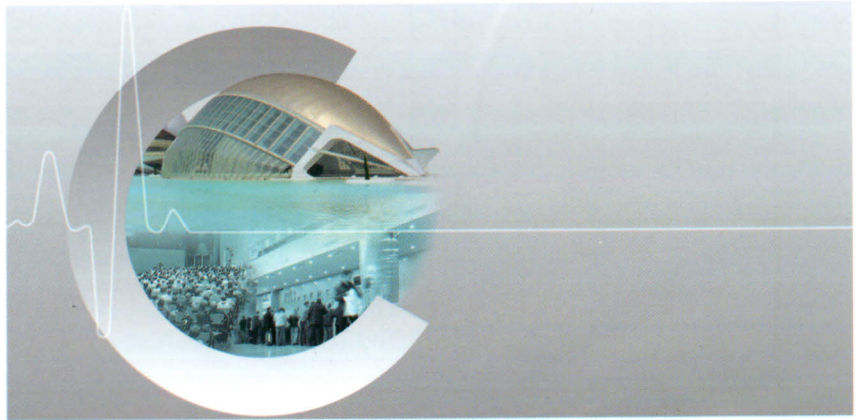


REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

Revista internacional de enfermedades cardiovasculares

 SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
Cardiología
PUBLICACIÓN OFICIAL



Volumen 63, Extraordinario 3, Octubre 2010

EL CONGRESO DE LAS
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

SEC2010
VALENCIA
21/23 OCTUBRE

www.revespcardiol.org

Full English text available

Incluida en Current Contents MEDLINE/
Index Medicus EMBASE/Excerpta Medica
Journal Citation Reports del Science
Citation Index
SCOPUS

ISSN: 0300-8932

P737. EFECTO DEL POTENCIAL DE MEMBRANA SOBRE LAS DIMENSIONES, LA CINÉTICA Y LA FRECUENCIA DE LA LIBERACIÓN LOCAL DE CALCIO EN MIOCITOS AURICULARES HUMANOS

Montserrat Barriga, Enric Álvarez Lacalle, Anna Llach Martínez, Alex Vallmitjana, Cristian Muñoz Guijosa, Juan M. Cinca Cuscullola, Raul Benítez-Iglesias, Leif Hove-Madsen, Instituto de Investigación Cardiovascular, CSIC/ICCC, Barcelona, Servicio de Cardiología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona y Universidad Politécnica de Cataluña, Barcelona.

Antecedentes y objetivos: Se ha documentado la presencia de liberaciones espontáneas de calcio de forma local (sparks) y global (ondas de calcio) en cardiomiocitos humanos, pero hay escasa información sobre sus dimensiones y su frecuencia. El propósito de este estudio era caracterizar el efecto de una pérdida del potencial de membrana sobre el tamaño, la cinética y la frecuencia de sparks y ondas de calcio en miocitos auriculares humanos.

Métodos: Se utilizaron 22 miocitos auriculares aislados de la aurícula derecha de 9 pacientes sometidos a cirugía cardíaca. La liberación espontánea de calcio se visualizó con microscopía confocal en miocitos cargados con fluo-4, escaneados longitudinalmente en el plano central a una frecuencia de 100 imágenes/seg. Para la detección y caracterización de la liberación espontánea hemos desarrollado un programa que combina técnicas de procesado estadístico de señal con la transformada wavelet discreta, permitiendo identificar y caracterizar los patrones espacio-temporales en los niveles de calcio.

Resultados: En total se detectaron 213 sparks con una frecuencia de $18,9 \pm 3,2$ sparks/min/célula. El spark tenía un diámetro medio (FWHM) de $3,3 \pm 0,3$ micras y un constante de tiempo de desaparición del spark de 115 ± 8 ms. Fijando el potencial de membrana en -50 mV en vez de -80 mV aumentó la frecuencia de sparks de $6,0 \pm 1,2$ a $11,8 \pm 4,7$ sparks/célula/min y la frecuencia de ondas de 0 a $6,5 \pm 1,9$ ondas/célula/min. Análisis de señales de calcio activados con estimulación de campo a crecientes frecuencias mostraba que las ondas espontáneas de calcio también se inducen a frecuencias de estimulación altas.

Conclusiones: La detección automatizada de señales de calcio en cardiomiocitos aislados muestra que la despolarización del potencial de membrana de -80 a -50 mV, o la estimulación repetitiva a frecuencias elevadas favorecen la liberación espontánea de calcio en miocitos auriculares humanos.

P738. CARDIOMIOCIOS PORCINOS COMO MODELO PARA EL ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN Y FUNCIÓN DE LOS RECEPTORES DE ADENOSINA A1 Y A2A

Jacqueline Fernandes Breitinger, Nuria Cabello, Carlos Barrera, Bertha Ballester, Anna Llach Martínez, Juan M. Cinca Cuscullola, Leif Hove-Madsen, Instituto de Investigación Cardiovascular, CSIC/ICCC, Barcelona y Servicio de Cardiología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Objetivos: Los receptores de adenosina A_1 (A_1R) juegan un papel importante en el precondicionamiento cardíaco, y la activación del receptor de adenosina A_{2A} (A_{2AR}) se ha asociado con la arritmogénesis auricular. El objetivo de este estudio fue investigar si el corazón porcino es un modelo útil para investigar efectos funcionales de los A_1R y A_{2AR} .

