



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică

TEZĂ DE LICENȚĂ

Schimbări metabolice în infarct miocardic acut.

Coordonator științific:

Timercan Tatiana

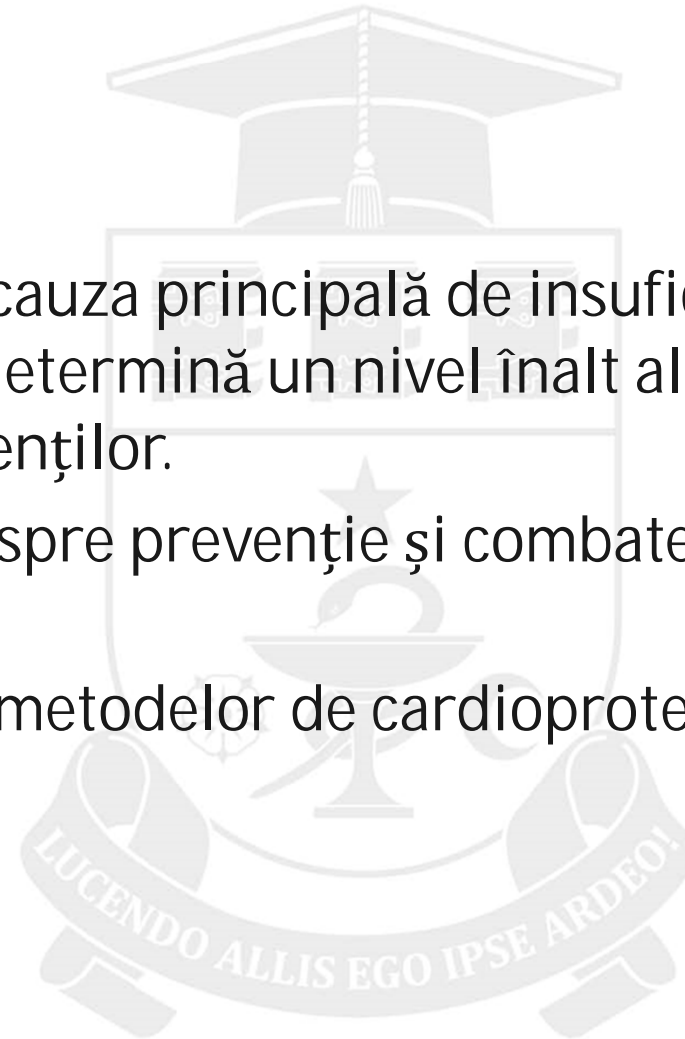
Autor: Breahnă Radu

Anul VI, grupa M1009



Actualitate

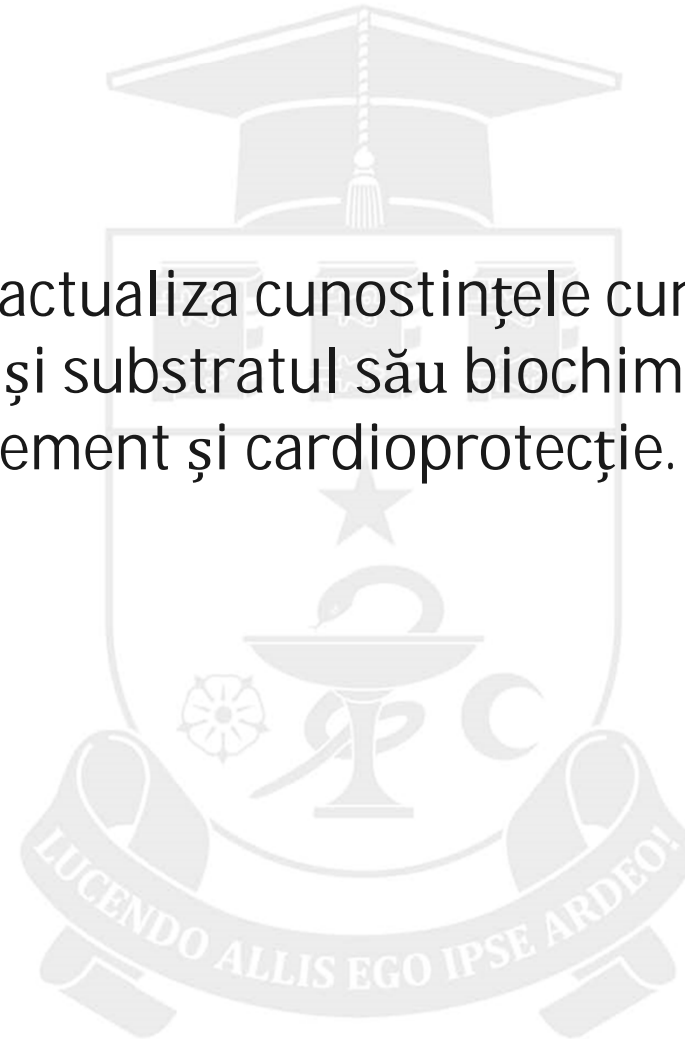
- Infarctul de miocard (MI) este cauza principală de insuficiență cardiacă în țările dezvoltate și determină un nivel înalt al mortalității și morbidității pacienților.
- Studiile recente sunt orientate spre prevenție și combaterea consecințelor unui MI.
- Accentul se face pe elaborarea metodelor de cardioprotecție în cazuri de stres metabolic.





Scopul

- Scopul acestui review este de a actualiza cunoștințele curente referitor la Infarctul de Miocard și substratul său biochimic prin prisma mecanismelor de management și cardioprotecție.





