

2012 Noviembre, 3(2): 1-2

Rol de la Ca²⁺-Calmodulina Kinasa II en la Apoptosis y Disfunción Contráctil Asociada a la Tolerancia a la Glucosa Alterada:

Autores: Sommesse Leandro¹, Paula Blanco², Omar Velez Rueda¹, Cecilia Castro³, Carolina Zanuzzi⁴, Enrique Portiansky⁵, Alicia Mattiazzi¹, y Julieta Palomeque¹

Lugar de Trabajo: ⁽¹⁾ Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Cs. Médicas, UNLP; ⁽²⁾ Servicio de Ecocardiografía, Facultad de FVC, UNLP; ⁽³⁾ Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada, Facultad de Cs Médicas, UNLP; ⁽⁴⁾ Cátedra de Histología, FCV, UNLP; ⁽⁵⁾ Laboratorio de Análisis de Imágenes, FCV, UNLP, CONICET

E-mail de contacto: julip@med.unlp.edu.ar

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es más frecuente en personas con diabetes tipo 2 (DMT2) que en la población general. 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 la Ca²⁺-Calmodulina kinasa II (CaMKII) ha sido involucrada en la injuria cardíaca a través de la promoción de apoptosis, hipertrofia, alteraciones en el manejo del Ca²⁺ y arritmias en diferentes modelos de daño cardíaco. Sin embargo, se desconoce el rol que cumple la CaMKII en la enfermedad cardíaca que presentan las personas con DMT2 o TGA.

Objetivo

Estudiar el rol de la CaMKII en la injuria cardíaca de un modelo animal de TGA.

Materiales y Métodos

Ratas Wistar y ratones transgénicos que expresan constitutivamente un inhibidor de la CaMKII cardíaca (AC3I), y los respectivos controles, que no lo expresan (AC3C), se alimentaron con una dieta estándar (Control, C) o con la misma dieta más 10% de fructosa en el agua de bebida (F) por 21 días. Los animales fueron luego sometidos a ecocardiografía y sacrificados. Se midió tolerancia intraperitoneal a la glucosa (TIG), triglicéridos (TG), NEFA e insulina en sangre. Los corazones se destinaron a estudios bioquímicos, medición de especies reactivas del O₂ (ROS) por TBARS y al aislamiento de miocitos para evaluar contractilidad y Ca²⁺i.

Resultados

Las ratas F presentaron una curva alterada a la prueba de TIG, mayores niveles de TG, NEFA e insulina respecto de las C. 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 C. En las ratas F la actividad de CaMKII aumentó significativamente (P-CaMKII 100.2±24.2% y P-Thr17 de fosfolamban 169.0±51.4%) en asociación con el aumento de P-p38MAPK (61.7±13.9), de la apoptosis (aumento del índice apoptótico Bax/Bcl2 (273.6±39.7%) y de células TUNEL positivas) y de los ROS (106.7±28.5%), respecto de las C. No se encontraron diferencias significativas en los parámetros contráctiles o del manejo del Ca²⁺i en los miocitos aislados, pero sí una disminución de la reserva inotrópica frente al isoproterenol en las ratas F respecto de las C. Las ratas F presentaron además mayor actividad contráctil espontánea y ondas de Ca²⁺ respecto de las C. Tanto la disminución de la reserva contráctil como la actividad contráctil espontánea y las ondas de Ca²⁺ fueron menores cuando los miocitos se pre-trataron con KN93, un inhibidor específico de la CaMKII. Los ratones AC3C-F presentaron ecocardiográficamente un deterioro de la función diastólica (disminución de la relación de ondas E/A) que se previno parcialmente en los AC3I-F. Los ROS se encontraron aumentados en los ratones AC3C y AC3I-F respecto de sus pares C; sin embargo los AC3I-C presentaron menores niveles de ROS que los AC3C-C, indicando que la producción de ROS se produce en forma dependiente e independiente de la activación de CaMKII.

Conclusión

2012 Noviembre, 3(2): 1-2

Las ratas con TGA presentaron disfunción diastólica y sistólica y una menor reserva contráctil asociada con un aumento de la actividad de CaMKII y de p38MAPK, incremento de ROS, y apoptosis. Además, la TGA predispuso a una mayor actividad contráctil espontánea y producción de ondas de Ca²⁺ que se pudo prevenir con el inhibidor específico de la CaMKII. El incremento en los ROS observado en la TGA sería tanto dependientes como independientes de la activación de CaMKII. Los resultados sugieren que la CaMKII podría estar involucrada en el deterioro cardíaco observado en la TGA.