

2012 Noviembre, 3(2): 1-1

La asociación funcional de la adenilato ciclasa soluble (sAC) y el cotransportador sodio/bicarbonato (NBC) conforma una simbiosis reguladora de la contractilidad basal cardíaca.

María C. Ciancio, Alejandro Orlowski, Julia Lembo, Ernesto A. Aiello.

Lugar de Trabajo: Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Cátedra de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP-CONICET

E-mail de contacto: carocian@hotmail.com

Desarrollo

La adenilato ciclasa (AC) es la molécula efectora de uno de los sistemas más importantes de señalización intracelular, ya que el producto de esta enzima, el AMP cíclico (cAMP), modula el crecimiento, la diferenciación y el metabolismo celular de los diferentes organismos, desde bacterias hasta mamíferos. La AC mejor estudiada es la que se encuentra en la membrana plasmática (mAC), que está acoplada mediante la proteína Gs a diversos receptores de mensajeros extracelulares. La activación de estos receptores en el miocito cardíaco conduce a la activación de la proteína quinasa A (PKA) por cAMP, que entre otros efectos, induce un aumento de la contractilidad. En los últimos años se ha identificado una fuente adicional de cAMP, la AC soluble (sAC), cuya actividad es regulada por el anión bicarbonato (HCO_3^-). La función de sAC en el miocardio es desconocida. En nuestro laboratorio investigamos desde hace varios años el rol del cotransportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ (NBC) en el corazón, mecanismo que promueve el co-influjo de estos iones al miocito, constituyendo la principal fuente de HCO_3^- intracelular. El objetivo de este trabajo fue el estudio de la posible relación entre la actividad del NBC y la sAC y su potencial impacto en la contractilidad miocárdica. Se utilizaron miocitos ventriculares de rata en los que se midió acortamiento celular con un detector de bordes. El bloqueante del NBC S0859 (10 μM) produjo un efecto inotrópico negativo en presencia de HCO_3^- extracelular (Control: 19.1 ± 3.2 % vs. S0859: 14.6 ± 2.6 %; $n=9$, $p<0.05$) que no se observó en ausencia del buffer fisiológico (buffer HEPES: Control: 21.8 ± 2.9 % vs. S0859: 21.3 ± 2.9 %; $n=7$). Este efecto inotrópico negativo fue cancelado por el inhibidor selectivo de la sAC KH7 (1 μM ; KH7: 11.3 ± 0.9 % vs. KH7+S0859: 11.1 ± 0.9 %, $n=5$). KH7 *per se* produjo una disminución de la contractilidad solo en presencia de HCO_3^- (HCO_3^- : Control: 15.7 ± 0.7 % vs. KH7: 11.3 ± 0.9 %, $n=5$, $p<0.05$; HEPES: Control: 14.3 ± 0.6 % vs. KH7: 14.2 ± 0.6 %, $n=4$). En experimentos paralelos se midió simultáneamente el acortamiento sarcomérico y las variaciones del calcio intracelular mediante epifluorescencia. En estos experimentos, el efecto inotrópico negativo del S0859 se asoció a una disminución del transitorio de calcio intracelular, que disminuyó 18.5 ± 2.6 %, $n=5$, $p<0.05$. En conjunto estos resultados sugieren por primera vez que la sAC juega un rol preponderante en el mantenimiento de la contractilidad basal cardíaca y que depende para su actividad del influjo de HCO_3^- generado por el NBC.