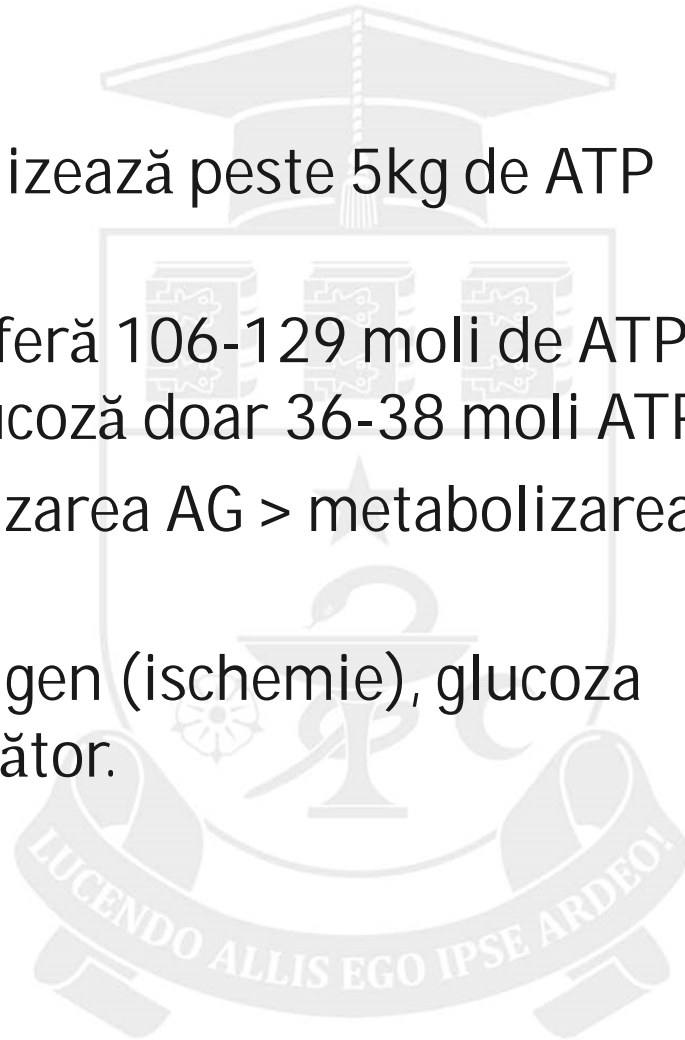
Obiective

- Prezentarea metabolismului fiziologic și patologic al cordului conform datelor recente
- Descrierea IMA și a urmărilor acestuia sub aspect biochimic cu accent pe compușii principali în realizarea sa
- Evidențierea punctelor de intervenție în căi metabolice vicioase și a substanțelor biologice active ce pot fi utilizate în scop de prevenție tratament și protecție



Metabolismul fiziologic al cordului

- În total inima sintetizează și utilizează peste 5kg de ATP zilnic
- Oxidarea unui mol de AG tipic oferă 106-129 moli de ATP pe când oxidarea unui mol de glucoză doar 36-38 moli ATP.
- Consumul de oxigen la metabolizarea AG > metabolizarea glucozei
- În condiții de insuficiență de oxigen (ischemie), glucoza devine un combustibil mai atrăgător.
- Flexibilitate metabolică





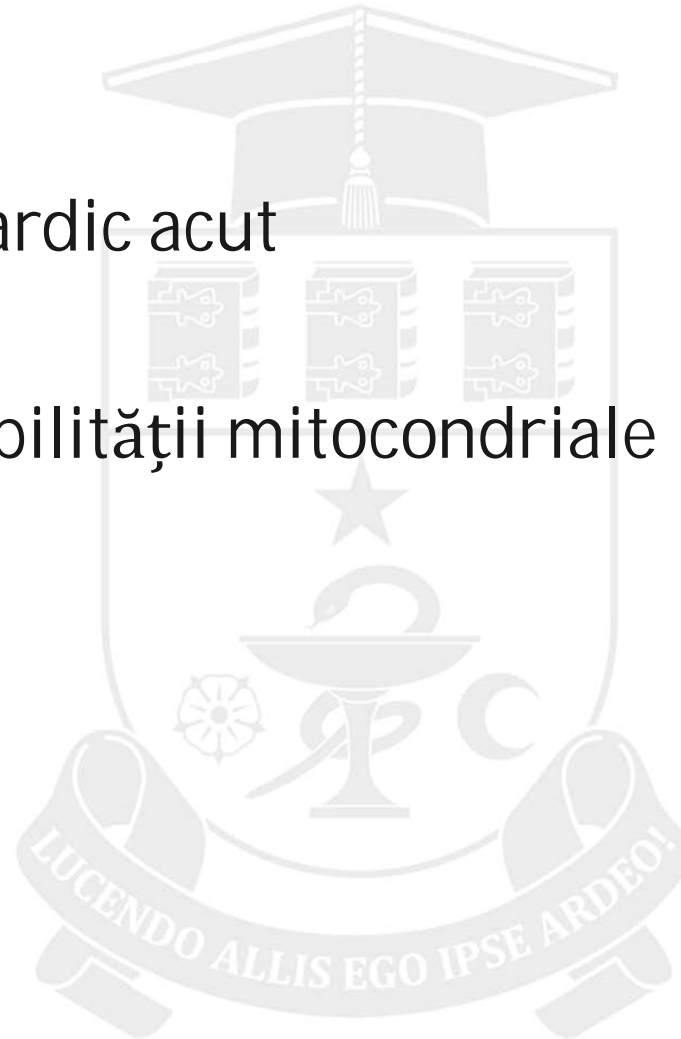
Metabolismul în Ischemie

- Celulele în stare de ischemie trec la un metabolism anaerob care e mult mai puțin eficient la producerea ATP și duce la acumularea de acid lactic.
- Scăderea nivelului de ATP acompaniat de acidoza intracelulară distruge homeostaza ionică și declanșează o creștere intracelulară necontrolată de ioni (inclusiv Ca^{2+}).
- Ischemia duce la crearea speciilor reactive de oxigen (ROS), care împreună cu pierderea controlului asupra Ca^{2+} , pot împiedica realizarea funcției mitocondriilor și membranei celulare rezultând moartea celulară.
- Timpul scurs pînă la reperfuzie în mod semnificativ afectează miocardul ce poate fi salvat, mărimea infarctului și mortalitatea. Aceasta este baza strategiilor de reperfuzie.



Subiectele abordate

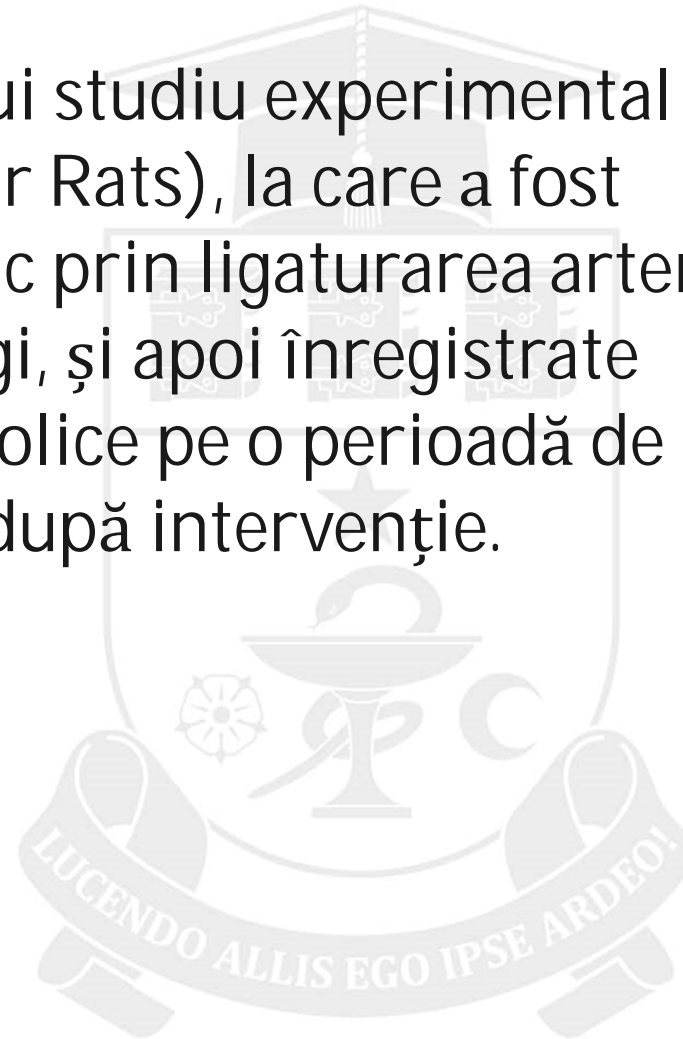
- Ciclul Krebs în infarct miocardic acut
- Porul de tranziție a permeabilității mitocondriale (MPTP)
- Specii reactive de oxigen
- Calciul în procesul ischemic





