

2010 Octubre, 2(1): 1-

EL EFECTO ANREP POST-ESTIRAMIENTO DEL MIOCARDIO REQUIERE TRANSACTIVACIÓN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (RFCE).

Autores: Villa-Abrille MC, Caldiz CI, Casarini MJ, Ennis IL, Chiappe de Cingolani G, Cingolani HE, Pérez NG.
Lugar de Trabajo: Centro de Investigaciones Cardiovasculares, UNLP-CCT-La Plata-Conicet
e-mail de contacto (IMPORTANTE): mcvillaabril@med.unlp.edu.ar

Introducción

En trabajos anteriores demostramos que la segunda fase de fuerza (SFF) post-estiramiento (efecto Anrep) es la manifestación mecánica de un mecanismo autocrino/paracrino que se inicia con la liberación secuencial de angiotensina II (Ang II) y endotelina (ET) y promueve la fosforilación y consecuente activación del intercambiador Na^+/H^+ cardíaco (NHE1). Las quinasas más frecuentemente involucradas en la fosforilación y activación del NHE1 son ERK 1/2-p90^{RSK}. Existen evidencias experimentales que demuestran que al menos ciertos efectos de Ang II/ET son mediados por transactivación del RFCE, mecanismo que requiere activación de la tirosina quinasa citosólica SRC.

Objetivos

investigar si la transactivación del RFCE está involucrada en la cascada de señalización que conduce al desarrollo de la SFF.

Materiales y métodos

Se utilizaron músculos papilares de gato que fueron estirados del 92 al 98% de su longitud máxima. Se midió la fuerza desarrollada, la activación de ERK1/2 utilizando anticuerpos específicos que detectan su forma fosforilada y se estimó la fosforilación del NHE1 inmunoprecipitando la proteína y midiendo la abundancia de Ser 703 fosforilada mediante Western blot con un anticuerpo específico (anticuerpo anti sitio de unión fosforilado para la proteína 14-3-3). Paralelamente se midió la producción de anión superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$) en respuesta a AngII en cortes de ventrículo izquierdo (dimensiones 1x1x5 mm) por el método de quimioluminiscencia con lucigenina.

Resultados

La SFF fue $123 \pm 1\%$ de la fase rápida inicial ($n=6$, $P<0.05$) y fue cancelada por bloqueo específico del RFCE (1 mol/L AG1478 , $98 \pm 2\%$, $n=6$) o inhibición de la SRC quinasa (1 mol/L PP1 , $99 \pm 1\%$, $n=4$). El estiramiento aumentó la fosforilación de ERK1/2 en un $196 \pm 17\%$ del control ($n=7$, $P<0.05$), efecto que se canceló por AG1478 ($131 \pm 17\%$, $n=4$) y PP1 ($124 \pm 22\%$, $n=7$). Dado que la activación de ERK1/2 es redox-sensible, quisimos determinar si la inhibición del RFCE era capaz de cancelar la producción de anión superóxido inducida por Ang II. Ang II (1 nmol/L) aumentó la producción de anión superóxido alcanzando $146 \pm 14\%$ ($n=9$, $P<0.05$), efecto que fue cancelado por AG1478 ($94 \pm 5\%$, $n=12$) y PP1 ($100 \pm 4.41\%$, $n=6$). Finalmente, en concordancia con los resultados de fosforilación de ERK1/2, observamos que el estiramiento aumentó la fosforilación del NHE-1 ($172 \pm 24\%$ del control, $n=4$, $P<0.05$) y que este incremento fue cancelado en presencia del AG1478 ($94 \pm 17\%$, $n=4$).

Conclusión

Nuestros resultados muestran que la transactivación del RFCE es un paso necesario en la ruta de señalización que desencadena el efecto Anrep. Es posible especular que esta misma vía de señalización esté también involucrada en el desarrollo de hipertrofia cardíaca inducida por estiramiento miocárdico.