

2011 Octubre, 2(3): 1-1

## **ALTERACIONES EN LA EXPRESIÓN DEL INTERCAMBIADOR $Na^+-Ca^{+2}$ (NCX) Y APOPTOSIS: ¿MARCADORES PRECOCES EN LA EVOLUCIÓN DE LA HIPERTROFIA HACIA LA INSUFICIENCIA CARDÍACA (IC)?**

Rodriguez, JS.; Velez Rueda, JO; Becerra, R; Palomeque, J; Rinaldi, G; Mundiña-Weilenmann, C; Vittone, L; Salas, MA; Mattiazzi, A.

CENTRO DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES

E-mail: jesticasr@yahoo.com.ar

### **Introducción**

La IC cursa con alteraciones en el calcio intracelular ( $Ca^{+2}$ ) y las proteínas que lo manejan. Dos características comunes a distintos modelos de IC son la disminución de SERCA2a o bomba de  $Ca^{+2}$  del retículo sarcoplásmico (SR) y el aumento del NCX, que normalmente extruye  $Ca^{+2}$  del miocito. Ambos eventos contribuirían a disminuir la contractilidad en la IC. Se desconoce la secuencia temporal y las causas que determinan estas alteraciones.

### **Objetivos**

Determinar los cambios secuenciales que ocurren en el manejo de  $Ca^{+2}$  intracelular y en la expresión de las proteínas implicadas en el mismo, durante la transición de la hipertrofia a la IC en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) y los eventos apoptóticos relacionados.

### **Materiales y Métodos**

Estudiamos el  $Ca^{+2}$  y las diferentes proteínas que lo regulan en ratas SHR [6 a 27 meses (m)] y sus controles normotensos (CN), a fin de detectar la aparición de alteraciones en la evolución de las SHR hacia la IC.

### **Resultados**

A). Las SHR presentan IC a los 21-27 m; B). A los 6 y 9 m hay un mayor transitorio de  $Ca^{+2}$  ( $TCa^{+2}$ ) y contenido de  $Ca^{+2}$  del RS no asociado a un incremento del acortamiento celular, evidenciando menor respuesta al  $Ca^{+2}$  de las proteínas contráctiles. C). Los 15 m marcan un punto de inflexión en la evolución a la IC: Se detecta sobreexpresión del NCX ( $66.7 \pm 16.3\%$  respecto a CN,  $P < 0.05$ ) asociada a mayor velocidad de caída del  $TCa^{+2}$  por cafeína ( $t_{1/2}$ :  $1.37 \pm 0.19$  y  $2.78 \pm 0.28$  seg., SHR vs CN,  $P < 0.05$ ), reflejo funcional de dicha sobreexpresión. Este aumento, que implica una pérdida de  $Ca^{+2}$  de la célula, se asocia a menor amplitud del  $TCa^{+2}$  respecto a los 9 m y a ausencia de sobrecarga de  $Ca^{+2}$  del RS. La apoptosis, presente desde los 6 m, se hace altamente significativa a los 15 m (relación entre la proteína proapoptótica Bax y antiapoptótica Bcl2 respecto a CN:  $0.81 \pm 0.17$  vs  $0.21 \pm 0.01$ ). D). La expresión de SERCA2a disminuye significativamente un  $53.4 \pm 4.4\%$  respecto a CN a partir de los 21 m.

### **Conclusiones:**

La sobreexpresión del NCX y la apoptosis que ocurren tempranamente en la hipertrofia, en ausencia de signos de IC, son marcadores tempranos de IC y pueden contribuir al advenimiento de la misma.

La disminución de SERCA2a, otro elemento característico de la IC, es una alteración tardía y se asocia a IC manifiesta.