

2016 Diciembre, 6(5): 1-1

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

Marilen Federico¹, Leandro Sommese¹, Carolina Zanuzzi², Enrique Portiansky², Xaander Wehrens³, Alicia Mattiazzi¹, Julieta Palomeque¹.

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 / 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 Ca²⁺ 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 Ca²⁺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 Ca²⁺ estudiadas. Los ratones FRD presentaron un significativo aumento en las liberaciones espontáneas de Ca²⁺ (LECa), como chispas de Ca²⁺, ondas de Ca²⁺ y transitorios de Ca²⁺ 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 Ca²⁺ 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.