Ciclul Krebs în IMA

- Vor fi prezentate datele unui studiu experimental efectuat pe șobolani (Wistar Rats), la care a fost provocat infarctul miocardic prin ligaturarea arterei coronare descendente stîngi, și apoi înregistrate datele funcționale și metabolice pe o perioadă de timp de 1, 6, 22 săptămîni după intervenție.





Ciclul Krebs in MI: rezultate

- La 1 și 6 săptămîni după MI, nu există o corelație semnificativă între fracția de ejeție și activitatea PDH
- La 22 săptămîni utilizarea piruvatului pentru sinteza și metabolizarea acetil-CoA prin ciclul Krebs este redusă în cordul ce a fost supus infarctului într-un mod proporțional cu fracția de ejeție
- La 6 săptămîni este redusă sinteza și utilizarea citratului în CK, de asemenea s-a observat depleția glutamatului și malatului.

Astfel la 6 săptămîni de la MI, activitatea ciclului Krebs este redusă în timp ce activitatea PDH rămîne normală, posibil indicînd o decuplare a oxidării piruvatului de activitatea ciclului Krebs. La 22 săptămîni au fost observate micșorări semnificative ale activității PDH și a CK, proporționale cu scăderea funcției cardiace. Aceasta sugerează că schimbările în cerințele energetice ale miocardului asociate cu funcția cardiacă diminuată duc la alterări progresive în activitatea ciclului Krebs și a PDH.



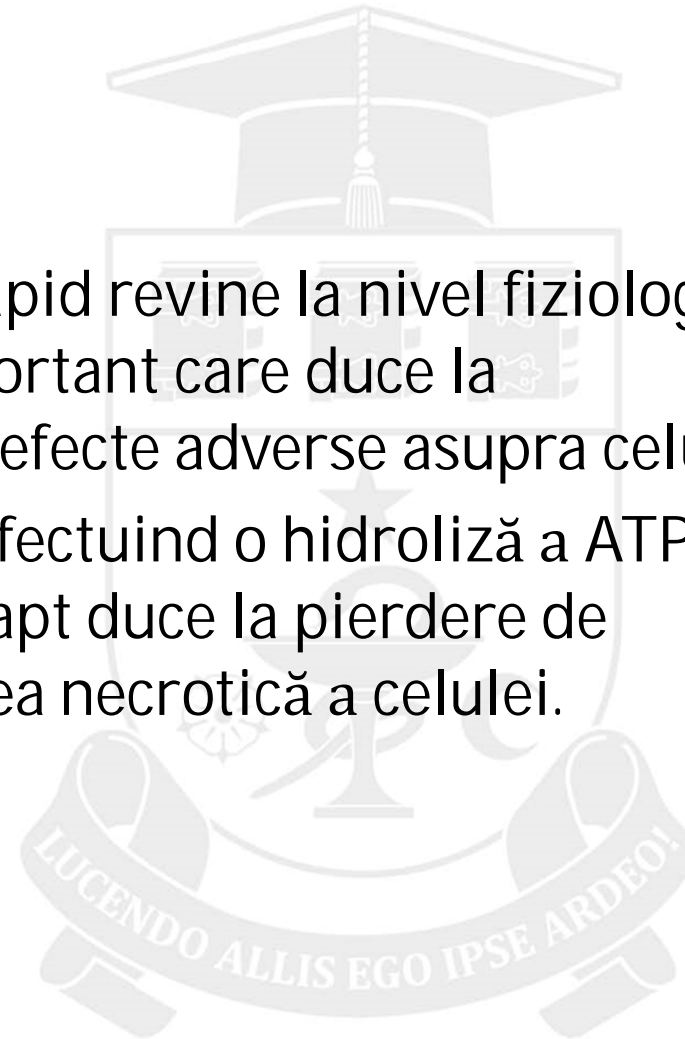
Porul de tranziție a permeabilității mitocondriale

- MPTP este un por neselectiv localizat pe membrana internă mitocondrială și în starea sa obișnuită este închis, păstrând potențialul membranar și gradientul pH necesar pentru sinteza oxidativă a ATP
- Factorii care facilitează deschiderea mPTP în IRI includ nivelul ridicat de calciu intracelular, gradientul pH, stresul oxidativ și depleția ATP intracelular
- Deschiderea mPTP este în detrimentul mitocondriei, fiind unul din mediatorii leziunilor prin ischemie și reperfuzie (IRI) declansând moartea celulară prin necroză sau apoptoză.



Porul de tranziție a permeabilității mitocondriale

- În timpul reperfuziei, pH-ul rapid revine la nivel fiziologic, aceasta pare a fi un factor important care duce la deschiderea mPTP, producând efecte adverse asupra celulei.
- Mitocondriile se decuplează efectuind o hidroliză a ATP în loc de sinteză. Netratat acest fapt duce la pierdere de homeostază ionică și la moartea necrotică a celulei.



