Revista de la Facultad de Ciencias Médicas
TERCERA ÉPOCA
Junio 2016 | Vol 6 Nº3

2016 Junio, 6(3): 1-1

EL AUMENTO DEL SECUESTRO DE CALCIO POR EL RETÍCULO SARCOPLASMATICO (RS) CARDIACO PREVIENE LAS ARRITMIAS VENTRICULARES POR ALTERACION DEL RECEPTOR DE RIANODINA DEL RS

Mazzocchi G; Sommese L; Felice J; Di Carlo M; Palomeque, J ; González P, Bibé S, Fainstein D; Lascano E, Negroni J, Valverde CA, Mattiazzi A.

Centro de Investigaciones Cardiovasculares y Cátedra de Patología, Facultad de Medicina, UNLP, 60 y 120, 1900 La Plata Contacto: Valverde CA, valverdeca@gmail.com

Introducción

Ratones con pseudofosforilación constitutiva (S2814D) de los RyR2 o canales de Ca2+ del retículo sarcoplasmático cardiaco (RS), aumentan la probabilidad de apertura de los RyR2 y en consecuencia la pérdida de Ca2+ en diástole. Esta condición aumenta la propensión a arritmias frente a una situación de estrés. Aunque la liberación aumentada de Ca2+ en diástole se asocia a arritmogénesis, el rol del aumento del secuestro de Ca2+ por el RS es controversial.

Hipótesis

El aumento del secuestro de Ca2+ por el RS es capaz de rescatar de la propensión a arritmias de los ratones S2814D. Métodos: Generamos ratones SDKO, por la cruza de ratones deficientes de fosfolamban (PLN), proteína que inhibe el secuestro de Ca2+ por la bomba de Ca2+ del RS, SERCA2a, (PLNKO) y ratones con pseudofosforilación constitutiva de RyR2 en el residuo dependiente de CaMKII, con aumento de la pérdida de Ca2+ diastólica y realizamos experimentos in vivo y ex vivo en el corazón intacto y en miocitos aislados.

Resultados

A nivel funcional, los miocitos SDKO combinan el aumento del secuestro de Ca2+ de los PLNKO con la disminución de la carga de Ca2+ del RS, por pérdida de Ca2+ del mismo, de los S2814D. En reposo, los ratones S2814D y SDKO no presentaron arritmias. Sin embargo cuando fueron desafiados con un estrés catecolaminérgico por infusión de cafeína y epinefrina, in vivo o por estimulación eléctrica programada y alto Ca2+extracellular, ex vivo (corazón perfundido de Langendorff), los ratones S2814D desarrollaron arritmias ventriculares (complejos ventriculares prematuros y taquicardia ventricular bidireccional), que disminuyeron significativamente por ablación de PLN en los ratones SDKO. A nivel de los miocitos, la ablación de PLN convirtió las ondas de Ca2+ arritmogénicas provocadas por alto Ca2+ en eventos no propagados o miniondas, vistas con microscopía confocal. Un modelo matemático de miocito humano replicó estos resultados y permitió predecir el aumento de secuestro de Ca2+ necesario para prevenir diferentes grados de pérdida de Ca2+ diastólica.

Conclusiones

Nuestros resultados demuestran que el aumento en la retoma de Ca2+ del RS por la ablación de la PLN fue capaz de prevenir los eventos de arritmias disparados por la pérdida de Ca2+ del RS por la pseudo fosforilación del RyR2 dependiente de la CAMKII, al abortar la propagación de ondas de Ca2+, resaltando los beneficios del incremento de la actividad de la SERCA2a en el RS en las arritmias disparadas por Ca2+. El modelo matemático indica que los efectos beneficiosos del aumento en la retoma de Ca2+ del RS son dependientes de un balance entre la retoma de Ca2+ del RS y los mecanismos de liberación del mismo.

Palabras claves: Arritmias, Calcio, Receptor de Rianodina