

Activación de la vía RhoA/Rho-kinasa en la disfunción endotelial inducida por cocaína

Pereira J*, Sáez CG, Pereira-Flores K, Mendoza C, Massardo T, Pallavicini J, Novoa U, Ocaranza MP, Mezzano D, Jalil JE.

Departamentos de Hematología y Enfermedades Cardiovasculares, Universidad Católica de Chile; Siquiatría y Medicina Nuclear, Hospital Clínico Universidad de Chile; Santiago-Chile

El abuso de cocaína es factor de riesgo de complicaciones vasculares isquémicas. Existe evidencia que el uso de cocaína se asocia a desarrollo de aterosclerosis (AE) precoz. Demostramos que en usuarios crónicos de cocaína (UCC) existe disfunción endotelial (DE) (Sáez CG et al. *Thromb Res* 2011;128:18-23); fenómeno clave en la patogenia de la AE. Los mecanismos que participan en la DE inducida por cocaína se desconocen. Sin embargo, en patologías que cursan con daño vascular la activación de la vía RhoA/Rho kinasa (ROCK) juega un papel fundamental.

Objetivo: Investigar mediante estudios ex vivo, in vitro e in vivo la activación de ROCK inducida por cocaína.

Métodos: Ex vivo. En 13 pacientes UCC; edad, 37 años y consumo > 2 años se midieron células endoteliales circulantes (CECs) y actividad de ROCK en leucocitos (Western Blot, fosforilación de miosina fosfatasa, MYPT1-P/T). In vitro: HUVECs en cultivo se expusieron a plasma de UCC, controles (PN) o cocaína 10 μ M y se co-cultivaron con plaquetas (adhesión) o tiñeron para VE-Cadherina, actina o Factor von Willebrand (FvW) en presencia o ausencia de inhibidores de ROCK (estatina o Y-27632). In vivo. Ratas Sprague Dawley se inyectaron con cocaína 30 mg/kg por 21 días y se midió actividad de ROCK en aorta y corazón.

Resultados: En UCC se observó aumento de CEC ($p < 0.0001$) y mayor actividad de ROCK (MYPT1-P/T: 9.8 ± 2.8 vs 2.2 ± 0.4 ($p = 0.015$)). HUVEC suplementadas con PC (vs PN), liberan mayor cantidad de ($p < 0.05$) y adhirieron un mayor número de plaquetas que PN: 22 ± 5 vs 7.9 ± 3 plaquetas/célula; ($p = 0.006$). HUVECs expuestas a cocaína (10 μ M) presentaron adhesión plaquetaria muy aumentada ($p = 0.002$). La estatina e Y-27632 inhibieron >75% ($p = 0.006$) la adhesión plaquetaria a HUVEC expuestas a plasmas de UCC y >90% en las expuestas a cocaína ($p > 0.001$). Estatina redujo la liberación de FvW inducida por plasma de UCC ($p = 0.004$). Actividad de ROCK en ratas tratadas con cocaína estaba significativamente aumentada versus las controles ($p = 0.019$).

Conclusiones: El aumento de la actividad de ROCK en adictos a cocaína, en las ratas tratadas con droga y el efecto de sus inhibidores sobre cambios propios de DE in vitro, sugieren que en la DE asociada a uso cocaína la activación RhoA/ROCK juega un papel importante; su inhibición puede ser clave en la prevención de las complicaciones vasculares observadas en estos pacientes.

Financiamiento: Fondecyt 1110418