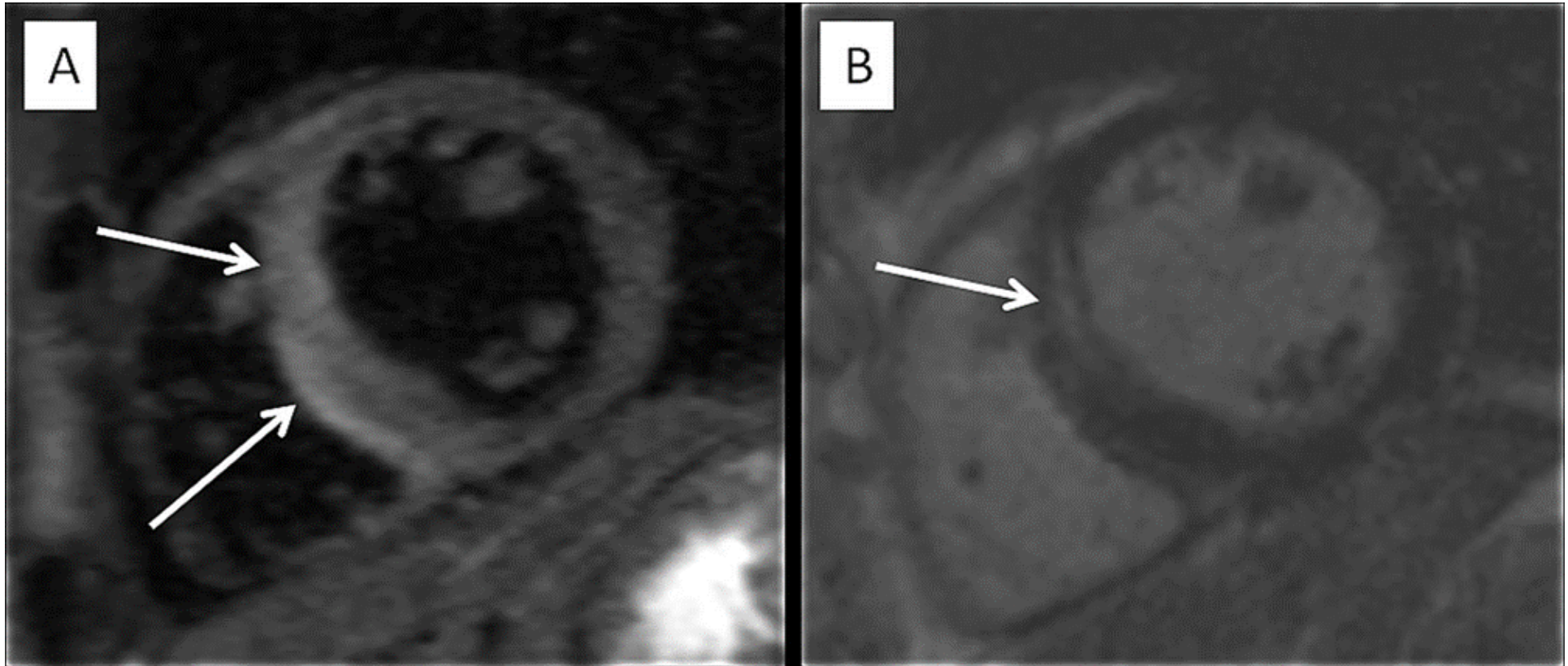


MPTP și cardioprotecție

- La iepuri cordul a fost protejat de IRI în mod direct la administrarea unui derivat de ciclosporină, care se leaga de ciclofilin-D (un component al mPTP)
- Interacțiunea directă cu mPTP a ciclosporinei modifică fragmentul sensibil la calciu al porului, astfel menținând o stare închisă în timpul ischemiei
- Studiile clinice inițiale a ciclosporinei la pacienții cu infarct miocardic acut cu reperfuzie prin PCI (intervenție coronariană percutană) sunt promițătoare, dimensiunile infarctului fiind reduse semnificativ (determinate prin biomarkerii cardiaci troponină I și creatin kinază). Un studiu clinic randomizat mai larg se desfășoară la moment



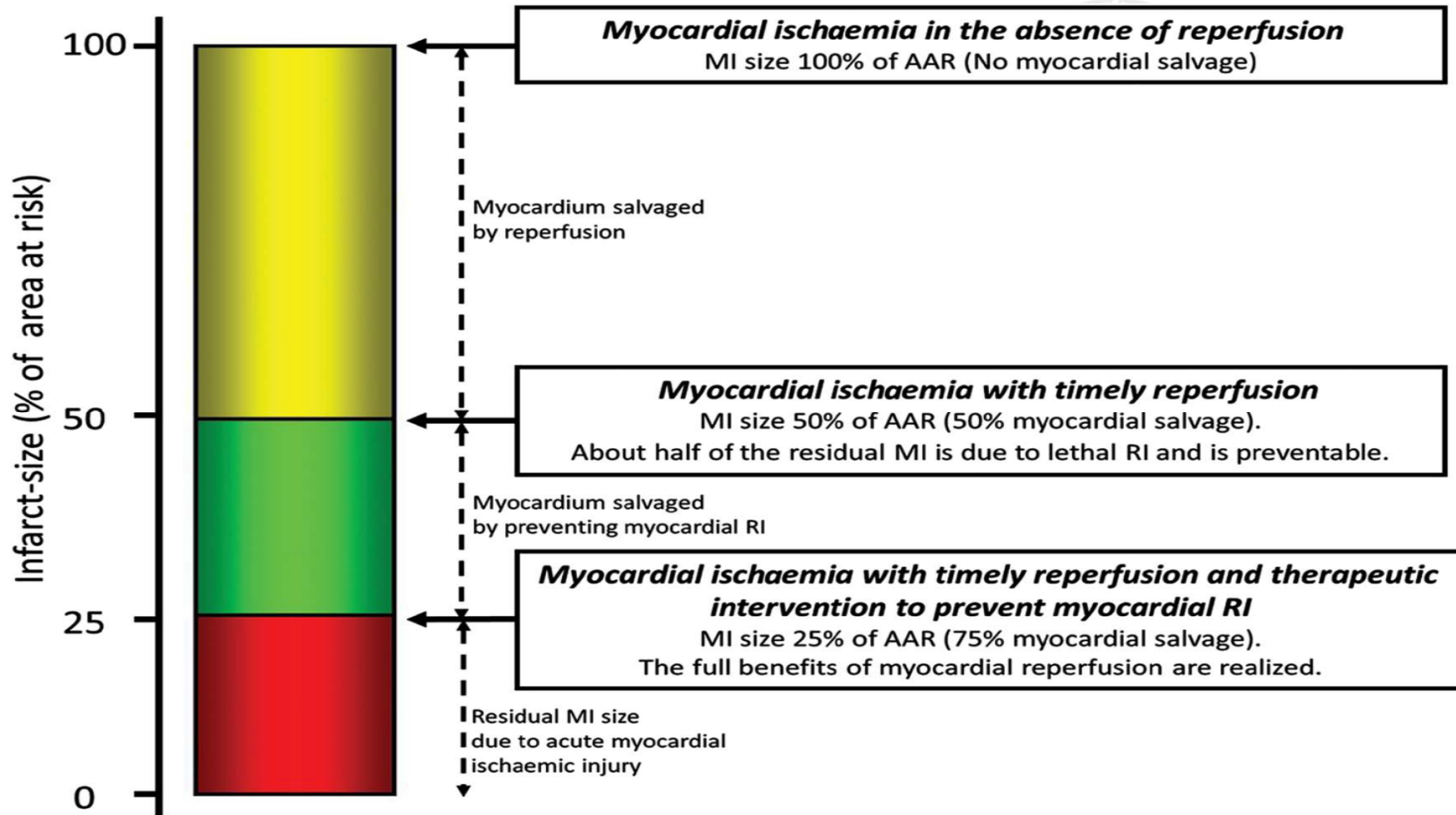
Specii reactive de oxigen (ROS)



(Sursa: E McAlindon, C Bucciarelli-Ducci, M S Suleiman, A Baumbach, Infarct size reduction in acute myocardial infarction; Heart 2015;101:155–160.)



