



## **XXVII Comunicaciones Científicas y Tecnológicas**

Orden Poster: CM-045 (ID: 2404)

**Autor: Fernandez Demczuk, Nerina Ester**

**Título: Efecto antiinflamatorio y protector del estrés oxidativo del Enalapril en un modelo murino de sepsis inducido por LPS**

Director: Todaro, Juan Santiago

Co-Director: Stoyanoff, Tania Romina

Palabras clave: Sepsis, LPS, IECA, Inflamación, Estrés Oxidativo

Área de Beca: Cs. De La Salud

Tipo Beca: Evc - Cin

Periodo: 01/09/2021 al 31/08/2022

Lugar de trabajo: Facultad De Medicina

Proyecto: (18I008) Efectos anti-inflamatorios y antiapoptóticos de Dexmedetomidina en un modelo pre-clínico de sepsis.

### **Resumen:**

La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección caracterizada por hiperinflamación sostenida e inmunosupresión. La lesión renal aguda (IRA) es un resultado común de la sepsis y es responsable de una morbilidad y mortalidad significativas en los pacientes renales. La endotoxina lipopolisacárido (LPS), un componente de la membrana celular externa de las bacterias Gram negativas, cuando se administra a animales, reproduce la mayoría de las características clínicas de la sepsis. El sistema renina-angiotensina juega un papel importante en la regulación de la tasa de filtración glomerular, además de poseer una relación con el proceso de inflamación. Se ha demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) disminuyen la infiltración de células inflamatorias y los marcadores inflamatorios en muchos modelos animales de lesión renal aguda.

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar el potencial antiinflamatorio y antioxidante de un IECA, en un modelo in vivo de sepsis inducida por LPS.

Se utilizó como modelo de estudio un Ensayo Experimental de Fase Preclínica, con ratones macho de la cepa BALB/c 24 - 27 g de 12 semanas de edad. Los ratones se dividieron en los siguientes grupos, el Grupo LPS (A) fueron estimulados con una inyección intraperitoneal de Lipopolisacárido (LPS) a dosis de 8 mg/kg por 24 h; los ratones del Grupo IECA Pretratamiento (B) fueron inyectados 30 min antes de la inyección con LPS con un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) Enalapril a razón de 20 mg/kg vía intraperitoneal; los ratones del Grupo IECA Postratamiento (C) fueron inyectados 30 min después de la inyección con LPS con el mismo IECA a igual dosis; y, finalmente Grupo Control fue inyectado por vía intraperitoneal con 100 ul de Sol. Fisiológica ClNa 0.9%. Pasadas las 24 h fueron sacrificados siguiendo los lineamientos de la AVMA Guideline for the Euthanasia of animals 2013 Edition con inyección intraperitoneal de 200 ul de Pentobarbital 7.5%.

Se extrajeron bazo e hígado, se realizó la extracción del mRNA y se sintetizó cDNA. Los primers utilizados fueron seleccionados para los siguientes genes blanco de Mus musculus: hemooxigenasa 1 (HO-1) y ciclooxigenasa 2 (COX-2) para hígado; e IL1b, IL10, TNFa para bazo.

La expresión relativa de las citoquinas pro y antiinflamatorias estudiadas se ve elevada en el tratamiento con LPS en la dosis utilizada (8 mg/kg), estos resultados están en concordancia con la bibliografía. Al utilizar Enalapril (20 mg/kg) como pretratamiento se observa una disminución significativa de la expresión de TNFa e IL-1b en comparación con el Grupo tratado únicamente con LPS. Asimismo, el Grupo tratado con Enalapril posterior al estímulo con LPS, además de disminuir la expresión de citoquinas proinflamatorias (TNFa e IL-1b), exacerba la expresión de IL-10. Los genes de la hemooxigenasa-1 y la ciclooxigenasa 2 fueron elegidos como blanco de estudio. La expresión de ambos se incrementa ante el estímulo con LPS. Para la expresión de COX-2 no se observan cambios significativos entre los tratamientos con el IECA; mientras que para la expresión de HO-1 varía con los tratamientos, obteniéndose un mejor resultado con el postratamiento.

Con estos resultados preliminares se concluye que el enalapril podría presentar un potencial efecto antiinflamatorio además del efecto farmacológico ya conocido. Futuros estudios son necesarios para dilucidar el mecanismo de acción implicado en el efecto observado y su confirmación en otros modelos de estudio.