

2010 Diciembre, 2(2): 1-1

SEÑALIZACIÓN PRO-APOPTÓTICA MEDIADA POR MICROCISTINA-LR EN RATONES INTOXICADOS SUBCRONICAMENTE

Lezcano N, Lucotti I, Sedán D, Andrinolo D, Mundiña-Weilenmann C

Centro de Investigaciones Cardiovasculares, CCT-CONICET La Plata, Facultad de Ciencias Médicas - UNLP

e-mail: noarlez@hotmail.com

Introducción

La microcistina-LR (MC-LR) es una toxina producida por cianobacterias de agua fresca capaz de generar graves intoxicaciones tanto en animales como en humanos. Se sugiere que la acción de MC-LR se debe a un aumento del estrés oxidativo y a su capacidad de inhibir proteínas fosfatasas tipo 1 y 2A (PP1 y PP2A), lo cual deriva en hiperfosforilación proteica, desestabilización del citoesqueleto, activación de cascadas apoptóticas y muerte celular. Estos efectos han sido generalmente estudiados en forma aguda, en células expuestas a dosis máximas de MC-LR, y poco se sabe acerca de las consecuencias de la exposición crónica a dosis subletales de la toxina en el animal entero, exposición similar a la que estaría sometido el hombre o animal que consume agua contaminada con MC-LR.

Objetivo

Nuestro objetivo fue estudiar los mecanismos y cascadas de señales involucradas en los efectos de la toxina y los daños por ella ocasionados, en un modelo de administración prolongada.

Materiales y métodos

Ratones Balb-c fueron tratados con 25 µg/kilo de MC-LR administrada mediante inyección intraperitoneal o con solución salina (grupo control) durante un mes. Los ratones fueron luego sacrificados para realizar los estudios pertinentes.

Resultados

La fragmentación del ADN y el incremento significativo de la relación entre las proteínas pro y anti-apoptóticas (Bax/Bcl-2) indicaron que la administración de MC-LR indujo apoptosis sólo en hígado y no en riñón, intestino o corazón. El análisis de homogenatos hepáticos demostró una disminución de la actividad de fosfatasas (1.82 ± 0.23 vs. 0.91 ± 0.08 mU/mg en el grupo control $n=5$, $p<0.05$) debida tanto a PP1 como a PP2A; disminución en la expresión de la proteína α -tubulina, componente esencial de los microtúbulos (45.56 ± 7.65 % del control, $n=9$ $p<0.05$) y aumento de la fosforilación de p38-MAPK (137.93 ± 11.64 % del control, $n=5$ $p<0.05$) y de la quinasa dependiente de Ca^{2+} y calmodulina (CaMKII) (419.35 ± 67.83 % del control, $n=9$ $p<0.05$) sin cambios en la fosforilación de ERK1/2.

Conclusiones

Los resultados indican que la administración subcrónica de MC-LR produce apoptosis a nivel hepático, pudiendo estar mediada por dos vías apoptóticas independientes, CaMKII y p38-MAPK. Tanto la activación de estas vías como la disrupción del citoesqueleto estarían altamente relacionadas a la inhibición de proteínas fosfatasas causada por la toxina.