Specii reactive de oxigen (ROS)

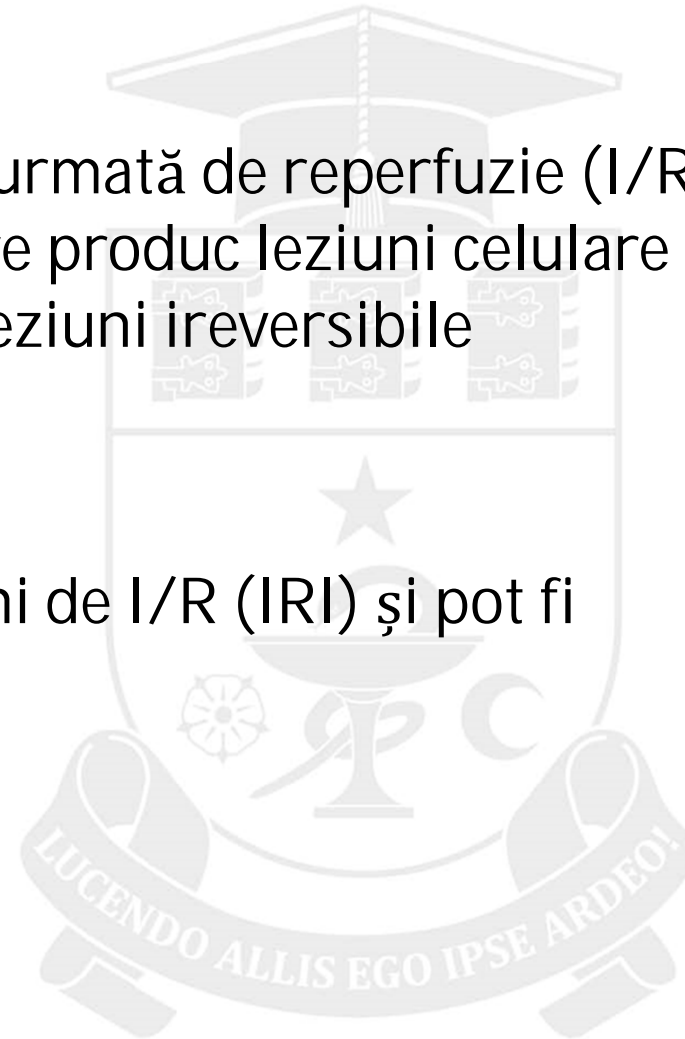


(Sursa: E McAlindon, C Bucciarelli-Ducci, M S Suleiman, A Baumbach, Infarct size reduction in acute myocardial infarction; Heart 2015;101:155-160.)



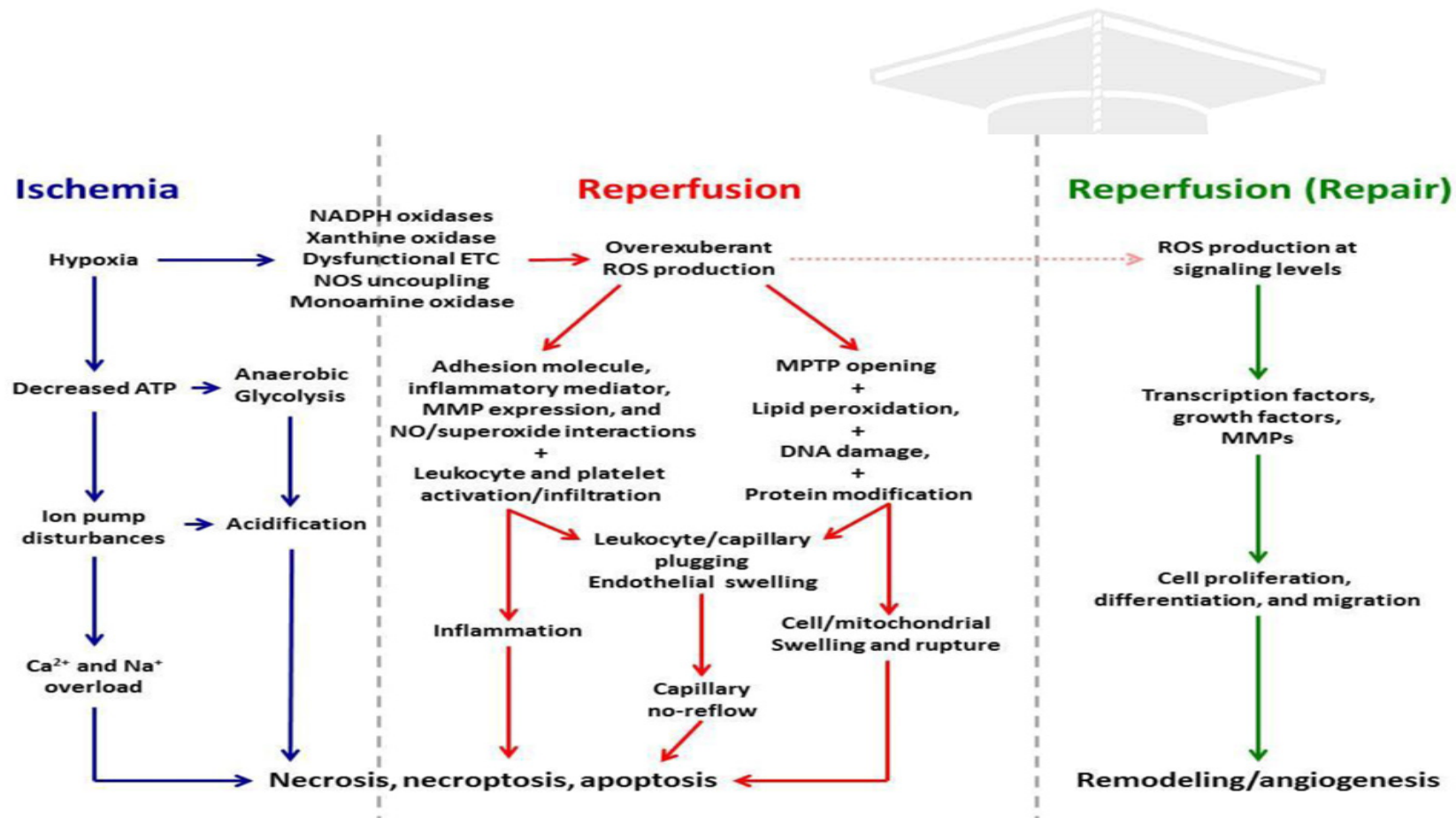
Specii reactive de oxigen (ROS)

- În țesuturile supuse ischemiei urmată de reperfuzie (I/R), apar mecanisme patologice care produc leziuni celulare reversibile ce pot progresa în leziuni ireversibile
- Aceste leziuni se numesc leziuni de I/R (IRI) și pot fi divizate în 3 faze.





