

2012 Noviembre, 3(2): 1-1

## **Papel del intercambiador $\text{Na}^+/\text{H}^+$ en la hipertrofia cardíaca fisiológica.**

Autores: Yeves, AM; Villa-Abrille MC; Nolly, MB; Pinilla, OA; Pérez, NG; Escudero, EM; Ennis, IL.

Lugar de Trabajo Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP-CONICET

E-mail de contacto: aley21@yahoo.com.ar

### **Introducción**

Ante situaciones de sobrecarga hemodinámica el corazón responde aumentando su masa, condición denominada hipertrofia cardíaca (HC). La HC puede ser fisiológica, inducida por entrenamiento aeróbico intenso o embarazo; o patológica cuando se asocia a enfermedad cardiovascular, por ejemplo hipertensión arterial o post infarto agudo de miocardio. Mientras que la HC fisiológica constituye una respuesta adaptativa del miocardio que preserva o mejora la función contráctil, la HC patológica es uno de los principales predictores de insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular.

### **Objetivos**

Profundizar en el conocimiento de las diferencias de los mecanismos intracelulares involucrados en una y otra forma de HC, con especial hincapié en el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  cardíaco (NHE-1) que juega un papel crítico en la fisiopatología de la HC patológica y no se conoce su participación en la HC fisiológica.

### **Materiales y Métodos**

Modelo in vivo: Se utilizaron dos grupos de ratas normotensas, de los cuales uno se sometió a una rutina de natación (90 minutos/día, 5 veces/semana, 12 semanas) y se comparó con el grupo de ratas sedentarias (control). Modelo in vitro: Cultivo de cardiomiocitos aislados de rata en presencia –ausencia del factor similar a insulina 1 (IGF-1), el cual es el principal inductor de HC fisiológica.

### **Resultados**

La rutina de natación (90 minutos/día, 5 veces/semana, 12 semanas) indujo el desarrollo de HC fisiológica en ratas normotensas [índice peso biventricular/longitud de tibia:  $22.04 \pm 0.26$  vs.  $24.27 \pm 0.73$  mg/mm e índice de masa ventricular izquierda (ecocardiografía):  $1.48 \pm 0.05$  vs.  $1.79 \pm 0.02$  mg/g; ratas sedentarias (S) y nadadoras (N) respectivamente]. No se evidenciaron diferencias significativas en la función sistólica [% de acortamiento por ecocardiografía:  $60.06 \pm 0.74$  (S) vs.  $57.94 \pm 0.77$  (N)] pero sí una mayor distensibilidad de los músculos papilares de las ratas N ( $p < 0.05$ ) que se correlacionó con una disminución significativa del porcentaje de colágeno intersticial [ $1.73 \pm 0.05$  (S) vs.  $1.42 \pm 0.09$  (N)]. A nivel molecular el entrenamiento no modificó la expresión del NHE-1 [inmunoblot,  $100 \pm 8.45$  (S) vs.  $94.9 \pm 6.65$  % (N)] ni del marcador de HC patológica BNP (qPCR,  $100 \pm 15$  vs.  $99 \pm 15$  %) pero sí la de la vía PI3-K/AKT [expresión de PI3-K:  $153 \pm 18$  (N) vs.  $100 \pm 9.8$  (S); y P-AKT:  $134 \pm 10$  (N) vs.  $100 \pm 5$  (S)%]. Los resultados se corroboraron en un modelo in vitro de miocitos ventriculares aislados de rata cultivados (6 hs.) en presencia de IGF-1 (10 nM). El IGF-1 aumentó el área ( $111 \pm 2.2$  vs.  $100 \pm 2.1$  %) y el cociente proteína/DNA ( $109 \pm 1.76$  vs.  $100 \pm 1.49$  %) de los cardiomiocitos, efecto que no se canceló en presencia del inhibidor selectivo del NHE-1 HOE642 (área:  $110 \pm 2.04$  %; proteína/DNA:  $107 \pm 0$  %). IGF-1 también indujo un aumento significativo de P-AKT ( $100 \pm 5.9$  vs.  $122 \pm 5.7$ ; control e IGF-1, respectivamente). Se exploró el efecto de IGF-1 sobre la actividad del NHE-1 (determinando la velocidad de recuperación del  $\text{pH}_i$  luego de un pulso de amonio por epifluorescencia con BCECF) y no se detectó un efecto significativo de la hormona sobre la actividad del intercambiador ( $J_{\text{H}^+}$  a  $\text{pH}_i$  6.8:  $2.13 \pm 0.23$  vs.  $1.84 \pm 0.16$ ; control e IGF-1).

### **Conclusión**

Estos resultados sugieren que el NHE-1 no estaría involucrado en el desarrollo de HC fisiológica siendo ésta una diferencia crítica con la HC patológica.