

2015 Diciembre, 5(3): 1-1

## LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE LA QUINASA DEPENDIENTE DE $Ca^{+2}$ Y CALMODULINA SOSTIENE EL EFECTO INOTRÓPICO POSITIVO DE LA ESTIMULACIÓN B-ADRENÉRGICA PROLONGADA

Quiroga D.; Said M.; Vittone L.; Mundiña-Weilenmann C.

Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Avenida 60 y 120 2° piso La Plata, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata 1900, [diego1900z@mail.com](mailto:diego1900z@mail.com)

### Introducción

El sistema nervioso simpático es un regulador fundamental de la función cardíaca. La unión de catecolaminas a receptores b-adrenérgicos produce un drástico aumento en la frecuencia, contractilidad y relajación miocárdicas. Durante mucho tiempo se consideró que estos efectos se debían exclusivamente a la activación de proteína quinasa A (PKA) mediada por AMPc. A partir de la década del '80, varios laboratorios sugirieron la participación de la quinasa dependiente de  $Ca^{+2}$  y calmodulina (CaMKII) en la vía de señalización b-adrenérgica debido a su activación como consecuencia del aumento del  $Ca^{+2}$  intracelular producido por PKA. La CaMKII promueve la fosforilación de varias proteínas que regulan el manejo del  $Ca^{+2}$  intracelular. En particular, la fosforilación de fosfolamban (PLN) en el sitio Thr-17 puede, a través de la activación de la bomba de  $Ca^{+2}$  del retículo sarcoplasmático (RS), incrementar el contenido de  $Ca^{+2}$  del RS y contribuir al aumento del transitorio de  $Ca^{+2}$  y la contractilidad (efecto inotrópico positivo). Si bien la participación de CaMKII en situaciones patológicas con tono simpático aumentado como la insuficiencia cardíaca es reconocida, el rol que desempeña esta vía en la respuesta b-adrenérgica en condiciones fisiológicas es cuestionado.

### Objetivo

Nuestro objetivo fue dilucidar si CaMKII se activa durante la estimulación b-adrenérgica aguda y/o sostenida del corazón sano y si es responsable, al menos en parte, de los efectos adrenérgicos sobre el manejo del  $Ca^{+2}$  y la contractilidad.

### Materiales y métodos

Miocitos aislados y corazones perfundidos de rata se trataron durante distintos tiempos con dosis submáximas del agonista b-adrenérgico, isoproterenol (Iso, 3-10nM), en presencia de un inhibidor de CaMKII, KN-93 (3 $\mu$ M) o de su análogo inactivo KN-92 (5 $\mu$ M). Se midieron el acortamiento sarcomérico (AS, expresado como % longitud reposo) y la amplitud del transitorio de  $Ca^{+2}$  (TCa, expresado como relación de fluorescencia 380/340) en miocitos cargados con un indicador fluorescente de  $Ca^{+2}$ . Se inmunodetectó en cada situación experimental la fosforilación de fosfolamban (PLN) en el sitio Thr-17, sustrato específico de CaMKII.

### Resultados

En miocitos, el aumento de contractilidad inducido por Iso no se modificó por el tratamiento con KN-93 a tiempos cortos (20min), pero a tiempos prolongados (200min), el inhibidor provocó una caída significativa de la amplitud del transitorio de  $Ca^{+2}$  y del efecto inotrópico positivo del Iso. AS: 20 min Iso+KN-92:13,9 $\pm$ 0,9% vs. Iso+KN-93:11,3 $\pm$ 0,9%; 200min Iso+KN-92:11,9 $\pm$ 0,7% vs. Iso+KN-93:2,4 $\pm$ 0,2%; TCa: 20 min Iso+KN-92:0,72 $\pm$ 0,03 vs. Iso+KN-93:0,75 $\pm$ 0,06; 200min Iso+KN-92:0,71 $\pm$ 0,05 vs. Iso+KN-93:0,34 $\pm$ 0,02 (n=5-7 células de 3 a 4 corazones distintos). En concordancia con estos experimentos, corazones perfundidos con Iso durante tiempos prolongados mostraron una mayor fosforilación de Thr-17 de PLN respecto a corazones perfundidos durante tiempos cortos (256 $\pm$ 44 % n=4, P<0,05).

### Conclusión

Los resultados obtenidos nos permiten concluir que, en condiciones fisiológicas, la vía de señalización dependiente de CaMKII no participa en el mantenimiento del manejo de  $Ca^{+2}$  y el incremento de la función contráctil durante la estimulación b-adrenérgica aguda, pero es necesaria para sostener estos efectos durante la estimulación prolongada.

### Palabras claves

CaMKII

Estimulación b-adrenérgica

Fosfolamban