

2015 Diciembre, 5(3): 1-1

## **OXIDACIONES DEL RECEPTOR DE RIANODINA EN EL MODELO DE CORAZÓN ATONTADO**

Roman B., Schinella, G., Becerra R., Said M., Mundiña-Weilenmann C.

*Cátedra de Fisiología y Física Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP. Centro de Investigaciones Cardiovasculares, CCT-CONICET La Plata. barbarasoledadroman@gmail.com*

### **Introducción y Objetivo**

Cuando el corazón es sometido a un período breve de isquemia seguido de reperfusión, ocurre una sobrecarga de Ca<sup>2+</sup> y un aumento en las especies reactivas del oxígeno (ROS) y del nitrógeno (RNS) que conducen a daños que van desde una disminución transitoria de la contractilidad (atontamiento) hasta la aparición de arritmias o la muerte celular. Nosotros demostramos que en el atontamiento aumentan la fosforilación y las oxidaciones reversibles (S-nitrosilación y S-glutationilación) del receptor de rianodina (RyR2). Mientras que el aumento de la fosforilación del RyR2 incrementó la pérdida de Ca<sup>2+</sup> del retículo sarcoplasmático con la consecuente generación de arritmias, los efectos de las oxidaciones reversibles fueron contradictorios. La inhibición de manera selectiva de la S-glutationilación o de la S-nitrosilación del RyR2, se asoció a un mayor número de arritmias y deterioro contráctil. Sin embargo, la abolición simultánea de ambas modificaciones redox con un antioxidante no selectivo, disminuyó el número de arritmias sin cambio contráctil. Nuestro objetivo fue estudiar si un distinto microambiente redox podría explicar esta controversia.

### **Materiales y métodos**

Corazones de ratas Wistar, perfundidos según la técnica de Langendorff, se sometieron a 20min de isquemia seguidos de reperfusión por 30min (IR). Se midieron parámetros contráctiles a través de un balón colocado en el ventrículo izquierdo conectado a un transductor de presión y potenciales de acción monofásicos epicárdicos. Los experimentos se realizaron en presencia y ausencia del inhibidor de la NADPH oxidasa (Apocinina, Apo, 10mM), de la óxido nítrico sintetasa (L-Name, 100mM) y de un atrapador de radicales libres (MPG, 2 mM). Finalizado el experimento, los ventrículos se congelaron a -80° para su análisis bioquímico.

### **Resultados y Conclusiones**

El estado redox se evaluó a través del contenido de glutatión reducido (GSH, expresado como microg/g), principal defensa antioxidante celular. Los corazones sometidos a IR mostraron una disminución significativa de GSH respecto corazones sin IR (Ctrl) (IR=31,4±1,5 n=5 vs. Ctrl=44,4±2,0 n=4), confirmando que la IR produce un aumento del estrés oxidativo. El tratamiento con Apo y L-Name no modificó el contenido de GSH respecto a IR (IR<sub>Apo</sub>=32,8±0,9 n=3, IR<sub>L-Name</sub>=25,8±2,4 n=3), mientras que el MPG llevó el nivel de GSH a la situación Ctrl (IR<sub>MPG</sub>=46,0±4,9 n=6). Los resultados muestran que la remoción de las oxidaciones reversibles en un entorno reducido (MPG) es beneficiosa, mientras que su eliminación en un entorno pro-oxidante es deletérea (Apo y L-Name). Podemos concluir que las oxidaciones reversibles, S-glutationilación y S-nitrosilación, surgen en la IR como un mecanismo que protege en un entorno oxidante de cambios irreversibles que conducen a la disfunción contráctil y arritmogénesis.

### **Palabras claves**

Receptor de rianodina tipo 2  
Isquemia-Reperfusión  
Cambios Redox