

2010 Octubre, 2(1): 1-

## LA ANGIOTENSINA II INHIBE A LA ISOFORMA ELECTROGÉNICA DEL COTRANSPORTADOR $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ CARDÍACO A TRAVÉS DE LA p38 QUINASA.

De Giusti VC, Aiello EA. Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP. La Plata, Argentina. vdegiusti@med.unlp.edu.ar

### Introducción

El cotransportador  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  (NBC) es uno de los mecanismos principales que tienen los miocitos cardíacos para regular el pH intracelular ( $\text{pH}_i$ ). En el corazón coexisten una isoforma electroneutra (NBCn), la cual transporta una molécula de  $\text{Na}^+$  por cada molécula de  $\text{HCO}_3^-$ , y otra electrogénica (NBCe), que introduce una molécula de  $\text{Na}^+$  por cada dos de  $\text{HCO}_3^-$ . El comportamiento del NBCe es relevante ya que, además de participar en el control del  $\text{pH}_i$ , genera una corriente aniónica que acorta 25 % la duración del potencial de acción cardíaco (DPAC). La angiotensina II (Ang II) es una hormona fundamental en la fisiopatología cardíaca. En el corriente año nuestro laboratorio demostró que dicha hormona activa al NBC aumentando la velocidad de recuperación del  $\text{pH}_i$  tras una acidosis, sin discernir sobre la isoforma del NBC implicada. Por otro lado, es conocida la prolongación que la Ang II genera en la DPAC, efecto que resulta arritmogénico.

### Objetivo

Nuestro objetivo fue dilucidar el efecto de la Ang II (100 nM) sobre la actividad del NBCe y la potencial relevancia que dicho efecto tiene en la DPAC.

### Materiales y métodos

Para la realización de los experimentos se utilizaron miocitos adultos ventriculares de gato. El  $\text{pH}_i$  se midió por epifluorescencia en células cargadas con BCECF las cuales se sometieron a una despolarización celular mediante la elevación del  $\text{K}^+$  extracelular (*pulso de  $\text{K}^+$* ), lo que lleva a la activación selectiva del NBCe. El aumento de  $\text{pH}_i$  a los 14 minutos del pulso de  $\text{K}^+$  se utilizó como medida de la actividad del NBCe; \* indica  $p < 0.05$ . El efecto de Ang II sobre la DPAC se evaluó mediante experimentos de patch-clamp perforado. Se midió el % de acortamiento en la  $\text{DPAC}_{90}$  al pasar de un medio sin bicarbonato a otro con este buffer siempre en presencia de Ang II.

### Resultados

El pulso de  $\text{K}^+$  indujo un aumento del  $\text{pH}_i$  de  $0.19 \pm 0.008$  ( $n=6$ ) que fue anulado por el inhibidor del NBC S0859 ( $10 \mu\text{M}$ ,  $-0.004 \pm 0.016$ ;  $n=5^*$ ). La preincubación de las células con Ang II previno el incremento de  $\text{pH}_i$  inducido por el pulso de  $\text{K}^+$  ( $-0.008 \pm 0.018$ ,  $n=5^*$ ), efecto que fue inhibido por el bloqueante de los receptores  $\text{AT}_1$ , losartán ( $1 \mu\text{M}$ ,  $0.187 \pm 0.02$ ,  $n=4$ ) y por el bloqueante de la p38 quinasa, SB202190 ( $10 \mu\text{M}$ ,  $0.25 \pm 0.06$ ,  $n=5$ ), demostrando que la Ang II, uniéndose a sus receptores  $\text{AT}_1$ , inhibe al NBCe por medio de un mecanismo p38-dependiente. En experimentos de patch-clamp comprobamos que en presencia de Ang II, al cambiar las células de un medio sin bicarbonato a otro con bicarbonato, la  $\text{DPAC}_{90}$  no se acortó como ocurría en ausencia de la hormona ( $0.5 \pm 3.4\%$ ;  $n = 5$  vs  $25 \pm 7\%$ ;  $n = 9$ ), indicando que el NBCe, al ser bloqueado por la Ang II, no puede generar su corriente aniónica repolarizante.

### Conclusión

Los resultados nos permiten concluir que la Ang II, actuando sobre sus receptores  $\text{AT}_1$ , inhibe al NBCe a través de la activación de la p38 quinasa, pudiendo este efecto participar del perjudicial alargamiento en la DPAC, y la consecuente predisposición a la aparición de arritmias ventriculares, que produce esta hormona.