

RASTREO DE LAS FUNCIONES ANCESTRALES DE LA ERITROPOYETINA: NEURO-PROTECCIÓN Y MODULACIÓN MITOCONDRIAL

TRACING THE ANCESTRAL FUNCTIONS OF ERYTHROPOIETIN: NEURO-PROTECTION AND
MITOCHONDRIAL MODULATION

ROJAS, Andres^{1*}, ARIAS, Christian¹, POMA, Liliana¹, LOSANTOS, Karen¹, SCHNEIDER, Edith M³,
SOLIZ, Jorge^{1,2}

¹ *Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Centre Hospitalier Universitaire de Québec
(CHUQ), Faculty of Medicine, Université Laval
Québec, QC, Canada.*

² *High Altitude Pulmonary and Pathology Institute IPPA,
La Paz, Bolivia.*

³ *Institute of Veterinary Physiology, Vetsuisse-Faculty University of Zurich*

Recibido en 04 septiembre 2021
Aceptado en 11 octubre 2021

Resumen

Tradicionalmente se pensaba que la eritropoyetina (EPO) estaba involucrada exclusivamente en la eritropoyesis. Ahora se sabe que la EPO en los mamíferos es un factor clave en el desarrollo, mantenimiento, protección y reparación del sistema nervioso. Remarcablemente, el descubrimiento de que la EPO humana recombinante (rhEPO) también tiene efectos neuroprotectores en insectos del orden Orthoptera (como los saltamontes) plantea preguntas interesantes sobre el origen evolutivo de esta molécula. Teniendo en cuenta que: 1) la EPO en mamíferos modula la fosforilación oxidativa mitocondrial y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en el tejido cerebral y 2) que la divergencia evolutiva entre insectos y mamíferos ocurre en el período geológico en el que el O₂ atmosférico estaba drásticamente aumentando en la atmósfera (explosión cámbrica). En este trabajo proponemos la hipótesis de que la rhEPO en el cerebro de grillos (*Acheta domesticus*) modula las funciones mitocondriales y controla la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Para esto, los grillos fueron expuestos a condiciones normóxicas e hipóxicas (6% O₂ por 5 días), y pasado ese periodo, los grillos recibieron una inyección intra-linfática (entre el 2º y 3º tergito del segmento ventral abdominal) de rhEPO (10 µl; 30 U/ml). Los animales control recibieron un volumen similar de una solución de PBS. Tanto la actividad de los complejos mitocondriales (CI, CII y CI+CII), como la producción mitocondrial de ROS fue evaluada con el sistema oxygraph-2K (OROBOROS instruments) que requiere 2 mg tejido permeabilizado con saponina. Nuestros resultados preliminares mostraron que la rhEPO aumenta la tasa de actividad de los complejos mitocondriales CI & CII, únicamente en normoxia. Sin embargo, la rhEPO disminuye significativamente la producción de ROS en hipoxia. Estos resultados sugieren que la EPO evolucionó en diferentes grupos taxonómicos desde la "explosión cámbrica", como un factor regulador de las funciones de señalización molecular dependientes de la mitocondria.

Palabras clave: Eritropoyetina, mitocondria.

Abstract

Erythropoietin (EPO) was traditionally thought to be exclusively involved in erythropoiesis. EPO in mammals is now known to be a key factor in the development, maintenance, protection, and repair of the nervous system. Remarkably, the discovery that recombinant human EPO (rhEPO) also has neuroprotective effects in insects of the order Orthoptera (such as grasshoppers) raises interesting questions about the evolutionary origin of this molecule. Taking into account that: 1) EPO in mammals modulates mitochondrial oxidative phosphorylation and reactive oxygen species (ROS) production in brain tissue and 2) that the evolutionary divergence between insects and mammals occurs in the geological period in which atmospheric O₂ was drastically increasing in the atmosphere (Cambrian explosion). In this work we hypothesize that rhEPO in the brain of crickets (*Acheta domesticus*) modulates mitochondrial functions and controls the production of reactive oxygen species (ROS). For this, the crickets were exposed to normoxic and hypoxic conditions (6% O₂ for 5 days), and after that period, the crickets received an intra-lymphatic injection (between the 2nd and 3rd tergite of the abdominal ventral segment) of rhEPO (10 µl; 30 U/ml). Control animals received a similar volume of PBS solution. Both the activity of the mitochondrial complexes (CI, CII and CI+CII), as well as the mitochondrial production of ROS were evaluated with the oxygraph-2K system (OROBOROS instruments), which requires 2 mg of tissue permeabilized with saponin. Our preliminary results showed that rhEPO increases the rate of activity of mitochondrial complexes CI & CII, only in normoxia. However, rhEPO significantly decreases ROS production in hypoxia. These results suggest that EPO evolved in different taxonomic groups since the "Cambrian explosion", as a regulatory factor of mitochondria-dependent molecular signaling functions.

Key words: Erythropoietin, mitochondria.