95:274-81. <http://doi.org/cjhzbb>
22. Samuel SM, Thirunavukkarasu M, Penumathsa SV, Koneru S, Zhan L, Maulik G, et al. Thioredoxin-1 gene therapy enhances angiogenic signaling and reduces ventricular remodeling in infarcted myocardium of diabetic rats. *Circulation* 2010;121:1244-55. <http://doi.org/d8gbrt>
23. Volkova M, Garg R, Dick S, Boheler KR. Aging-associated changes in cardiac gene expression. *Cardiovas Res* 2005;66:194-204. <http://doi.org/fccjk8>
24. Simkhovich BZ, Marjoram P, Poizat C, Kedes L, Kloner RA. Age-related changes of cardiac gene expression following myocardial ischemia/reperfusion. *Arch Biochem Biophys* 2003;420:268-78. <http://doi.org/c8b6xt>
25. Clerk A, Cullingford TE, Fuller SJ, Giraldo A, Markou T, Pikkariainen S, et al. Signaling Pathways Mediating Cardiac Myocyte Gene Expression in Physiological and Stress Responses. *J Cell Physiol* 2007;212:311-22. <http://doi.org/cx9qrf>
26. Dimmeler S, Hermann C, Galle J, Zeiher AM. Upregulation of superoxide dismutase and nitric oxide synthase mediates the apoptosis-suppressive effects of shear stress on endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:656-64. <http://doi.org/dp4xmw>

FE DE ERRATAS

Aplicaciones no convencionales de dispositivos endovasculares en cardiopatías estructurales adquiridas

Unconventional Applications of Endovascular Devices in Acquired Structural Cardiopathies

JOSÉ A. G. ÁLVAREZ^{MTSAC,1, 2}, JOSÉ L. ALONSO^{1, 2}, GUSTAVO A. LEIVA^{1, 2, †}, PABLO BAGLIONI^{1, 2}, MARÍA L. FERNÁNDEZ RECALDE⁴, CARLOS RIVAS³, OSVALDO D. MANUALE⁴, GUILLERMO MIGLIARO^{MTSAC,1,2}, ALEJANDRA MORALES LEZICA³, ALBERTO SCIEGATA^{MTSAC,1, 2}