

7. El efecto antihipertensivo del ácido pomólico está mediado por la inhibición de canales de calcio voltaje dependientes en corazón

Rubén López¹, Pura Bolaños¹, Alis Guillén¹, Marbely C Fernández¹, Magaly Ramos¹, Sergio Granados², Andrés F. Milán², Carlo Caputo¹, Claudia Alvarado-Castillo¹, Omar Estrada¹, Juan C. Calderón²

Introducción: El ácido pomólico (PA), aislado de las hojas de *Licania pittieri*, inhibe la agregación plaquetaria en humanos y causa relajación en anillos de aorta de ratas en forma dependiente del endotelio, mostrando un efecto hipotensor. En este estudio evaluamos la hipótesis según la cual parte de su efecto hipotensor podría ser mediado por acción sobre el músculo cardíaco. Métodos: evaluamos el efecto de concentraciones crecientes de PA sobre trabéculas y cardiomiocitos aislados enzimáticamente de ventrículo de rata. En trabéculas medimos fuerza de contracción con uso de un transductor, y en cardiomiocitos estudiamos la cinética de los transitorios de Ca²⁺ obtenidos con Fluo3 y Fura2 y de las corrientes de Ca²⁺ voltaje-dependientes mediadas por el receptor de dihidropiridinas (DHPR, Ca_v1.2), en experimentos de patch-clamp. Los valores se muestran como media ± error estándar. Resultados: el PA redujo la fuerza de contracción con un EC₅₀ = 14.3 ± 2.4 μM (n=6). PA 50 μM redujo la amplitud de los transitorios de Ca²⁺ con un EC₅₀ = 10.5 ± 1.3 μM (n=8), sin reducción del Ca²⁺ almacenado dentro del retículo sarcoplásmico (n=9). El ancho medio de la señal disminuyó 31.7 ± 3.3% y el tiempo de caída y la constante de tiempo de caída (τ) incrementaron en 7.6 ± 2.7% y 75.6 ± 3.7%, respectivamente (n=8). Observamos un incremento de 89 ± 54% (n=4) en la fosforilación de fosfolambán inducida por la incubación de trabéculas con PA a 50 μM durante 3 min. PA redujo la amplitud de las corrientes macroscópicas de Ca²⁺ mediadas por el DHPR. Todas las alteraciones fue-

ron reversibles. No hubo efectos sobre los transitorios de Ca²⁺ de células musculares esqueléticas de ratón. Conclusiones: PA tiene efecto inotrópico negativo y lusitrópico positivo en corazón, mediado por la inhibición de los DHPR y la fosforilación de fosfolambán, respectivamente. Junto con el efecto vasorrelajante, estos hallazgos explican el efecto hipotensor del PA. Sumado a la acción antiagregante, se sugiere el PA como un nuevo agente cardiovascular con potenciales aplicaciones en pacientes con enfermedades cardíacas isquémicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Estrada O, Alvarado-Castillo C, Fernandez A, Lopez M, Romero-Vecchione E, Vasquez J, Mendez J, Conde D, Cardozo A. Pomolic Acid Isolated from the Leaves of *Licania pittieri* Inhibits ADP-and Epinephrine-Induced Platelet Aggregation and has Hypotensive Effect on Rats. *Curr Bioact Comp* 2009;5:219-255.
2. Estrada O, González-Guzmán JM, Salazar-Bookaman M, Fernández AZ, Cardozo A, Alvarado-Castillo C. Pomolic acid of *Licania pittieri* elicits endothelium-dependent relaxation in rat aortic rings. *Phytomedicine* 2011;18(6):464-9.
3. Alvarado-Castillo C, Estrada O, Carvajal E. Pomolic acid, triterpenoid isolated from *Licania pittieri*, as competitive antagonist of ADP-induced aggregation of human platelets. *Phytomedicine* 2012;19(6):484-7.

1 Laboratorio de fisiología celular, Centro de Biofísica y Bioquímica, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Caracas, Venezuela

2 Grupo PHYSIS, Departamento de Fisiología y Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín

Correspondencia: Juan Camilo Calderón; jcalderon00@yahoo.com