

## The cardioprotective effects of (-)-Epicatechin are mediated through arginase activity inhibition in a murine model of ischemia/reperfusion.

Ortiz-Vilchis, Pilar; Ortiz-Flores, Miguel; Pacheco, Marcela; Ramirez-Sanchez, Israel; Moreno-Ulloa, Aldo; Vega, Lourdes; Ortiz, Alicia; Villarreal, Francisco; Rubio-Gayosso, Ivan; Najera, Nayelli; Meaney, Eduardo; Ceballos, Guillermo.

### **Resumen.**

La producción de óxido nítrico (ON) mediante sintasas de óxido nítrico (SON) depende de la biodisponibilidad de la L-arginina, ya que las SON compiten con la arginasa por este sustrato común. A medida que la actividad arginasa aumenta, se produce menos ON y pueden surgir consecuencias cardiovasculares adversas. Se ha reportado que la (-)-epicatequina (EPI), el flavonoide más abundante en el cacao estimula la expresión y función endotelial y neuronal de las SON, lo que conduce a una mejor función vascular y efectos cardioprotectores. Sin embargo, se sabe poco sobre los efectos de la EPI en la actividad arginasa del miocardio. El objetivo del presente estudio fue determinar si la EPI es capaz de interactuar y modular la arginasa del miocardio y la actividad y expresión de las SON. Para

este propósito, se utilizaron modelado *in silico*, ensayos de actividad *in vitro* y un modelo de lesión por isquemia /reperfusión en una rata. Los resultados del *in silico* y el *in vitro* demostraron que la EPI puede interactuar con la arginasa y reduce significativamente la actividad. Los *in vivo*, con 10 días de tratamiento previo con EPI reducen la expresión de la arginasa del miocardio isquémica mientras aumentan la expresión de las SON y los niveles de fosforilación. En conjunto, estos resultados pueden explicar parcialmente los efectos cardioprotectores de la EPI.

### **Abstract.**

The production of nitric oxide (NO) by nitric oxide synthases (NOS) depends on the bioavailability of L-arginine as NOS competes with arginase for this common substrate. As arginase activity increases, less NO is produced and adverse cardiovascular consequences can emerge. (-)-Epicatechin (EPI), the most abundant flavonoid in cacao, has been reported to stimulate endothelial and neuronal NOS expression and function leading to enhanced vascular function and cardioprotective effects. However, little is known about the effects of EPI on myocardial arginase activity. The aim of the present study was to determine if EPI is able to interact and modulate myocardial arginase and NOS expression and activity. For this purpose, *in silico* modeling, *in vitro* activity assays and a rat model of ischemia/reperfusion injury were used. *In silico* and *in vitro* results demonstrate that EPI can interact with arginase and significantly decrease its activity. *In vivo*, 10 days of EPI pretreatment reduces ischemic myocardium arginase expression while increasing NOS

expression and phosphorylation levels. Altogether, these results may partially account for the cardioprotective effects of EPI.

### **Bibliografía.**

Ortiz, P., Ortiz, M., Pacheco, M., Ramirez, I., Moreno, A. Vega, L., Ortiz, A., Villarreal, F., Rubio, I., Najera, N., Meaney, E., & Ceballos, G. (2018). The cardioprotective effects of (-)-Epicatechin are mediated through arginase activity inhibition in a murine model of ischemia/reperfusion. *European Journal of Pharmacology*, 818, 335-342. Disponible en [10.1016/j.ejphar.2017.11.007](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.11.007).