

2012 Noviembre, 3(2): 1-1

LAS ISOFORMAS DEL COTRANSPORTADOR $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ CARDÍACO EN RATAS ESPONTÁNEAMENTE HIPERTENSAS (SHR) Y SU POSIBLE IMPLICANCIA EN LA HIPERTROFIA CARDÍACA.

Autores De Giusti VC, Orlowski A, Ciancio MC, Aiello EA

Lugar de Trabajo: Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Ciencias Médicas UNLP

E-mail de contacto: vdegiusti@med.unlp.edu.ar

Desarrollo

En el corazón existen 2 isoformas del cotransportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ (NBC), una electroneutra ($1\text{Na}^+/1\text{HCO}_3^-$; NBC3) y otra electrogénica ($1\text{Na}^+/2\text{HCO}_3^-$; NBC1). Ambas regulan el pH intracelular (pH_i) y el Na^+ ; adicionalmente el NBC1 genera una corriente aniónica repolarizante que modula la duración del potencial de acción cardíaco (DPAC). Hemos recientemente demostrado que la Angiotensina II (Ang II) activa al NBC3 e inhibe al NBC1.

En el presente trabajo se estudió la actividad y la expresión del NBC1 y NBC3 en ratas Wistar, SHR y SHR tratadas durante un mes con losartan (Los, 40mg/kg/día). La actividad del NBC1 se midió mediante una despolarización por alto potasio. La velocidad inicial (V_i , u de pH/min) de la alcalinización fue menor en las ratas SHR que en las Wistar, mientras que se normalizó tras el tratamiento con Los (Wistar: $0.081 \pm 0.009^*$, n=22; SHR: 0.054 ± 0.007 , n=23; Los: $0.079 \pm 0.01^*$, n=24; $p < 0.05$ vs SHR). La actividad total del NBC (NBC1+NBC3) se estudió mediante pulsos de amonio para inducir acidosis intracelular. Se calculó el flujo de H^+ (J_H , mM/min) a pH_i 6.8, en presencia y ausencia de anticuerpos inhibitorios (α -L3) contra el NBC1. La inhibición del NBC1 en las ratas Wistar produjo una disminución del J_H del 50%, mientras que sólo redujo un 14% en las ratas SHR. Efecto que fue revertido con Los (43%). Estos resultados indican una disminución de la actividad del NBC1 y un aumento de la actividad del NBC3 en los corazones hipertróficos. Se estudió mediante W-B la expresión de ambas isoformas en lisados de corazones. Se halló un aumento significativo de la expresión del NBC3 en las ratas SHR con respecto a las Wistar que disminuyó con el tratamiento con Los (SHR: $172 \pm 13^*$, n=5; Wistar: 100.3 ± 8 , n=11; Los: 74 ± 4 , n=4; $p < 0.05$ vs Wistar y Los), en concordancia con los datos funcionales. Sorpresivamente, la expresión del NBC1 también se encontró aumentada en las ratas SHR y disminuyó tras el tratamiento con Los (SHR: $145 \pm 8^*$, n=10; Wistar: 98.4 ± 3.6 , n=10; Los: 116 ± 9 , n=6; $p < 0.05$ vs Wistar y Los). Mediante la biotilización de proteínas de superficie celular se demostró un significativo deterioro en el tráfico hacia la membrana del NBC1, explicando su disfunción (internalización SHR: $74 \pm 8\%$, n=4, Wistar: $45 \pm 3\%^*$, n=3; Los: $51 \pm 1.5\%^*$, n=4; $p < 0.05$ vs SHR), que fue revertido mediante el tratamiento con Los. Dada la sensibilidad de las ratas SHR al Los, se podría sugerir que la Ang II es la responsable del reordenamiento en la expresión de las isoformas del NBC. Nuestros resultados podrían servir como base para explicar al menos en parte, el aumento en la DPAC y la sobrecarga de Na^+ características de las ratas SHR.