

Editorial

Asociación de la miocardiopatía chagásica con el comportamiento anormal del calcio diastólico

Associating Chagasic Cardiomyopathy With Abnormal Diastolic Calcium Handling

Leif Hove-Madsen*

Centro de Investigación Cardiovascular CSIC-ICCC, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 20 de abril de 2011

El calcio desempeña un papel central en la regulación de la contracción y el ritmo cardíacos, y las enfermedades cardíacas predominantes se han asociado, directa o indirectamente, con alteraciones en el comportamiento del calcio intracelular¹⁻⁴. Una característica común de muchas enfermedades que conllevan alteraciones del ritmo o un deterioro de la función cardíaca es que están ligadas a mutaciones genéticas^{2,5} o a una fosforilación anormal de una o varias de las proteínas que regulan el calcio⁴⁻⁷ que alteran su actividad. En los pacientes con insuficiencia cardíaca, se han descrito múltiples alteraciones de la regulación del calcio que pueden explicar el deterioro de la contracción y la relajación^{3,8}, así como su propensión a presentar arritmias ventriculares⁴. Por lo tanto, es natural que se especule con la posibilidad de que la enfermedad tropical conocida como enfermedad de Chagas, causada por el hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*, que acaba induciendo una miocardiopatía dilatada, disfunción sistólica y diastólica, arritmias y muerte súbita cardíaca⁹, induzca también alteraciones del metabolismo del calcio en los miocitos cardíacos de los pacientes chagásicos.

Hasta ahora, los estudios realizados sobre los posibles efectos de la infección chagásica en la regulación del calcio se han llevado a cabo en preparaciones no cardíacas de modelos animales. Por lo tanto, para abordar esta importante cuestión en humanos, en el artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, López et al¹⁰ han emprendido la difícil tarea de medir la concentración de calcio diastólico en los miocitos ventriculares de pacientes infectados por *T. cruzi* en diferentes fases de la progresión de la enfermedad.

Tras el desarrollo de indicadores de calcio fluorescentes de respuesta rápida, con una alta eficiencia cuántica¹¹, estos compuestos se han venido utilizando ampliamente para medir y visualizar los cambios de las concentraciones de calcio citosólico en miocardiocitos aislados y en preparaciones multicelulares. Sin embargo, a menudo no se tiene en cuenta que las propiedades químicas de la mayoría de los indicadores de calcio fluorescentes dificultan su uso para la cuantificación de la concentración de

calcio citosólico. Así, los indicadores de calcio fluorescentes representan tampones de calcio con afinidades para el calcio que habitualmente se encuentran entre los valores de calcio diastólicos y sistólicos. Esto debe afectar a la homeostasis del calcio celular, y el problema se agrava porque los indicadores comunes del calcio, como fura-2, indo-1 y fluo-3, se unen ampliamente a las proteínas celulares, con lo que se incrementa extraordinariamente su capacidad efectiva de tamponar el calcio¹². Además, la unión de estos compuestos a las proteínas celulares modifica sustancialmente su afinidad por el calcio^{12,13}, lo cual complica aún más su uso para fines cuantitativos. En contraposición, los electrodos selectivos para el calcio tienen ventajas que los hacen ideales para las determinaciones de concentraciones de calcio estáticas, ya que tienen un rango dinámico amplio, no interfieren en el nivel de calcio citosólico y su calibrado es poco complicado. Los inconvenientes que han hecho que los electrodos de calcio quedaran en un segundo plano frente a los indicadores de calcio fluorescentes son su respuesta lenta y la necesidad de clavarlos en el miocito en estudio, lo cual es una técnica experimental difícil y con un porcentaje de éxitos pequeño¹⁴. Sin embargo, para fines cuantitativos en preparados quiescentes, los electrodos selectivos para el calcio continúan siendo superiores a los indicadores fluorescentes. Otra ventaja de esta técnica es que permite la determinación simultánea del potencial de membrana en reposo.

