



5005-8. EL TRATAMIENTO ORAL CON UN INHIBIDOR DE LAS CALPAÍNAS ATENÚA EL REMODELADO VENTRICULAR INDUCIDO POR ISOPROTERENOL

Aluja David, Javier Inserte Igual, Castellano José y David García-Dorado del Vall d'Hebron Institut de Recerca-CIBER-CV, Barcelona.

Resumen

Introducción y objetivos: Las calpaínas, proteasas dependientes de Ca^{2+} , participan en los procesos de remodelado ventricular posinfarto y el desarrollo de insuficiencia cardiaca. Diferentes evidencias sugieren que las calpaínas también podrían estar involucradas en el remodelado ventricular patológico de origen no isquémico. El objetivo de este estudio fue determinar si la administración oral del inhibidor de la calpaína SNJ-1945 atenúa la hipertrofia miocárdica y la fibrosis inducida por el tratamiento crónico con isoproterenol.

Métodos: El inhibidor de la calpaína SNJ-1945 se coadministró oralmente a ratas Sprague-Dawley macho que recibieron isoproterenol diariamente (ISO, 5 mg/kg/día) por vía intraperitoneal durante una semana. Se obtuvieron los corazones y se comparó el remodelado ventricular analizado por ecocardiografía, histología y técnicas bioquímicas con ratas tratadas únicamente con ISO.

Resultados: A los 7 días de tratamiento con ISO, la calpaína-1 y la calpaína-2 se sobreexpresaron y correlacionaron con una mayor actividad calpaína y el desarrollo de hipertrofia y fibrosis intersticial. La administración oral de SNJ-1945 atenuó la activación de la calpaína y redujo el aumento en el peso del corazón, el espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y del septo determinados mediante ecocardiografía, el área transversal de los cardiomiocitos, los niveles de ARNm de ANP, BNP y ratio β -MHC/ α -MHC. Además, SNJ-1945 también atenuó significativamente la deposición de colágeno intraventricular y la expresión de colágeno I, α -SMA y TGF β inducida por ISO.

Conclusiones: La administración oral y crónica de SNJ-1945 atenúa la hipertrofia cardiaca concéntrica y fibrosis inducida por isoproterenol. La inhibición farmacológica de la calpaína es posible con terapia oral y puede ser una estrategia eficaz para limitar el remodelado ventricular de origen no isquémico.