

2012 Noviembre, 3(2): 1-1

## **Modificaciones postraduccionales de los canales liberadores de Ca<sup>2+</sup> (RyR2) del retículo sarcoplasmático (RS) en la evolución hacia la insuficiencia cardíaca (IC).**

Autores Becerra R., Mundiña-Weilenmann C., Rinaldi G., Mattiazzi A., Said M., Vittone L.

Lugar de Trabajo: Centro de Investigaciones Cardiovasculares, CCT La Plata - Cátedra de Fisiología y Física Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP

E-mail de contacto: rvbecerra@gmail.com

### **Introducción**

Observaciones experimentales sugieren que modificaciones postraduccionales, como alteraciones del estado redox o fosforilación de los RyR2, podrían contribuir a un manejo alterado del Ca<sup>2+</sup> del RS en la IC. La actividad de los RyR2 puede regularse por las especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno (ROS/RNS), tanto reversible como irreversiblemente, alterando su función.

### **Objetivos**

Estudiar las modificaciones postraduccionales de los RyR2 y su relación con cambios funcionales en un modelo experimental que reproduce *in vivo* los estadios del desarrollo de la IC.

### **Materiales y Métodos**

Se utilizó un modelo experimental en rata, basado en la sobrecarga de presión por constricción de la aorta torácica, mediante la colocación de un clip (Clip) y sus respectivos controles (Sham). Luego de 4 hs, 7 días y 3 meses de coartación se evaluaron parámetros ecocardiográficos, hemodinámicos, morfológicos y se determinaron la fosforilación, S-glutationilación y S-nitrosilación de los RyR2 (n=5-10).

### **Resultados**

A las 4 hs luego de la cirugía se encontró un aumento de la presión desarrollada por el ventrículo izquierdo (VI) de ratas Clip vs Sham (101,44±11,4 vs 146,52±15,00 mmHg p<0,05), sin cambios en los parámetros ecocardiográficos. Se observó un aumento de S-glutationilación de los RyR2 (91,20±9,32 vs 138,90±13,43% p<0,05) y una disminución de la S-nitrosilación (100,00±9,80 vs 46,50±3,70 % p<0,05), sin observarse diferencias en la fosforilación de estos canales. A los 7 días luego de la cirugía, se detectó un deterioro contráctil en las ratas Clip, con aumento de los diámetros diastólico (6,40 ±0,06 vs 6,60±0,06 mm p<0,05) y sistólico (2,40±0,05 vs 2,80±0,08 mm p<0,05), una disminución del acortamiento (97,40±2,40 vs 87,30±4,10 % p<0,05) junto con la aparición de hipertrofia del VI. Los resultados bioquímicos revelaron una disminución de la S-nitrosilación (100,00±9,80 vs 72,80±7,00 p<0,05) y niveles de S-glutationilación y fosforilación de los RyR2 similares a los del grupo de ratas Sham. Luego de 3 meses de la coartación aórtica se encontró asociado a la disfunción contráctil un deterioro de la función diastólica, manifestado por el aumento de la PDF (5,60±0,70 vs 15,20±2,10 mmHg p<0,05), y un enlentecimiento de la relajación evidenciado por un aumento del Tau (11,00±1,60 vs 22,40±3,10 mseg p<0,05) en las ratas Clip respecto de las ratas Sham. En este estadio se encontraron similares modificaciones postraduccionales que a los 7 días.

### **Conclusión**

Estos resultados sugieren que un desbalance ROS/RNS está presente en la evolución hacia la IC. Mientras que el aumento de la S-glutationilación del RyR2 en etapas muy tempranas de sobrecarga de presión, podría ser un mecanismo protector, la denitrosilación podría estar asociada con el deterioro de la función contráctil.