

2016 Diciembre, 6(5): 1-1

## **ROL DE LA COMUNICACIÓN RETÍCULO SARCOPLASMÁTICO- MITOCONDRIA EN LA APOPTOSIS DEL CORAZON PREDIABETICO**

Marilen Federico<sup>1</sup>, Leandro Sommese<sup>1</sup>, Carolina Zanuzzi<sup>2</sup>, Enrique Portiansky<sup>2</sup>, Xaander Wehrens<sup>3</sup>, Alicia Mattiazzi<sup>1</sup>, Julieta Palomeque<sup>1</sup>.

1-Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Medicina, UNLP-CONICET. 2-Laboratorio de Análisis de Imágenes, Facultad de Veterinaria, UNLP-CONICET. 3-Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

[jpalomeque@ciclaplata.org.ar](mailto:jpalomeque@ciclaplata.org.ar) / [pa.lomeque@hotmail.com](mailto:pa.lomeque@hotmail.com)

### **Introducción**

La apoptosis cardíaca es uno de los fenómenos más importantes en la transición hacia la insuficiencia cardíaca (IC), y la mitocondria es el intermediario más frecuente de apoptosis desencadenada por los estímulos que generalmente coexisten en la evolución hacia la IC (factores neurohumorales, especies reactivas del oxígeno [ROS], etc). Por otro lado, la IC ocurre más frecuentemente en personas con diabetes de tipo 2 (DMT2) que en la población general. La DMT2 es precedida por un estado de prediabetes donde se puede detectar tolerancia a la glucosa alterada (TGA) y donde aparecen las complicaciones de la diabetes, aunque en menor magnitud. Sin embargo, la apoptosis cardíaca no ha sido evaluada previamente en el estado de prediabetes.

### **Objetivos**

Como hemos visto previamente que el estado de prediabetes cursa con alteraciones en el manejo del Ca<sup>2+</sup> intracelular, aumento de ROS y activación de CaMKII, y estos eventos se relacionan con la apoptosis cardíaca, nos propusimos estudiar si de hecho el corazón prediabético presenta apoptosis y cuál es su vía de señalización intracelular.

### **Materiales y métodos**

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). Los animales fueron luego sometidos a ecocardiografía y sacrificados. Los corazones se destinaron a estudios bioquímicos, medición de ROS por TBARS, al aislamiento de miocitos para evaluar Ca<sup>2+</sup>i y potencial de membrana mitocondrial, al aislamiento de mitocondrias para evaluar hinchamiento mitocondrial, y a análisis ultraestructural por microscopía electrónica de transferencia (TEM).

### **Resultados**

Los ratones WT FRD presentaron un aumento en el área bajo la curva a la prueba de TIpG. Por ecocardiografía, mostraron una disminución del porcentaje de acortamiento endocárdico (29.8±2.3 vs 23.9±1.2, CD vs FRD respectivamente) e hipertrofia (aumento del índice de masa del ventrículo izquierdo, 54.3±1.8%) respecto de los CD. En los ratones FRD aumentó la apoptosis (aumento del índice apoptótico Bax/Bcl2 [273.6±39.7%] y de células TUNEL positivas) y los ROS (88.2±13.2%), respecto de los CD. Además, las mitocondrias aisladas de ratones FRD mostraron un aumento significativo del hinchamiento respecto de las mitocondrias de ratones CD a todas las concentraciones de Ca<sup>2+</sup> estudiadas. Los ratones FRD presentaron un significativo aumento en las liberaciones espontáneas de Ca<sup>2+</sup> (LECa), como chispas de Ca<sup>2+</sup>, ondas de Ca<sup>2+</sup> y transitorios de Ca<sup>2+</sup> espontáneos, respecto de los 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 y la despolarización mitocondrial se pudo prevenir en ratones S2814A. Finalmente, el análisis de la ultraestructura del miocito reveló que la distancia entre el retículo sarcoplasmático y la mitocondria fue significativamente menor en las muestras de ratones FRD respecto de las de CD (20.3±0.6 vs 9.4±0.3nm, CD vs FRD respectivamente).

### **Conclusiones**

Los resultados indicarían una relación causal entre la apoptosis cardíaca observada en el corazón prediabético y la activación de CaMKII activada por el incremento de los ROS, la pérdida de Ca<sup>2+</sup> del retículo sarcoplasmático y el daño mitocondrial. Estos hechos estarían favorecidos por una remodelación ultraestructural que aumentaría la relación entre el retículo sarcoplasmático y la mitocondria.