

RESUMEN

La isquemia miocárdica aparece cuando el aporte de oxígeno al corazón es insuficiente para cubrir sus necesidades metabólicas. La reinstauración del flujo sanguíneo es indispensable para evitar la muerte de las células miocárdicas sometidas a isquemia severa. Sin embargo, aunque la reperfusión se efectúe precozmente, en pacientes con síndrome coronario agudo y elevación del segmento ST no evita, generalmente, la muerte de una proporción variable de miocitos isquémicos. Parte de los miocitos que mueren como consecuencia de un episodio de isquemia transitoria lo hacen en el momento de la reperfusión, y su muerte puede ser evitada con intervenciones aplicadas en ese momento. Este fenómeno se conoce como daño letal por reperfusión y los mecanismos responsables del mismo dependen en parte de la corrección rápida de la acidosis intracelular (paradoja del pH). Aunque la hipercontractura constituye un mecanismo fisiopatológico muy importante en la muerte celular por reperfusión, en los últimos años se ha propuesto que pueden existir mecanismos de daño letal por reperfusión independientes de la hipercontractura. Las mitocondrias, en particular mediante el desarrollo de la transición a la permeabilidad, podrían participar activamente en el daño letal inmediato por reperfusión asociado a la normalización de la acidosis intracelular.

El presente trabajo se dirigió a estudiar el mecanismo molecular responsable del efecto beneficioso de la glicina, un aminoácido citoprotector, en el daño celular por isquemia/reperfusión, y su posible interacción con la aparición de la transición a la permeabilidad mitocondrial. Se utilizaron cultivos de cardiomiocitos adultos (células HL-1) y mitocondrias aisladas de corazón de rata. Los cultivos de cardiomiocitos HL-1 sometidos a isquemia simulada presentaron durante la reoxigenación una muerte celular aguda independiente de hipercontractura y de tipo necrótico, que se asoció a la normalización del pH. La adición de glicina durante la reoxigenación previno completamente, y de manera dosis-dependiente, la muerte celular por necrosis asociada a la normalización del pH. El efecto protector de la glicina no se relacionó con la modificación del pH o del Na^+ intracelulares, con la prevención de la activación de enzimas de degradación ni con la activación de sus receptores de membrana. Sin embargo, la glicina previno el desarrollo de edema mitocondrial y la liberación de calceína, estrategias asociadas a la formación de la permeabilidad, en mitocondrias

aisladas de corazón de rata sometidas a isquemia simulada y posterior reoxigenación, o a un protocolo de sobrecarga de Ca^{2+} bajo condiciones normóxicas. La eficacia de la glicina para prevenir la transición de la permeabilidad mitocondrial fue similar a la de la CsA, un potente inhibidor de la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial. Mediante técnicas de espectroscopía de RMN se observó una reducción significativa del contenido intracelular de glicina durante la reoxigenación, fenómeno que se revertía cuando los cardiomiocitos se reoxigenaban en presencia de glicina extracelular.

En conjunto, estos resultados demuestran que el efecto protector de la glicina durante la reoxigenación está relacionado con la inhibición de la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial, y que la depleción de la concentración intracelular de glicina que se produce durante la isquemia/reoxigenación aumenta la vulnerabilidad de las células miocárdicas a la muerte celular por necrosis durante los primeros minutos de reoxigenación, por mecanismos independientes de la hipercontractura. Los resultados obtenidos sugieren la participación de la transición de la permeabilidad mitocondrial en este tipo de muerte celular y describen por primera vez el efecto inhibitorio de la glicina sobre el poro de transición de permeabilidad mitocondrial.