

2017 Octubre, 7(1): 1-1

MODIFICACIONES CARDIOVASCULARES EN RATAS OVARIECTOMIZADAS: EL ROL DEL INTERCAMBIADOR SODIO/HIDRÓGENO (NHE) Y EL COTRANSPORTADOR SODIO/BICARBONATO (NBC)

Ibañez A., Espejo MS., González Arbeláez LF., Mosca S., Zavala M, Villa-Abrille, C., Aiello EA., De Giusti VC

Centro de Investigaciones Cardiovasculares - Dr. Horacio E. Cingolani. CONICET-UNLP.
alejandroib@ciclaplata.org.ar

Introducción

Es conocido que las mujeres durante la etapa post-menopáusica están expuestas a un mayor riesgo cardiovascular (CV). Si bien lo más aceptado es que la pérdida de la protección hormonal dada por los estrógenos durante la etapa fértil sea la causa principal del mayor riesgo, los cambios precisos que ocurren a nivel intracelular son hasta el momento desconocidos. El intercambiador sodio/protón (NHE) y el cotransportador sodio/bicarbonato (NBC) son los principales mecanismos alcalinizantes de la célula, regulando tanto el pH intracelular (pHi) como las concentraciones intracelulares de Na⁺, e indirectamente por activación del intercambiador sodio/calcio en su modo reverso (NCXr), las concentraciones de Ca²⁺. En el corazón existen dos isoformas funcionales del NBC: una electrogénica (1Na⁺/2HCO₃⁻; NBCe1) y otra electroneutra (1Na⁺/1HCO₃⁻; NBCn1). La importancia de este hecho radica en que el NBCe1, por un lado, genera una corriente aniónica que acorta la duración del potencial de acción cardíaco (y con ello la entrada de Ca²⁺ a la célula) y que, por otro lado, para regular el pHi, sobrecarga de menos Na⁺ a la célula por cada HCO₃⁻ que introduce, funcionando como un mecanismo "ahorrador de Na⁺". Ha sido demostrado que la hiperactividad del NHE y/o del NBCn1, junto con una disminución en la actividad del NBCe1 están implicados en diversas patologías CV, como el desarrollo de hipertrofia cardíaca (HC) en las ratas espontáneamente hipertensas (SHR). Además, es sabido que la quinasa p-AKT activa al NBCe1 e inhibe al NHE.

Objetivos

Investigar las alteraciones de estos transportadores en el período post-menopáusico, los cuales podrían explicar el incremento en el riesgo CV.

Materiales y métodos

Ratas Wistar de 3 meses de edad fueron sometidas a una ovariectomía bilateral (OVX), y fueron comparadas con ratas expuestas a la cirugía sin la extracción gonadal (SHAM). Para todos los protocolos experimentales las ratas fueron sacrificadas 30 días posteriores a la cirugía, utilizando los corazones enteros o las células aisladas. Se evaluó la actividad del NHE y el NBC total en miocitos ventriculares midiendo la respuesta a una acidosis inducida por NH₄⁺ (pulso de amonio) en HEPES y HCO₃⁻+Hoe (inhibidor del NHE) respectivamente. La actividad del NBCe1 aislada fue medida mediante una despolarización con KCl 45 mM (pulso de alto K⁺).

Resultados

Como medida de la obtención de un buen modelo se evaluó el peso uterino, encontrándose un índice peso uterino/largo de la tibia significativamente disminuido en las OVX. El incremento en peso corporal y masa de ventrículo izquierdo fue superior en las ratas OVX. La presión sistólica fue mayor en OVX (122,29±3.06mmHg*, n=16; vs 117.45±1.85mmHg n=23). La función cardíaca luego de un protocolo de isquemia/reperfusión en las OVX mostró un gran deterioro tanto en la capacidad contráctil como en la relajación, acompañado de un mayor grado de contractura, reflejo de una posible sobrecarga cálcica en los corazones OVX (presión desarrollada del ventrículo izquierdo: 5.66±2.3% vs 21.01±5.36%; +dP/dT max: 5.69±2.6% vs 17.03±4.42%; presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo: 73.23±5.6mmHg vs 56.2±6.3mmHg; -dP/dt max: 6.06±2.5% vs 18.24±3.31%, n = 6; p<0.05). En concordancia, el tamaño de infarto en OVX fue 57.21±2.50%* vs 29.40±2.50% en Sham; n=6. Encontramos una marcada hiperactividad del NHE en OVX (dpHi/dt at pHi 6.8, unidades de pH/min: 0,083±0,008*, n=19 vs 0,061±0,006, n=16), mientras que la actividad de NBC total no fue diferente entre los grupos. La actividad del NBCe1 está disminuída en OVX (ΔpH=0,076±0,013*; n=8 vs 0,149±0,018; n=9). El hecho de que la actividad del NBC total no cambie, sugiere que existe una hiperactividad del NBCn1 que compensa la disminución en la actividad del NBCe1. Consistentemente, la expresión proteica del NHE está aumentada y la del NBCe1 disminuída en OVX. Interesantemente, la actividad del NHE medida en plaquetas también fue superior en OVX (dpHi/dt at pHi 6.75, unidades de pH/min 0,016±0,002*, n=13 vs 0,010±0,002, n=7), representando posible un marcador biológico de interés. Por último, la expresión de p-AKT se encuentra significativamente disminuída en las OVX.

Conclusiones

En los miocitos ventriculares de las ratas OVX existe una hiperactividad del NHE y del NBCn1 a expensas de una disminución en la actividad del NBCe1, lo cual puede ser explicado por una menor expresión de p-AKT. Estos cambios podrían explicar el deterioro en la función mecánica de los corazones tras la injuria por isquemia/reperfusión y la mayor área de infarto, posiblemente debido a la sobrecarga de Na⁺ y consecuentemente por activación del NCXr, de Ca²⁺ intracelular. Pensamos que el estudio de las vías intracelulares que explican el mayor riesgo CV durante la post-menopausia es indispensable para el correcto manejo de las mujeres en dicha etapa.