

2011 Octubre, 2(3): 1-1

Apoptosis Cardíaca Temprana en Diferentes Modelos de Hiperactividad del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona Inducida por Activación de Camkii

J.O Velez-Rueda, A Mattiazzi, J Palomeque

Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP

E-mail: jovr8234@yahoo.com.ar

Introducción

La angiotensina II (AngII) induce apoptosis *in vitro* y *ex vivo* a través de la activación de la quinasa dependiente de Ca^{2+} -Calmodulina δ (CaMKII δ). Sin embargo, aun no ha sido determinado si la producción endógena de AngII *in vivo* induce apoptosis cardíaca a través de la CaMKII δ .

Objetivos

Establecer si 1) la hiperactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) induce apoptosis en estadios tempranos de injuria cardíaca. 2) si la CaMKII δ está involucrada en estos eventos apoptóticos

Materiales y métodos

Para evaluar esta hipótesis, se utilizaron dos modelos de hipertrofia, que presentan el RAAS exacerbado: ratas espontáneamente hipertensas (SHR) y ratas tratadas en forma aguda con isoproterenol (ratas-Iso).

Resultados

A los 4 meses las SHR mostraron aumento en la presión arterial sistólica, en los niveles de aldosterona plasmáticos (como índice de la actividad del RAAS) y en el índice de masa ventricular izquierda (LVMI) (como índice de hipertrofia), por encima del control (84.2 ± 2.6 mmHg, $211.2 \pm 25.8\%$, y 8.6 ± 1.1 mg/mm, respectivamente). También se observó un aumento en la apoptosis (relación Bax/Bcl-2 y células TUNEL positivas), asociado con un aumento en la actividad de la CaMKII δ con respecto a los controles de igual edad (P-CaMKII, $165.5 \pm 37.7\%$ por encima del control). En las ratas-Iso se observaron resultados similares. La función cardíaca fue estudiada por ecocardiografía y se mantuvo inalterable en todos los grupos. El tratamiento con Enalapril (Ena) previno significativamente la hipertrofia, la apoptosis y el aumento de la actividad de CaMKII δ . Por otro lado, el manejo del Ca^{2+} intracelular (Ca^{2+}_i) en miocitos aislados fue similar entre las SHR, las ratas-Iso y sus respectivos controles. Sin embargo, las SHR y las ratas-Iso mostraron un significativo aumento en la generación de superóxido (medido por el método de la lucigenina) y en la peroxidación lipídica (medida por TBARS). En ratones transgénicos que expresan a nivel cardíaco el péptido inhibidor de la CaMKII δ (AC3-I) o un péptido control (AC3-C), el tratamiento con Iso aumentó las TBARS en ambas líneas, mientras que el incremento en la actividad de CaMKII δ y la apoptosis sólo se observó en los ratones AC3-C, indicando una clara relación causal entre CaMKII δ y apoptosis.

Conclusiones:

Estos resultados indican, que la actividad exacerbada del RAAS induce aumento en la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) y apoptosis dependiente de la activación de CaMKII δ . Además la activación de CaMKII δ no pudo asociarse con aumentos en el Ca^{2+}_i y fue directamente relacionada con el estrés oxidativo.