



5022-3. LA UROCORTINA-1 REGULA LOS PROCESOS DE MUERTE CELULAR DE CARDIOMIOCITOS EN LA PROTECCIÓN FRENTE A LOS DAÑOS POR ISQUEMIA/REPERFUSIÓN

Ignacio Díaz Carrasco, Eva Calderón Sánchez, Tarik Smani Hajam y Antonio Ordóñez Fernández del Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla, Sevilla.

Resumen

Introducción y objetivos: La urocortina-1 (Ucn-1) es un péptido liberado en el corazón durante un infarto agudo de miocardio que protege del daño por I/R (isquemia/reperfusión). Ucn-1 mejora la función cardiaca, la contractilidad y el manejo del calcio intracelular de los cardiomiocitos. Sin embargo, la protección a largo plazo sobre la supervivencia celular es poco conocida. Nuestro objetivo fue caracterizar el efecto de Ucn-1 sobre la muerte de los cardiomiocitos y determinar las vías de señalización implicadas.

Métodos: Hemos utilizado un sistema Langendorff para perfusión y monitorización de corazones de rata, así como para la obtención de cultivos celulares. Hemos realizado protocolos de I/R simulada para evaluar el efecto de Ucn-1, y hemos utilizado inhibidores de PKA (proteína cinasa A), EPAC (*exchange protein directly activated by cAMP*) y Erk1/2 (*Extracellular Signal-Regulated Kinases 1/2*) para determinar las vías de señalización implicadas. Hemos realizado ensayos de supervivencia celular, anexina-V, actividad de caspasas, y secreción de LDH para valorar la muerte celular por apoptosis. Además, hemos cuantificado la expresión de diferentes proteínas involucradas como Erk1/2, EPAC, BAD, XIAP y CD40-1g.

Resultados: La aplicación de Ucn-1 antes de la isquemia y durante la reperfusión recupera totalmente la contractilidad y previene el incremento de la presión diastólica final (LVEDP). Este efecto es independiente de PKA mientras que este efecto se redujo significativamente con inhibidores de Erk1/2 y EPAC. Además, Ucn-1 protege a los cardiomiocitos de los daños por reperfusión como se deduce del aumento de la supervivencia y disminución del número de cardiomiocitos en necrosis. Ucn-1 provoca también un aumento de la expresión de proteínas implicadas en apoptosis y supervivencia celular, como son BAD, Cd40-1g, y XIAP. Hemos determinado que Ucn-1 regula la expresión de CD40-1g y XIAP a través de Erk1/2 y EPAC, lo que no ocurre con BAD.

Conclusiones: Nuestros datos sugieren que Ucn-1 mejora la función hemodinámica de corazones sometidos a I/R. Y por otra parte Ucn-1 mejora la supervivencia celular tras I/R, y promueve un cambio en el tipo de muerte celular, disminuyendo la necrosis por apoptosis, un tipo de muerte celular mucho más conservadora. Todo ello sucede a través de una vía de señalización que implica a Erk1/2, EPAC, BAD, XIAP y CD40-1g.