Con el empleo de microelectrodos selectivos para el calcio, López et al¹⁰ determinaron un potencial de membrana en reposo de -83 ± 2 mV en 30 miocitos ventriculares de 4 pacientes control; este valor es comparable a las determinaciones realizadas en preparaciones ventriculares humanas multicelulares¹⁵. La concentración de calcio diastólico en estos mismos 30 miocitos fue de 111 ± 4 nM. Este valor concuerda también con las estimaciones de la cifra de calcio diastólico en miocitos ventriculares humanos realizadas con el indicador de calcio fluorescente fluo-3³, lo cual confirma que los microelectrodos selectivos para el calcio son una técnica útil para registrar simultáneamente el potencial de membrana en reposo y las concentraciones de calcio diastólicos en miocitos ventriculares humanos. Se utilizaron los microelectrodos de calcio en miocitos ventriculares humanos procedentes de pacientes que se encontraban en diferentes fases de progresión de la enfermedad de Chagas, y los resultados aportan una evidencia indicativa de que la progresión de la enfermedad se asocia a un aumento paralelo en la concentración de calcio diastólico. Aunque no se abordó directamente en el estudio de López et al¹⁰, es probable que esto cause una

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

DOI: 10.1016/j.recesp.2011.01.008, Rev Esp Cardiol. 2011;64:456-62.

* Autor para correspondencia: Centro de Investigación Cardiovascular CSIC-ICCC, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, St. Antoni M. Claret 167, 08025 Barcelona, España.

Correo electrónico: lhove@csic-iccc.org

Full English text available from: www.revvespcardiologia.org

sobrecarga de calcio en el retículo sarcoplásmico y pueda contribuir a la propensión que tienen los pacientes chagásicos a sufrir arritmias cardíacas. Cabe prever también que la más elevada concentración de calcio diastólico en los miocitos ventriculares de estos pacientes reduzca el rango dinámico de la modulación de la concentración del calcio y que ello probablemente contribuya a fomentar la disfunción diastólica y sistólica. Además, la pérdida simultánea del potencial de membrana en reposo, que reduce la excitabilidad, puede exacerbar los efectos de la sobrecarga de calcio diastólico en los pacientes con enfermedad de Chagas.

Para determinar si el manejo anormal del calcio diastólico en los pacientes chagásicos se asocia a cambios en la señalización del inositol trifosfato (IP3), López et al¹⁰ utilizaron una manipulación farmacológica de la producción celular de IP3 y la activación de receptores de IP3. Sus resultados ponen de manifiesto que el bloqueo de la producción de IP3 (con el inhibidor de β -fosfolipasa C, U73112) redujo selectivamente la concentración de calcio diastólica en pacientes chagásicos sin modificar el potencial de membrana en reposo, mientras que la estimulación de la producción de IP3 con fenilefrina tuvo el efecto contrario en el calcio diastólico. El bloqueo de los receptores de IP3 (con 2-APB) redujo el valor de Ca^{2+} diastólico elevado en los pacientes con enfermedad de Chagas en clase funcional I y II hacia los valores de concentración observados en los pacientes control, y revirtió el efecto estimulador de la fenilefrina, lo cual indica que hay un efecto de regulación positiva de la señalización a través de receptores de IP3 en los miocitos ventriculares de los pacientes con enfermedad de Chagas.

Considerados conjuntamente, estos resultados señalan que la regulación positiva de la señalización a través de receptores de IP3 y el manejo anormal del calcio diastólico son nuevos mecanismos que pueden contribuir a fomentar la disfunción diastólica en los pacientes con enfermedad de Chagas. El estudio abre además nuevas líneas de investigación que son necesarias para: a) abordar el mecanismo molecular que subyace a la pérdida progresiva del potencial de membrana en reposo en estos pacientes; b) determinar si la regulación anormal del calcio diastólico se asocia a la pérdida del potencial de membrana, y c) establecer de qué forma la elevación observada del Ca^{2+} diastólico está relacionada con la regulación positiva de la activación de los receptores de IP3. Otra observación importante del estudio de López et al, que requerirá nuevas investigaciones, es la drástica elevación del Ca^{2+} diastólico observada en los pacientes que se encuentran en clase III (922 ± 33 nM) sin ninguna contracción celular aparente. Los autores comentan diferentes explicaciones posibles para esta observación, pero una hipótesis que resulta tentadora es que haya una reducción paralela de la sensibilidad al calcio de los miofilamentos durante la progresión de la enfermedad de Chagas.

