

2010 Octubre, 2(1): 1-2

## LIBERACIÓN TRANSITORIA DE $Ca^{2+}$ DEL RETÍCULO SARCOPLASMÁTICO AL INICIO DE LA REPERFUSIÓN

Autores: Valverde CA, Kornyejev D, Ferreiro M, Escobar AL, Mattiazzi A

Lugar de Trabajo Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Cs. Médicas, UNLP.

e-mail de contacto (IMPORTANTE): valverdeca@med.unlp.edu.ar

### Introducción

La reperfusión luego de la isquemia produce una alteración mecánica y eléctrica de la función ventricular. La agresión isquémica puede conducir a una injuria reversible (atontamiento) o irreversible (infarto). En general, se cree que los dos principales disparadores del atontamiento miocárdico son la sobrecarga de  $Ca^{2+}$  citosólico y la generación de especies reactivas del oxígeno. Ambos fenómenos ocurren al inicio o en los primeros segundos de la reperfusión. EL ciclado anormal del  $Ca^{2+}$  intracelular tiene un rol central en la disfunción cardíaca y en las arritmias ventriculares, particularmente durante una isquemia transitoria seguida por reperfusión. Muchos trabajos describen un aumento en el  $Ca^{2+}$  citosólico durante la isquemia. Sin embargo, aún no se ha provisto una descripción detallada de la cinética del  $Ca^{2+}$  intracelular, necesaria para el completo entendimiento del rol del  $Ca^{2+}$  en el daño por isquemia/reperfusión en el corazón intacto. Al inicio de la reperfusión, se cree que la sobrecarga de  $Ca^{2+}$  se ve exacerbada por el influjo no controlado desde el espacio extracelular. En un trabajo previo, en el cual estudiamos el curso en el tiempo del  $Ca^{2+}$  intracelular durante la reperfusión, se observó repetidamente un episodio inmediatamente después de la reperfusión. Este evento fue un aumento transitorio pequeño pero consistente del  $Ca^{2+}$  diastólico, que luego disminuyó hacia los valores preisquémicos. Esta elevación del  $Ca^{2+}$  diastólico ocurrió junto con una amplitud muy disminuida del transitorio del  $Ca^{2+}$ . A pesar que el aumento en el  $Ca^{2+}$  es breve, puede tener consecuencias funcionales muy importantes dado que, en este momento, el  $Ca^{2+}$  intracelular alcanza los valores más altos durante la reperfusión. Sin embargo, sus mecanismos y relevancia fisiológica han no han sido exploradas con profundidad. Resulta interesante que el epicardio, que es la capa muscular más externa del ventrículo cardíaco, se encuentra muy implicado en la génesis de muchas arritmias ventriculares tales como el síndrome de Brugada y el síndrome de QT corto. La duración del PA (en particular de la fase 2) tiene una gran dependencia de la dinámica del  $Ca^{2+}$  intracelular. Por consiguiente, la liberación de  $Ca^{2+}$  del RS no sólo es un evento principal en la contracción cardíaca sino también podría ser un regulador de las propiedades eléctricas del PA epicárdico. Interesantemente, hasta el momento no ha sido explorada una posible participación de la liberación de  $Ca^{2+}$  del retículo sarcoplasmático (RS) en la génesis de la sobrecarga de  $Ca^{2+}$  al inicio de la reperfusión no ha sido evaluado mecanísticamente en corazones intactos.

### Objetivos

La hipótesis de este trabajo es que el aumento transitorio del  $Ca^{2+}$  diastólico al inicio de la reperfusión es debido a una liberación de  $Ca^{2+}$  del RS. La depleción de  $Ca^{2+}$  del RS producida por esta liberación de  $Ca^{2+}$  podría disminuir la amplitud de los siguientes transitorios de  $Ca^{2+}$  y provocar un acortamiento del potencial de acción (PA), una condición que favorecería la aparición de arritmias.

### Materiales y métodos

Para estudiar el origen de este aumento de  $Ca^{2+}$ , se utilizó microscopía de fluorescencia de campo local pulsado en corazones intactos de ratones perfundidos tipo Langendorff. Para evaluar el  $Ca^{2+}$  citosólico,  $Ca^{2+}$  del retículo sarcoplasmático (RS) y potenciales de acción (PA) transmembrana se cargó los corazones con diferentes indicadores fluorescentes (Rhod-2, Mag-fluo-4 y Di-8-ANEPPS, respectivamente). Luego de la estabilización a 37°C, los corazones se sometieron a 12 minutos de isquemia global seguida de reperfusión.

### Resultados

La isquemia provocó un aumentó en el  $Ca^{2+}$  diastólico y sistólico, junto con una disminución en la amplitud y una depresión en la cinética de aumento y disminución del transitorio de

2010 Octubre, 2(1): 1-2

$\text{Ca}^{2+}$ . La reperfusión produjo un aumento transitorio en el  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico evaluado con Rhod-2, que se asoció temporalmente con una disminución en el contenido de  $\text{Ca}^{2+}$  del RS medido con Mag-fluo-4, con un comportamiento de imagen especular entre ambos registros. Por medio de la utilización de pulsos de cafeína (20mM) aplicados con la perfusión, tanto en corazones cargados con Rhod-2, así como Mag-fluo-4 (datos no mostrados), se confirmó que el contenido de  $\text{Ca}^{2+}$  del RS disminuye rápidamente al inicio de la reperfusión. La disminución del  $\text{Ca}^{2+}$  del RS se asoció con una disminución en la amplitud del transitorio de  $\text{Ca}^{2+}$  y con un acortamiento de la duración del PA principalmente por una disminución en la fase 2 del PA.

### **Conclusiones**

Al inicio de la reperfusión, se produce una rápida liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  del RS que contribuye al aumento breve del  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico durante los primeros instantes de la reperfusión. Adicionalmente, esta depleción de  $\text{Ca}^{2+}$  del RS está asociada a la disminución de la amplitud del transitorio de  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico y contribuiría al acortamiento y triangulación del PA durante la reperfusión temprana, generando un ambiente propicio para la generación de arritmias por reperfusión.