Rev Esp Cardiol. 2012;65 Supl 3: 178

Revista Española de Cardiología

6000-5. EL CARVEDILOL INHIBE LA ADENILATO CICLASA 5 A TRAVÉS DE LAS OXIDO NÍTRICO SINTASAS EN CARDIOMIOCITOS MURINOS HL-1

Ane Lazkano Narvarlaz, Ramón Querejeta Iraola, Elena Zubillaga Azpiroz y Mikel-Asier Garro Beristain del Instituto de Investigación Biodonostia, Donostia-San Sebastián (Guipúzcoa), Hospital Donostia, Donostia-San Sebastián (Guipúzcoa) y Dpto. Enfermería II. E.U. Enfermería de San Sebastián, UPV/EHU, Donostia-San Sebastián (Guipúzcoa).

Resumen

Introducción: A pesar del beneficio clínico que los fármacos beta-bloqueadores proporcionan a los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, los mecanismos moleculares responsables han sido escasamente estudiados. En el corazón humano, las adenilatos ciclasas (ACs) son los principales efectores de los receptores beta adrenérgicos implicados en la función cardíaca contráctil. En la última década, las dos principales isoformas de AC en el corazón, la AC5 y la AC6, se han estudiado exhaustivamente, implicándose la AC5 en efectos deletéreos inducidos por la estimulación beta adrenérgica. Sin embargo, poco o nada se sabe del efecto que el tratamiento con beta-bloqueadores tiene sobre la actividad de cada una de estas isoenzimas.

Objetivos: El presente trabajo pretende estudiar si un beta-bloqueador no selectivo induce una inhibición selectiva de la actividad de las diferentes isoformas de la AC.

Métodos: Cardiomiocitos HL-1 fueron preincubados con carvedilol (5×10^{-8} M) en presencia del agonista (noradrenalina) (10-7M) o con tampón Krebs-Henseleit (KHS) (control) durante 10 min. Posteriormente se realizaron 3 lavados con KHS, tras lo cual los cardiomiocitos fueron estimulados durante otros 10 min con isoproterenol (10-6M). Al objeto de inhibir selectivamente la AC5 los cardiomiocitos se incubaron en presencia de una concentración 10 µM de SQ 22,536, tras exposición única y tratamiento prolongado (48 horas) con carvedilol en presencia del agonista. Finalmente, se procedió a medir el AMPc acumulado.

Resultados: a) La preincubación de los cardiomiocitos con carvedilol (en presencia o ausencia del agonista) disminuye significativamente la producción de AMPc (p 0,05) y es antagonizado por el inhibidor de las oxido nítrico sintasas L-NAME (p 0,05) (fig. 1A). b) El tratamiento prolongado (48 horas) pero no la administración aguda con carvedilol (en presencia del agonista) indujo la inhibición selectiva de la AC5 (fig. 1B).

Conclusiones: 1. El carvedilol disminuye la producción de AMPc a través de las oxido nítrico sintasas. 2. Únicamente el tratamiento prolongado con carvedilol inhibe selectivamente la AC5. 3. Estos resultados podrían explicar parte del efecto clínico beneficioso del tratamiento con carvedilol.

6000-5.tif