Specii reactive de oxigen (ROS)

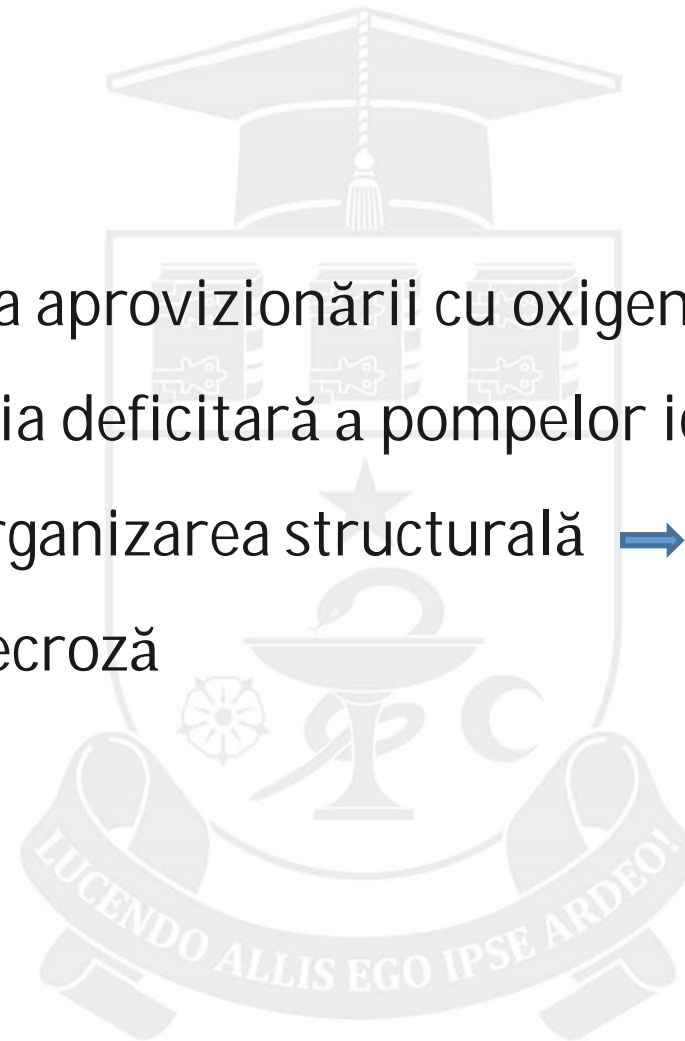


(Sursa: T. Kalogeris et al., Mitochondrial reactive oxygen species: A double edged sword in ischemia / reperfusion vs preconditioning / Redox Biology 2 (2014) 702-714)



I/R prima fază

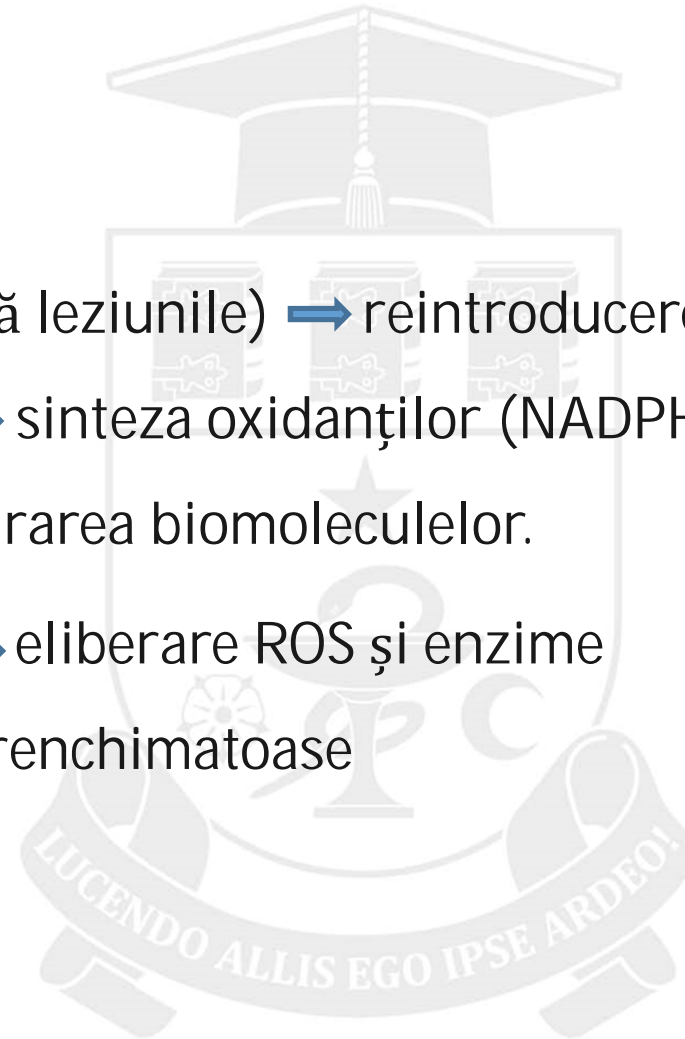
întreruperea circulației → sistarea aprovizionării cu oxigen →
întreruperea sintezei ATP → funcția deficitară a pompelor ionice →
supraîncarcarea cu calciu → dezorganizarea structurală →
moarte celulară prin apoptoză și necroză