La importancia de los resultados presentados por López et al¹⁰ es incuestionable y, como se ha mencionado antes, sus observaciones constituyen un fundamento para la futura investigación

sobre los mecanismos que subyacen al manejo anormal del calcio diastólico en los miocardiocitos afectados por la enfermedad de Chagas. Sin embargo, creo que tiene un especial mérito que los autores hayan hecho el esfuerzo de utilizar la técnica más apropiada, aunque experimentalmente más laboriosa, para determinar el Ca^{2+} diastólico en miocitos ventriculares humanos, que constituyen una preparación experimental muy pertinente pero técnicamente difícil.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Hove-Madsen L, Llach A, Bayes-Genis A, Roura S, Rodriguez Font E, Arís A, et al. Atrial fibrillation is associated with increased spontaneous calcium release from the sarcoplasmic reticulum in human atrial myocytes. *Circulation*. 2004;110:1358-63.
- Jiang D, Xiao B, Yang D, Wang R, Choi P, Zhang L, et al. Ryr2 mutations linked to ventricular tachycardia and sudden death reduce the threshold for store-overload-induced Ca^{2+} release (SOICR). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:13062-7.
- Piacentino V 3rd, Weber CR, Chen X, Weisser-Thomas J, Margulies KB, Bers DM, et al. Cellular basis of abnormal calcium transients of failing human ventricular myocytes. *Circ Res*. 2003;92:651-8.
- Reiken S, Wehrens XH, Vest JA, Barbone A, Klotz S, Mancini D, et al. Beta-blockers restore calcium release channel function and improve cardiac muscle performance in human heart failure. *Circulation*. 2003;107:2459-66.
- Erxleben C, Liao Y, Gentile S, Chin D, Gomez-Alegria C, Mori Y, et al. Cyclosporin and timothy syndrome increase mode 2 gating of Ca^{2+} channels through aberrant phosphorylation of S6 helices. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:3932-7.
- Llach A, Molina CE, Prat-Vidal C, Fernandes J, Casado V, Ciruela F, et al. Abnormal calcium handling in atrial fibrillation is linked to up-regulation of adenosine a2a receptors. *Eur Heart J*. 2011 Mar;32:721-9.
- Sossalla S, Fluschnik N, Schotola H, Ort KR, Neef S, Schulte T, et al. Inhibition of elevated Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase ii improves contractility in human failing myocardium. *Circ Res*. 2010;107:1150-61.
- Kubo H, Margulies KB, Piacentino V 3rd, Gaughan JP, Houser SR. Patients with end-stage congestive heart failure treated with beta-adrenergic receptor antagonists have improved ventricular myocyte calcium regulatory protein abundance. *Circulation*. 2001;104:1012-8.
- Rassi Jr A, Rassi A, Little WC. Chagas' heart disease. *Clin Cardiol*. 2000;23:883-9.
- López JR, Espinosa R, Landazaru P, Linares N, Allen P, Mijares A. Disfunción de la $[\text{Ca}^{2+}]$ diastólica en cardiomiocitos aislados de pacientes chagásicos. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:456-62.
- Gryniewicz G, Poenie M, Tsien RY. A new generation of Ca^{2+} indicators with greatly improved fluorescence properties. *J Biol Chem*. 1985;260:3440-50.
- Hove-Madsen L, Bers DM. Indo-1 binding to protein in permeabilized ventricular myocytes alters its spectral and Ca^{2+} binding properties. *Biophys J*. 1992;63:89-97.
- Harkins AB, Kurebayashi N, Baylor SM. Resting myoplasmic free calcium in frog skeletal muscle fibers estimated with fluo-3. *Biophys J*. 1993;65:865-81.
- Hove-Madsen L, Baudet S, Bers DM. Making and using calcium-selective mini- and microelectrodes. *Methods Cell Biol*. 2010;99:67-89.
- Jakob H, Nawrath H, Rupp J. Adrenoceptor-mediated changes of action potential and force of contraction in human isolated ventricular heart muscle. *Br J Pharmacol*. 1988;94:584-90.