

2017 Octubre, 7(1): 1-1

RESTITUCIÓN DE LA LIBERACIÓN DE Ca^{2+} DEL RETÍCULO SARCOPLÁSMATICO (RS) VS AUMENTO EN LA RECAPTURA DE Ca^{2+} EN LA DETERMINACIÓN DE ARRITMIAS INDUCIDAS POR Ca^{2+}

Juan I. Felice^{1,*}, Alejandra Cely Ortiz^{1,*}, Marilén Federico¹, Leandro Sommese¹, Julieta Palomeque¹, Elena Lascano², Jorge Negroni², Alicia Mattiazzi¹, Carlos A. Valverde¹

* Ambos autores contribuyeron en forma equivalente

¹ Centro de Investigaciones Cardiovasculares, CCT-La Plata-CONICET, Fac. de Ciencias Médicas, UNLP // ² Instituto de Medicina Traslacional, Trasplante y Bioingeniería, Universidad Favaloro, Buenos Aires.
jifelice@biol.unlp.edu.ar/juanignaciofelice@yahoo.com

Introducción

En los miocitos cardíacos, luego de una descarga de Ca^{2+} del RS, el mecanismo de liberación ingresa en un período refractario en el que no existe respuesta frente a una nueva estimulación por el Ca^{2+} citosólico. Se requiere un cierto tiempo entre estímulos para que los transitorios de Ca citosólico de dos estímulos sucesivos posean la misma amplitud (*restitución de la liberación de Ca^{2+}* , RLC). Intervenciones que aceleran o enlentecen el relleno del RS aceleran o enlentecen la RLC, respectivamente. La RLC está significativamente acelerada en miocitos que han sufrido infarto y es responsable de la propensión de estas células a la producción de ondas de Ca^{2+} arritmogénicas espontáneas y al desarrollo de arritmias.

Objetivos

Evaluar si la aceleración de la RLC se asocia con un aumento en la generación de arritmias inducidas por estrés.

Materiales y métodos

Se utilizaron ratones silvestres (WT), ratones *knock-in* con pseudofosforilación constitutiva en el sitio Ser2814 de los receptores de rianodina (RyR2) que poseen una pérdida de Ca^{2+} en diástole (*leak*) aumentada (S2814D) y ratones SDKO, que resultan de la cruce entre ratones S2814D y ratones con ablación de fosfolamban (PLNKO), que poseen, además de un incremento en el *leak*, un aumento en el secuestro de Ca^{2+} por el RS. Se evaluaron los transitorios de Ca^{2+} y la carga de Ca^{2+} del RS con indicadores fluorescentes y se usó microscopía confocal para estimar el *leak* de Ca^{2+} diastólico. Las curvas de restitución fueron obtenidas introduciendo un estímulo adicional a diferentes intervalos con respecto a los pulsos de estimulación basal. Un modelo matemático de miocito ya establecido fue utilizado como soporte experimental.

Resultados

Comparativamente con los ratones WT, los ratones S2814D tuvieron RLC acelerada (menor constante de tiempo de restitución; $174,0 \pm 6,2$ vs $235,0 \pm 11,4$ msec, $p < 0,05$), *leak* aumentado ($0,75 \pm 0,04$ vs $0,44 \pm 0,02$ $\Delta F/F_0/100\mu\text{m}/\text{seg}$, $p < 0,05$) e incremento en la frecuencia de ondas de Ca^{2+} arritmogénicas/100mm/seg ($1,08 \pm 0,15$ vs. $0,43 \pm 0,12$, $p < 0,05$) cuando fueron sometidos a estrés. De manera contraria, los miocitos SDKO tuvieron un aumento significativo en la RLC e incremento en el *leak* de Ca^{2+} , aunque paradójicamente presentaron una disminución de la frecuencia de ondas ($0,1 \pm 0,04$, $p < 0,05$) que fueron convertidas en eventos no propagados (mini-ondas). El modelo matemático reprodujo estos resultados.

Conclusiones

Si bien el incremento de la velocidad de RLC se asocia con un aumento en el *leak* de Ca^{2+} , una mayor recaptura de Ca^{2+} por el RS contrarresta el desarrollo de arritmias típicamente observado en situaciones de pérdida de Ca^{2+} elevada, debido a que impide la propagación de las ondas de Ca^{2+} arritmogénicas.