

2016 Septiembre, 6(4): 1-1

LA INHIBICIÓN DE LA ISOFORMA 1 DEL CO-TRANSPORTE $\text{Na}^+/\text{CO}_3\text{H}^-$ ELECTROGÉNICO (NBCE1) EN LA REPERFUSIÓN DISMINUYE EL TAMAÑO DEL INFARTO Y MEJORA EL ESTADO MITOCONDRIAL

Cioccoi Pardo A; González Arbeláez LF; Aiello EA; Mosca SM.

Centro de Investigaciones Cardiovasculares Dr. Horacio Cingolani, CCT-CONICET, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata. La Plata, Avenida 60 y 122, 2do piso. alecciocci@com.ar

Introducción

Durante la isquemia-reperfusión ocurre una caída del pH intracelular que provoca la activación de mecanismos alcalinizantes entre los que se encuentra el co-transportador $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$ (NBC). La activación de dichos transportadores lleva al aumento del Na^+ intracelular y secundariamente a la sobrecarga de Ca^{2+} .

Objetivo

Examinar la participación de la isoforma 1 del co-transportador NBC electrogénico (NBCe1) en el daño producido en la IR, evaluando el estado mitocondrial y las vías de señalización intracelular involucradas.

Materiales y métodos

Corazones aislados de rata Wistar macho de 4-5 meses de edad fueron perfundidos por la técnica de Langendorff. Luego de 20 minutos de estabilización, fueron asignados a los siguientes grupos experimentales: 1) Control (C): 90 min de perfusión; 2) Control isquémico: 30 min de isquemia global y 60 min de perfusión; 3) AL3: un anticuerpo contra el dominio extracelular 3 del NBCe1 fue administrado durante los 10 min iniciales de la perfusión. El tamaño del infarto (TI) fue medido por medio de la tinción con sales de tetrazolio. La presión desarrollada (PDVI) y la presión diastólica final (PDFVI) del ventrículo izquierdo fueron utilizadas para evaluar la función sistólica y diastólica, respectivamente. El estado mitocondrial fue determinado midiendo la respuesta al Ca^{2+} del poro de permeabilidad transitoria de la mitocondria (PPTM) (a través de la dispersión de la luz, DL), la capacidad de retención de Ca^{2+} (CRC, por el método de Calcium Green) y el potencial de membrana (ΔYm , por el método de Rodamina) en mitocondrias aisladas de los distintos grupos experimentales. También se midió la expresión de las formas fosforiladas de p38MAPK, ERK $\frac{1}{2}$, Akt y PKC.

Resultados

AL3 disminuyó el TI ($11 \pm 2\%$ vs $31 \pm 2\%$) y mejoró la recuperación postisquémica de la función miocárdica (PDVI: $65 \pm 3\%$ vs $18 \pm 5\%$; PDFVI: 22 ± 3 vs 52 ± 7 mmHg al final de la perfusión). El agregado de $200 \mu\text{M}$ de Ca^{2+} produjo una DL de 1.43 ± 0.10 u.a. en el grupo C, disminuyó a 0.27 ± 0.08 u.a. en CI y se recuperó hasta 1.27 ± 0.14 u.a. en el tratado con AL3. La CRC fue de 473 ± 9 en el grupo C, disminuyó en el grupo CI (5 ± 1) y se recuperó con AL3 llegando al valor de 466 ± 47 nmol/mg proteína. En CI se observó una despolarización que fue prevenida por el tratamiento con AL3 (-148 ± 4 mV vs -95 ± 6 mV, siendo de -145 ± 9 mV en el grupo C. La expresión de todas las quinasas mencionadas disminuyó en el grupo CI (entre 30 y 40 %) y aumentó en el grupo tratado alcanzando valores mayores al 100 %.

Conclusiones

Estos datos muestran que el bloqueo del dominio extracelular 3 del NBCe1 atenúa la muerte celular y aumenta la recuperación de la función miocárdica postisquémica. Estas acciones van acompañadas de mejora del estado mitocondrial a través de vías que involucran a las quinasas p38MAPK, ERK $\frac{1}{2}$, Akt y PKC.

Palabras Claves: Isquemia-reperfusión, NBCe1, Mitocondria