

2010 Diciembre, 2(2): 1-1

MODIFICACIONES EN LA ACTIVIDAD DE LA PROTEINA QUINASA DEPENDIENTE DE CALCIO Y CALMODULINA TIPO II (CAMKII) EN LA EVOLUCIÓN HACIA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Becerra R, Said M, Luccotti I, Rinaldi G, Mundiña-Weilenmann C, Mattiazzi A, Vittone L

Centro de Investigaciones Cardiovasculares (CIC), Facultad de Ciencias Médicas, UNLP, CCT-La Plata, CONICET.

e-mail: rogreta@hotmail.com

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome caracterizado por la imposibilidad del corazón de bombear sangre en los volúmenes adecuados para satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos. Numerosas observaciones relacionan el aumento de actividad de la CaMKII con el desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC), pero no hay estudios longitudinales que describan el estado de fosforilación de esta proteína (PCaMKII) como indicador de su actividad durante la evolución de la hipertrofia a la IC.

Objetivos

Nuestro objetivo es estudiar en un modelo de rata sometida a sobrecarga de presión por constricción de la aorta torácica a través de la colocación de un clip (ratas Clip) y sus respectivos controles (ratas Sham) la relación entre la actividad de CaMKII y disfunción contráctil. A distintos tiempos de coartación se evaluaron: parámetros hemodinámicos, morfológicos y la fosforilación de CaMKII y sus sustratos (PT17 de fosfolamban y PS2815 del receptor de rianodina).

Materiales y métodos

Luego de 4hs, 7 días y 3 meses (m) de la cirugía se exploró la función cardíaca a través de la cateterización del ventrículo izquierdo (VI) y se sacrificó al animal para la determinación de los parámetros morfológicos. Se realizaron ensayos bioquímicos para determinar la expresión y fosforilación de fosfolamban (PLN), del receptor de rianodina (RyR2) y de PCaMKII por electroforesis seguida de Western- Blot (n=3-8).

Resultados

Los datos hemodinámicos medidos en el animal previo al sacrificio, revelan un aumento postquirúrgico inmediato de la presión desarrollada en el ventrículo izquierdo (VI) en Clip vs Sham ($161,0 \pm 8.1$ vs 116.1 ± 4.1 mmHg $p < 0.05$), que persistió a los 7 días, sin cambios en otros parámetros. La hipertrofia del VI, se detectó en las ratas Clip a partir de los 7 días. A los 3 meses las clip presentaban insuficiencia sistólica y diastólica con disminución significativa de $+dP/dt$ (Clip: 2162.7 ± 172.3 vs Sham: 4846.9 ± 729.9 mmHg/seg), aumento de la presión diastólica final (Clip: 20.2 ± 3.7 vs Sham: 5.6 ± 0.7 mmHg) y de la constante de relajación Tau (Clip: 28.3 ± 4 vs Sham: 12.2 ± 1.6 ms). Los ensayos bioquímicos mostraron un aumento temprano (4 hs) de PCaMKII en Clip vs Sham ($146.5 \pm 12.4\%$ $p < 0.05$) sin cambios significativos en la fosforilación de sus sustratos. A los 7 días PCaMKII retornó a valores basales coincidente con una caída de PS2815 de RyR2. A los 3 meses en las ratas Clip, PCaMKII disminuyó por debajo de los valores basales ($62.8 \pm 6.2\%$ $p < 0.05$), sin cambios en la fosforilación de sus sustratos.

Conclusiones

Los resultados muestran una misma dirección en los cambios en contractilidad y PCaMKII: aumento temprano de ambos (4 horas) y descenso a tiempos tardíos (3 meses) y sugieren un mismo perfil de comportamiento para la actividad de fosfatasa.