

EXTRATO DE MIRTILO PREVINE A MORTE DE CARDIOMIÓCITOS INDUZIDA POR NORADRENALINA

Patrick Türck¹, Ashley Nemeck-Bakk², Adriane Belló-Klein¹, Alex Sander da Rosa Araujo¹,
Neelam Khaper²

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

²Northern Ontario School of Medicine, Lakehead University, Canada

Email: p.turck@gmail.com

Introdução: A sinalização adrenérgica desempenha um papel crucial no aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), o qual tem papel prejudicial no coração, contribuindo para a morte de cardiomiócitos por longa exposição à noradrenalina (NA). **Objetivos:** Examinar o possível papel do extrato de mirtilo (BBE) na modulação da homeostase redox e regulação da morte celular em um modelo *in vitro* de células cardíacas expostas à NA. **Métodos:** Células H9c2 foram pré-tratadas com 50 µg/ml de BBE por 4h e expostas a 100 µM de NA por 24h. Os ensaios MTT e de atividade de caspases 3/7 foram realizados para determinar a viabilidade celular e a apoptose. As EROs foram medidas através do ensaio DCF e analisou-se o imunoconteúdo de proteínas relacionadas com o equilíbrio redox. **Resultados:** NA diminuiu a viabilidade celular e aumentou a atividade das caspases, enquanto o BBE reverteu esses efeitos. Além disso, a NA aumentou a expressão de 4-HNE e NADPH oxidase, enquanto diminuiu o conteúdo das enzimas antioxidantes catalase, Mn-SOD e Gpx-1. O BBE preveniu a formação de 4-HNE e o aumento da NADPH oxidase, restaurando a expressão das enzimas antioxidantes. Com relação à sinalização redox, a NA aumentou a expressão de p-FoxO3a (Ser²⁵³) e p-Akt (Ser⁴⁷³). O BBE aumentou ainda mais p-FoxO3a (Ser²⁵³) e atenuou o aumento da expressão de p-Akt (Ser⁴⁷³). A NA levou à diminuição de p-STAT3 (Tyr⁷⁰⁵) e aumento na expressão de p-AMPKα (Thr¹⁷²). Por outro lado, o BBE anulou o aumento de p-STAT3 (Tyr⁷⁰⁵) e foi incapaz de afetar p-AMPKα (Thr¹⁷²). A NA não alterou a expressão de p-mTOR (Ser²⁴⁴⁸) e p70S6K (Thr³⁸⁹), enquanto o BBE causou aumento no conteúdo de ambas proteínas. **Conclusão:** O pré-tratamento com o BBE diminuiu a sinalização apoptótica e aumentou a expressão de enzimas antioxidantes, bem como reduziu a produção de ROS em cardiomiócitos expostos à NA.

Apoio: Capes DFATD; CNPq; Canada-Brazil Awards – Joint Research Projects

BLUEBERRY EXTRACT PREVENTS NOREPINEPHRINE-INDUCED CARDIOMYOCYTES DEATH

Patrick Türck¹, Ashley Nemeck-Bakk², Adriane Belló-Klein¹, Alex Sander da Rosa Araujo¹,
Neelam Khaper²

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

²Northern Ontario School of Medicine, Lakehead University, Canada

Email: p.turck@gmail.com

Introduction: Adrenergic signaling plays a pivotal role in stress signaling and stress is often associated with increased production of reactive oxygen species (ROS). Increased ROS have detrimental roles on heart, contributing to norepinephrine (NE) long-exposure cardiomyocytes death. Blueberry presents one of the highest antioxidant capacities among fruits and vegetables. **Aim:** The present study was undertaken to examine the possible role of BB extract (BBE) in modulating redox homeostasis and regulate cellular death in an in vitro model of cardiac cells exposed to norepinephrine. **Methods:** H9c2 cells were pre-treated with 50 µg/ml BBE for 4h and exposed to 100 µM NE for 24h. MTT assay and caspases 3/7 activity were measured to determine cell viability and apoptosis. ROS were measured via DCF assay and immunocontent of redox balance related proteins was analyzed. **Results:** NE decreased cell viability and increased caspases activity. In contrast, BBE protected cells against NE cytotoxicity and attenuated caspases activation. Additionally, NE increased lipid oxidation (4-HNE expression) and NADPH oxidase expression, while decreased several antioxidant enzymes immunocontent (catalase, Mn-SOD and Gpx-1). BBE prevented 4-HNE formation and NADPH oxidase enhancement, while restoring antioxidant enzymes expression. Regarding redox signaling, NE increased p-FoxO3a (Ser²⁵³) and p-Akt (Ser⁴⁷³) expression. BBE increased p-FoxO3a (Ser²⁵³) even further and attenuated the increase in p-Akt (Ser⁴⁷³) expression. NE led to a decrease in p-STAT3 (Tyr⁷⁰⁵) and an increase in p-AMPKα (Thr¹⁷²) expression. On the other hand, BBE nullified increase in p-STAT3 (Tyr⁷⁰⁵) and was unable to affect p-AMPKα (Thr¹⁷²). Finally, NE did not change p-mTOR (Ser²⁴⁴⁸) and p70S6K(Thr³⁸⁹) expression, yet BBE pre-treatment caused an increase in both proteins content. **Conclusion:** Particularly, we showed that pre-treatment with BBE decreased apoptotic signaling and enhanced expression of antioxidant enzymes, as well as reduced ROS production and oxidative biomarkers in cardiomyocytes exposed to NE. **Support:** Capes DFATD; CNPq; Canada-Brazil Awards – Joint Research Projects