

2014 Noviembre, 2(2): 1-1

Corazón prediabético: Señalización intracelular en la apoptosis cardiaca inducida por una dieta rica en fructosa

Autores: Federico Marilen¹, Sommese Leandro¹, Carolina Zanuzzi², Enrique Portiansky³, Alicia Mattiazzi¹, y Julieta Palomeque¹

Lugar de Trabajo: ⁽¹⁾ Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Cs. Médicas, UNLP; ⁽²⁾ Cátedra de Histología. FCV. UNLP CONICET; ⁽³⁾ Laboratorio de Análisis de Imágenes. FCV, UNLP, CONICET

Introducción

Las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) tienen más propensión a padecer insuficiencia cardiaca (IC) que la población general. La IC se caracteriza por una disfunción contráctil que es debida, en parte, a un manejo del Ca²⁺ intracelular inadecuado y a la pérdida de unidades contráctiles por apoptosis. La DMT2 es precedida por un estado de tolerancia a la glucosa alterada (TGA) donde aparecen las complicaciones de la diabetes, aunque en menor magnitud. Por otro lado, la hiperactividad de Ca²⁺-Calmodulina quinasa II (CaMKII) se ha vinculado con la injuria cardiaca a través de la promoción de apoptosis, hipertrofia, alteraciones en el manejo del Ca²⁺ y arritmias en diferentes modelos de daño cardiaco. Sin embargo, la apoptosis en corazones con TGA no ha sido claramente definida y menos aun se conoce si la CaMKII está involucrada en las alteraciones del corazón con TGA.

Objetivos

Los objetivos del presente trabajo son verificar la presencia de apoptosis en el corazón con TGA y definir las vías de señalización intracelular que conducen a ella, apuntando a esclarecer el rol de la CaMKII en esta cascada de señales.

Materiales y Metodos

ratas Wistar, ratones transgénicos que expresan constitutivamente un inhibidor de la CaMKII dirigido al retículo sarcoplasmático (SR-AIP), y ratones en donde el sitio fosforilable por CaMKII en el canal de rianodina (RyR) está mutado a alanina y por lo tanto no puede fosforilarse (S2814A), y sus respectivos controles (WT), se alimentaron con una dieta estándar (Control, CD) o con la misma dieta más 10% de fructosa en el agua de bebida (FRD) por 21 días. Se midió tolerancia intraperitoneal a la glucosa (TIpG), triglicéridos (TG), NEFA e insulina en sangre. Los animales fueron luego sometidos a ecocardiografía y sacrificados. Los corazones se destinaron a estudios bioquímicos, medición de especies reactivas del O₂ (ROS) por TBARS, al aislamiento de miocitos para evaluar Ca²⁺i y potencial de membrana mitocondrial, y al aislamiento de mitocondrias para evaluar hinchamiento mitocondrial.

Resultados

Las ratas FRD presentaron una curva alterada a la prueba de TIpG, mayores niveles de TG, NEFA e insulina respecto de las CD. Por ecocardiografía, mostraron una disminución del porcentaje de acortamiento endocárdico e hipertrofia (aumento del índice de masa del ventrículo izquierdo, 33.8±4.6%) respecto de las CD. En las ratas FRD aumentó significativamente la actividad de CaMKII (P-CaMKII 100.2±24.2% y P-Thr17 de fosfolamban 169.0±51.4%), la apoptosis (aumento del índice apoptótico Bax/Bcl2 (273.6±39.7%) y de células TUNEL positivas) y los ROS (106.7±28.5%), respecto de las CD. Además, las mitocondrias aisladas de las ratas FRD mostraron un aumento significativo del hinchamiento respecto de las mitocondrias CD (DO 0.34±0.05 CD vs 0.53±0.03 FRD). Las ratas FRD presentaron liberaciones espontáneas de Ca²⁺ (LECa), como ondas de Ca²⁺ y transitorios de Ca²⁺, respecto de las CD, que pudieron ser prevenidas cuando los miocitos se pre-trataron con KN93, un inhibidor específico de la CaMKII. En las ratas FRD se encontró un aumento significativo en la fosforilación del RyR en el sitio dependiente de CaMKII. En los ratones WT FRD, también se encontraron LECa, apoptosis y aumento de los ROS respecto de sus pares CD. El co-tratamiento con un atrapante de ROS, Tempol, en los WT FRD previno el aumento del estrés oxidativo, las LECa y la apoptosis. Los SR-AIP FRD, estuvieron protegidos de las LECa y de la aparición de eventos apoptóticos sin la necesidad del co-tratamiento con Tempol. Por otro lado, el hinchamiento mitocondrial se pudo prevenir en ratones S2814A

2014 Noviembre, 2(2): 1-1

Conclusión

Los resultados indicarían que en el corazón con TGA, parte de la pérdida de Ca^{2+} del retículo sarcoplasmático por un RyR hiperfosforilado por CaMKII, activada por un aumento de los ROS, podrían predisponer a la mitocondria a despolarizarse, hincharse y liberar factores pro-apoptóticos que induzcan la muerte celular.

Fecha de Recibido: 04-10-14

Fecha de Publicación: 1-11-14