I/R faza a doua-sinteza ROS

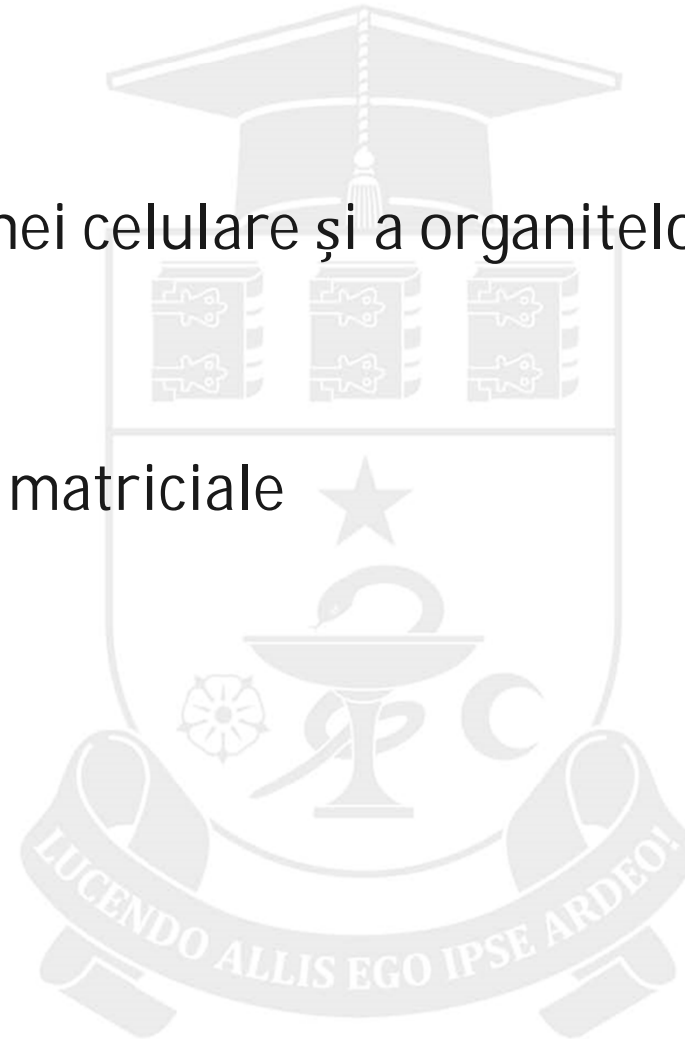
- Reperfuzia (paradoxal exacerbează leziunile) → reintroducerea oxigenului atomic spre țesuturi → sinteza oxidanților (NADPH oxidaza; xantin oxidaza) → denaturarea biomoleculelor.
- Trombocite și leucocite activate → eliberare ROS și enzime hidrolitice → leziunile celulare parenchimotoase





I/R faza a doua-mecanisme

- Peroxidarea lipidelor membranei celulare și a organitelor
- Oxidarea ADN
- Activarea metaloproteinazelor matriciale
- Liza osmotică a celulelor
- Deschiderea MPTP





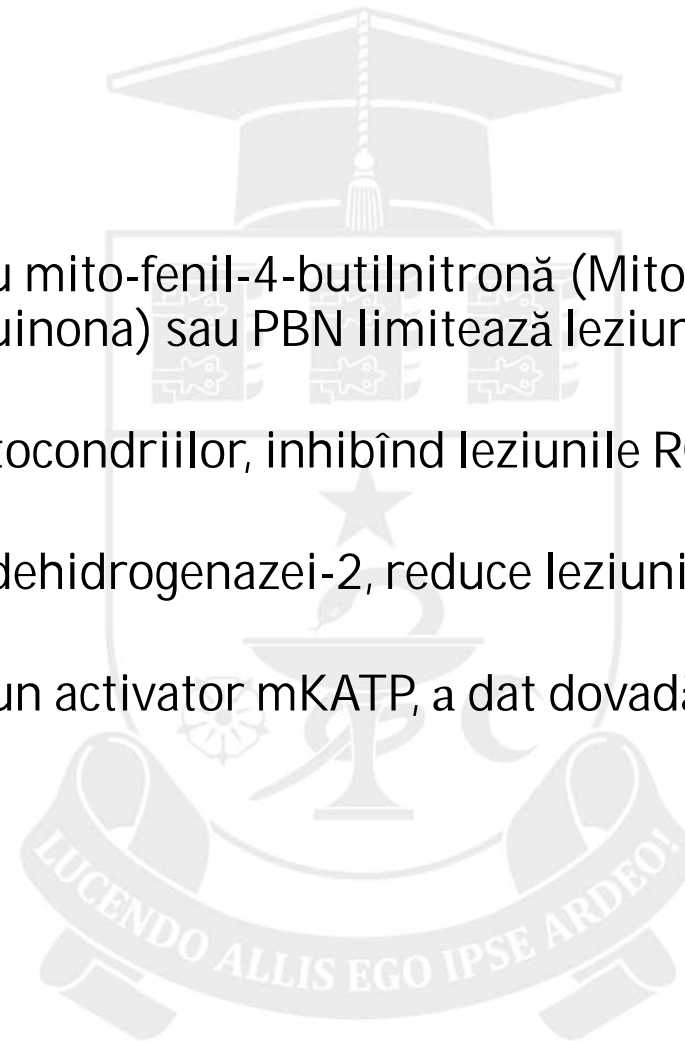
I/R faza a Treia-Regenerarea

- În fazele târzii ale reperfuziei ROS contribuie la reparație
- Sinteza ROS-dependentă a factorilor de creștere care promovează angiogeneza, proliferarea și diferențierea celulelor musculare netede
- Fibroza, remodelare tisulară și formarea țesutului cicatricial
- Crește expresia VEGF, un factor de creștere important în angiogeneză



I/R-Cardioprotecție

- Tratatamentul cu mitoquinonă (MitoQ) sau mito-fenil-4-butilnitronă (Mito-PBN), ce conține ca antioxidanți coenzima Q (quinona) sau PBN limitează leziunile și inflamația postischemică
- Mn-SOD mimeticii acționează asupra mitocondriilor, inhibând leziunile ROS-dependente și apoptoza.
- Alda1- o moleculă activatoare a aldehyd dehidrogenazei-2, reduce leziunile postischemice
- Efectuarea preconditionării cu diazoxid, un activator mKATP, a dat dovadă de efect protector la o I/R ulterioară





CALCIUL ÎN PROCESUL ISCHEMIC

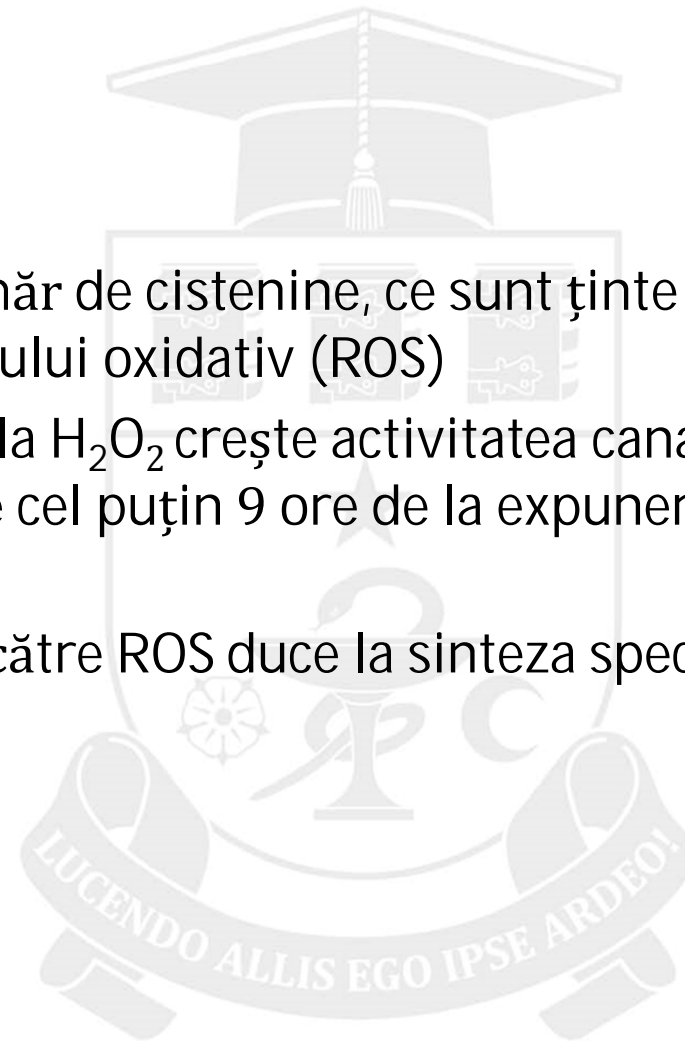
- Canalul de Ca^{2+} -tip L
- Protein kinaza II- Ca^{2+} -calmodulin dependentă (CaMKII)
- Ca^{2+} și CaMKII în I/R





