

2017 Octubre, 7(1): 1-1

## RESTITUCIÓN DE LA LIBERACIÓN DE $Ca^{2+}$ DEL RETÍCULO SARCOPLÁSMICO (RS) VS AUMENTO EN LA RECAPTURA DE $Ca^{2+}$ EN LA DETERMINACIÓN DE ARRITMIAS INDUCIDAS POR $Ca^{2+}$

Juan I. Felice<sup>1,\*</sup>, Alejandra Cely Ortiz<sup>1,\*</sup>, Marilén Federico<sup>1</sup>, Leandro Sommese<sup>1</sup>, Julieta Palomeque<sup>1</sup>, Elena Lascano<sup>2</sup>, Jorge Negroni<sup>2</sup>, Alicia Mattiazzi<sup>1</sup>, Carlos A. Valverde<sup>1</sup>

\* Ambos autores contribuyeron en forma equivalente

<sup>1</sup> Centro de Investigaciones Cardiovasculares, CCT-La Plata-CONICET, Fac. de Ciencias Médicas, UNLP // <sup>2</sup> Instituto de Medicina Traslacional, Trasplante y Bioingeniería, Universidad Favaloro, Buenos Aires.  
jifelice@biol.unlp.edu.ar/juanignaciofelice@yahoo.com

### Introducción

En los miocitos cardíacos, luego de una descarga de  $Ca^{2+}$  del RS, el mecanismo de liberación ingresa en un período refractario en el que no existe respuesta frente a una nueva estimulación por el  $Ca^{2+}$  citosólico. Se requiere un cierto tiempo entre estímulos para que los transitorios de  $Ca$  citosólico de dos estímulos sucesivos posean la misma amplitud (*restitución de la liberación de  $Ca^{2+}$* , RLC). Intervenciones que aceleran o enlentecen el relleno del RS aceleran o enlentecen la RLC, respectivamente. La RLC está significativamente acelerada en miocitos que han sufrido infarto y es responsable de la propensión de estas células a la producción de ondas de  $Ca^{2+}$  arritmogénicas espontáneas y al desarrollo de arritmias.

### Objetivos

Evaluar si la aceleración de la RLC se asocia con un aumento en la generación de arritmias inducidas por estrés.

### Materiales y métodos

Se utilizaron ratones silvestres (WT), ratones *knock-in* con pseudofosforilación constitutiva en el sitio Ser2814 de los receptores de rianodina (RyR2) que poseen una pérdida de  $Ca^{2+}$  en diástole (*leak*) aumentada (S2814D) y ratones SDKO, que resultan de la cruce entre ratones S2814D y ratones con ablación de fosfolamban (PLNKO), que poseen, además de un incremento en el *leak*, un aumento en el secuestro de  $Ca^{2+}$  por el RS. Se evaluaron los transitorios de  $Ca^{2+}$  y la carga de  $Ca^{2+}$  del RS con indicadores fluorescentes y se usó microscopía confocal para estimar el *leak* de  $Ca^{2+}$  diastólico. Las curvas de restitución fueron obtenidas introduciendo un estímulo adicional a diferentes intervalos con respecto a los pulsos de estimulación basal. Un modelo matemático de miocito ya establecido fue utilizado como soporte experimental.

### Resultados

Comparativamente con los ratones WT, los ratones S2814D tuvieron RLC acelerada (menor constante de tiempo de restitución;  $174,0 \pm 6,2$  vs  $235,0 \pm 11,4$  msec,  $p < 0,05$ ), *leak* aumentado ( $0,75 \pm 0,04$  vs  $0,44 \pm 0,02$   $\Delta F/F0/100\mu m/sec$ ,  $p < 0,05$ ) e incremento en la frecuencia de ondas de  $Ca^{2+}$  arritmogénicas/100mm/seg ( $1,08 \pm 0,15$  vs.  $0,43 \pm 0,12$ ,  $p < 0,05$ ) cuando fueron sometidos a estrés. De manera contraria, los miocitos SDKO tuvieron un aumento significativo en la RLC e incremento en el *leak* de  $Ca^{2+}$ , aunque paradójicamente presentaron una disminución de la frecuencia de ondas ( $0,1 \pm 0,04$ ,  $p < 0,05$ ) que fueron convertidas en eventos no propagados (mini-ondas). El modelo matemático reprodujo estos resultados.

### Conclusiones

Si bien el incremento de la velocidad de RLC se asocia con un aumento en el *leak* de  $Ca^{2+}$ , una mayor recaptura de  $Ca^{2+}$  por el RS contrarresta el desarrollo de arritmias típicamente observado en situaciones de pérdida de  $Ca^{2+}$  elevada, debido a que impide la propagación de las ondas de  $Ca^{2+}$  arritmogénicas.