

2016 Mayo, 6(2): 1-1

## **DESARROLLO DE HIPERTROFIA CARDIACA INDUCIDA POR LA INHIBICIÓN ESPECÍFICA DEL COTRANSPORTADOR $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ ELECTROGÉNICO CARDIACO**

*Di Mattia, RA, Ciancio, MC, Aiello, EA, Orlowski, A*

*Centro de Investigaciones Cardiovasculares. UNLP- CONICET*

El cotransportador  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  cardíaco (NBC) es uno de los principales mecanismos alcalinizantes en los miocitos cardíacos. En el corazón se describieron dos isoformas del NBC; una electrogénica, NBCe1 (2  $\text{HCO}_3^-$ : 1  $\text{Na}^+$ ) y otra electroneutra, NBCn1 (1  $\text{HCO}_3^-$ : 1  $\text{Na}^+$ ). Aunque en cada ciclo ambas isoformas incorporan  $\text{Na}^+$  al interior celular, el NBCe1 lo hace de un modo más eficiente ya que contribuye con la mitad del  $\text{Na}^+$  por cada  $\text{HCO}_3^-$ . El incremento del  $\text{Na}^+$  aumenta el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular conduciendo a la hipertrofia cardíaca (HC). Hemos demostrado una disminución de la actividad del NBCe1 y un incremento del NBCn1 en modelos de HC. Debido a la inexistencia de inhibidores farmacológicos específicos no se ha determinado aún la relación causa/consecuencia. Se desarrolló un ARN de interferencia (shNBCe1) en un vector lentiviral para estudiar el efecto de la inhibición del NBCe1 en la HC. Mediante western-blots se demostró la disminución de la expresión del NBCe1 en células transducidas (cont:  $100 \pm 5$ , n=4 vs shNBCe1:  $15 \pm 2$ , n=4,  $P < 0.05$ ). Con la técnica de inmunofluorescencia se determinó en cultivos de miocitos neonatales transducidos con el shNBCe1 una disminución significativa de la expresión del NBCe1. Además se obtuvo aumento significativo del tamaño celular (cont:  $14330 \pm 350$ , n=68 vs shNBCe1:  $18570,61 \pm 611^*$ , n=66,  $P < 0.05$ ). El lentivirus se inyectó en la pared antero-lateral del ventrículo izquierdo de rata. Luego de 30 días, se obtuvo mediante ecocardiografía el índice de masa ventricular izquierda, evidenciando un incremento en las ratas inyectadas con el shNBCe1 (shNBCe1:  $1.85 \pm 0.07$ , n=2 vs cont:  $1.57 \pm 0.03$ , n=2). Se aislaron los miocitos y se cargaron con el indicador de pH BCECF. Las células se despolarizaron con alto  $\text{K}^+$  para estudiar la actividad del NBCe1. Las células transducidas con el shNBCe1 mostraron una disminución de la actividad del NBCe1. Estos resultados indican una posible causa del desarrollo de hipertrofia cardíaca por una disminución de la actividad del NBCe1.