Canalul de Ca^{2+} -tip L

- Canalul de Ca^{2+} -tip L conține un număr de cistenine, ce sunt ținte pentru modificare sub acțiunea stresului oxidativ (ROS)
- Expunerea acută a cardiomiocitelor la H_2O_2 crește activitatea canalului de Ca^{2+} -tip L, efectul persistă timp de cel puțin 9 ore de la expunere și este reversibil
- Activarea canalului de Ca^{2+} -tip L de către ROS duce la sinteza speciilor reactive de oxigen într-un cerc vicios





Administrarea țintită de peptide

- O metodă propusă pentru a întrerupe legătura între canalul de Ca^{2+} -tip L și mitocondrii este administrarea peptidului AID-TAT (AID-alpha interacting domain/ TAT- transactivator of transcription).
- Peptidul dat induce decuplarea canalului de la citoschelet
- Datele in vivo și ex-vivo sugerează, că o doză de $10 \mu\text{M}$ a AID-TAT este un remediu terapeutic eficient pentru a reduce leziunile I/R.
- 6 săptămîni post IM a fost observată atît o reducere a marimii infarctului, cît și prevenția hipertrofiei și alterării funcției ventriculare



Protein kinaza II-Ca²⁺-calmodulin dependentă (CaMKII)

CaMKII este o moleculă de semnalizare care reglează o serie diversă de proteine implicate nu numai în excitație/contractie, dar și în moartea celulară, activarea transcripțională a hipertrofiei, inflamație și aritmii

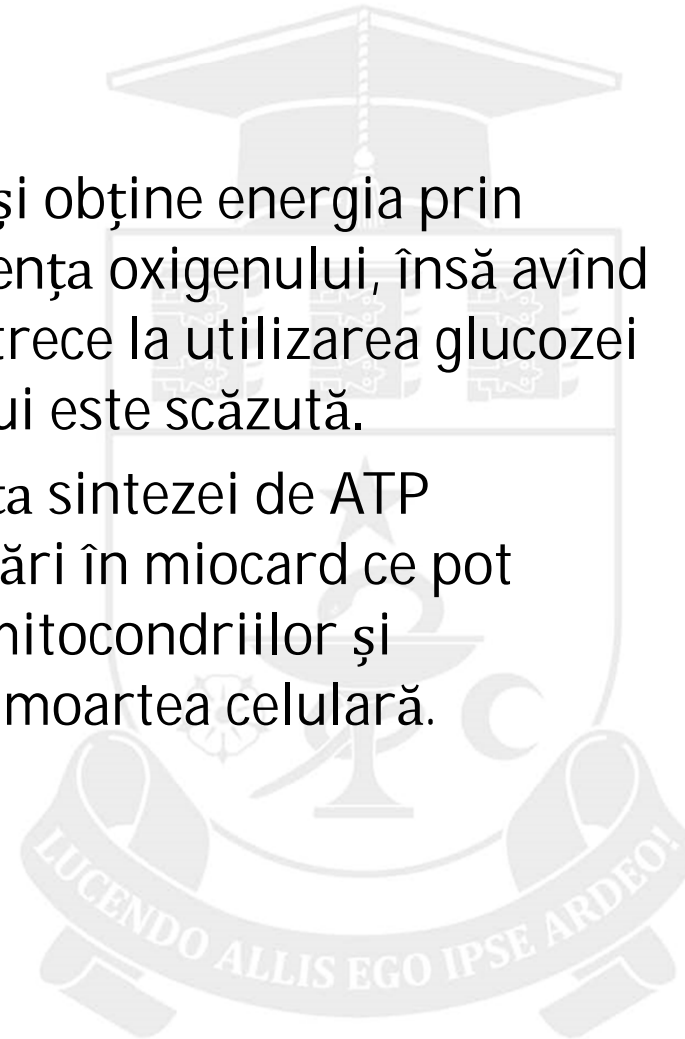
În cadrul I/R CaMKII are rol dublu:

- **Efectul benefic** se referă la recuperarea Ca²⁺intracelular și a funcției contractile ce are loc în timpul hibernării miocardului - o disfuncție postischemică reversibilă
- **Efectul negativ** al CaMKII se referă la geneza aritmiilor de reperfuzie care apar chiar și după o ischemie scurtă, și la necroză și apoptoză tipică în leziunile ireversibile din I/R.



Concluzii

- În condiții fiziologice cordul își obține energia prin oxidarea acizilor grași în prezența oxigenului, însă având flexibilitate metabolică poate trece la utilizarea glucozei când disponibilitatea oxigenului este scăzută.
- În caz de ischemie, insuficiența sintezei de ATP declanșează o serie de schimbări în miocard ce pot împiedica realizarea funcției mitocondriilor și membranei celulare rezultând moartea celulară.





Concluzii

- În urma IM putem observa modificări în activitatea unor enzime principale ale ciclului Krebs ce corelează cu activitatea cardiacă.
- Am determinat că deschiderea MPTP este un moment critic care are loc în timpul reperfuziei și anulează complet funcția mitocondrială.
- Ca urmare au loc formarea speciilor reactive de oxigen ce joacă posibil cel mai mare rol în realizarea leziunilor de reperfuzie în cadrul IM.
- Un număr semnificativ din ele sunt intermediate de concentrații mari ale calciului în interiorul celulelor afectate, lucru posibil din cauza acțiunii ROS asupra canalelor de calciu de tip L și a CaMKII.



Concluzii

Totodată în acest studiu am stabilit și unele metode de tratament și prevenție în mecanismele patologice descrise mai sus.

- Administrarea ciclosporinei este eficientă pentru blocarea canalului MPTP.
- În cazul ROS unii antioxidanți (Mn-SOD mimeticii, Alda1) reduc leziunile de I/R.
- Administrarea țintită de peptide precum AID-TAT restabilește un control asupra activității canalelor de calciu de tip L.



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Mulțumesc pentru atenție