



Revista Española de Cardiología



5009-3. PAPEL DE LA ISOFORMA PI3K-ALFA EN CARDIOPROTECCIÓN

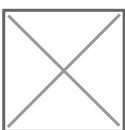
Xavier Rossello Lozano, Jaime A. Riquelme, David He Z, Sean Davidson y Derek M. Yellon del The Hatter Cardiovascular Institute, Londres (Reino Unido).

Resumen

Introducción y objetivos: El preconditionamiento isquémico (IPC) limita el tamaño de infarto (*infarct size*, IS) activando la PI3K-AKT durante la reperusión (R).

Métodos: Se aleatorizaron 119 ratones C57BL6 en 4 experimentos en modelos de I/R *ex vivo* (Langendorff, 35' I + 2h R) e *in vivo* (40' I + 2h R) con el objetivo de evaluar: (a) si los inhibidores (inh) de PI3K-alfa (3 μ M G326 y BYL719) aplicados durante IPC abolen su efecto protector (*ex vivo*); (b) efecto de inh PI3K-alfa durante la R tras IPC (*ex vivo*); (c) si el activador canónico de PI3K-alfa (insulina) protege durante la R (*ex vivo*); y (d) si inh PI3K-alfa abolen la protección conferida por IPC durante la R (*in vivo*). La expresión basal de PI3K-alfa se semicuantificó mediante proteína purificada y Western Blot (n = 5/grupo), a nivel celular [cardiomiocitos primarios (CPs) y línea celular de endotelio de ratón, MCEC], y a nivel tisular (corazón de ratón y aurícula humana, obtenida tras canulación quirúrgica). También se estudió la fosforilación relativa de Akt (surrogado de activación de PI3K). La apertura del poro de transición de apertura mitocondrial (mPTP) fue estudiada en un modelo de estrés oxidativo en CPs, tras administrar 12 μ M TMRM (15').

Resultados: En el modelo *ex vivo*, IPC redujo el IS en comparación con control (49 ± 4 frente a $23 \pm 2\%$, $p < 0,001$). El efecto protector no fue abolido con G326 ($26 \pm 3\%$) o BYL719 ($25 \pm 3\%$) cuando fueron administrados durante el IPC (Panel A), a pesar de inhibir la fosforilación de Akt. Sin embargo, los mismos inh bloquearon la protección al administrarse en R (G326 $50 \pm 3\%$; BYL719 $47 \pm 4\%$; Panel B) e inhibieron Akt, revelando un papel distinto de PI3K-alfa en la R. La administración del activador canónico de PI3K-alfa redujo el tamaño de IS comparado con el control (25 ± 2 frente a $55 \pm 4\%$, $p < 0,001$) y dicha protección fue abolida con G326 (Panel C). En el modelo *in vivo*, G326 también abolió el efecto protector del IPC (Panel D). A nivel celular, PI3K-alfa se expresa 3 veces más en MCEC respecto a CP ($p = 0,047$). A nivel tisular, su expresión es similar en tejido murino y humano. En CP bajo estrés oxidativo, el activador PI3K-alfa inhibió la apertura de mPTP, aboliéndose su efecto tras coadministrar G326 (571 ± 85 frente a 455 ± 67 s; $p = 0,013$).



Efecto sobre el tamaño de infarto del uso de inhibidores y activadores de PI3K-alfa.

Conclusiones: PI3K-alfa se requiere durante la R para la protección conferida por IPC. Su expresión en tejido humano y su activación durante la R la convierten en una atractiva diana terapéutica para el tratamiento del infarto.