Métodos: La expresión de los receptores de adenosina se determinó con la técnica de Western Blotting en las cuatro cámaras del corazón y se midió la corriente de calcio tipo-L (I_{CaL}) y la frecuencia de corrientes de entrada transitoria (I_{T1}) con la técnica de patch-clamp.

Resultados: El análisis por Western blot confirmó la presencia de tanto A_1R como A_{2AR} en las 4 cámaras cardíacas del cerdo. En miocitos auriculares aislados la densidad de I_{CaL} era de $1,4 \pm 0,2$ pA/pF y la frecuencia de I_{T1} era de $1,9 \pm 0,6$ /min en condiciones basales. La estimulación de los A_{2AR} con CGS21680 no tuvo efecto en la I_{CaL} ($1,4 \pm 0,3$ y $1,3 \pm 0,2$ pA/pF antes y después de la exposición a CGS) y tuvo un efecto moderado en la I_{T1} ($2,0 \pm 0,9$ y $2,8 \pm 0,9$ /min antes y después de la exposición a CGS). La estimulación beta-adrenérgica con isoproterenol (ISO) aumentó significativamente la I_{CaL} (desde $1,4 \pm 0,3$ hasta $6,8 \pm 1,3$ pA/pF, $p < 0,01$) y la activación de A_1R con R-PIA, fue capaz de revertir este efecto (desde $6,8 \pm 1,3$ hasta $1,3 \pm 0,2$ pA/pF, $p = 0,02$). Sin embargo, R-PIA no revertió el efecto de ISO en la I_{T1} (Control: $1,8 \pm 0,9$ /min; ISO: $5,2 \pm 1,7$ /min; ISO + R-PIA: $7,0 \pm 1,6$ /min). Estos resultados son comparables a datos obtenidos en miocitos auriculares de pacientes en ritmo sinusal.

Conclusiones: Los receptores de adenosina A_1 y A_{2A} se expresan en las 4 cámaras del corazón porcino, y modulan la I_{CaL} y la frecuencia de los I_{T1} en miocitos auriculares porcinos de una manera comparable a la de miocitos auriculares de pacientes en ritmo sinusal, sugiriendo que el corazón porcino podría ser un modelo útil para estudios funcionales de estos receptores.

P739. LA FALTA DE FUNCIÓN DE PITX2 EN EL MIOCARDIO AURICULAR PROVOCA UN REMODELADO ESTRUCTURAL Y ELECTROFISIOLÓGICO PROCLIVE A DESARROLLAR PROCESOS ARRITMOGÉNICOS

Ana María Chinchilla Ruiz, Houria Daimi, Ricardo Caballero Collado, Eva Delpón Mosquera, Juan Tamargo Menéndez, Juan M. Cinca Cuscullola, Leif Hove-Madsen, Diego Franco Jaime, Departamento de Biología Experimental de la Universidad de Jaén, Jaén, Departamento de Farmacología de la Universidad Complutense, Madrid y Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Pitx2 es un factor de transcripción homeótico que juega un papel esencial en el desarrollo de la determinación derecha/izquierda durante el desarrollo embrionario. La generación de ratones modificados genéticamente con falta de función de *Pitx2* muestra una letalidad embrionaria temprana con la presencia de múltiples malformaciones cardíacas, lo cual demuestra el papel esencial de este factor de transcripción en la cardiogénesis. Recientemente, distintos estudios de asociación genética global han mostrado evidencias de un nuevo papel de *PITX2* en el corazón adulto. Estos estudios han demostrado de forma independiente que distintas variantes génicas cercanas al gen *PITX2*, en la región cromosómica 4q25 están fuertemente asociadas con fibrilación auricular (FA) en pacientes humanos. Nuestro grupo de investigación ha demostrado por primera vez que la expresión de *PITX2C* está disminuida en pacientes con FA, sustentando con ello un vínculo molecular entre la falta de función de *PITX2* y FA. Además, el estudio morfológico, molecular y electrofisiológico de mutantes condicionales para *Pitx2* en las cámaras auriculares, pero no ventriculares, en el ratón muestran alteraciones en la amplitud de potencial de acción, del potencial de membrana en reposo, así como un registro de ECG característicos de bloqueo atrioventricular. La falta de función de *Pitx2* en el miocardio auricular altera la expresión de los canales de sodio y potasio, lo cual está mediado por la expresión anómala de microRNAs. Así, *Pitx2* constituye un regulador esencial de la función eléctrica en las aurículas, y su falta resulta en alteraciones celulares y moleculares asociadas a procesos arritmogénicos.

P740. ESPECTRO MUTACIONAL DEL GEN TGFB2 EN PATOLOGÍA AÓRTICA

María Martín Fernández, María Isabel Rodríguez García, María Palacin Fernández, Oliva Concepción Fernández Cimadevilla, Juan Carlos Llosa Cortina, Beatriz Díaz Molina, Eliecer Coto García, César Morís de la Tassa, Área del Corazón, Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral y Departamento de Genética Molecular del Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Asturias).

Antecedentes: La válvula aórtica bicúspide (VAB) es una anomalía congénita de gran relevancia tanto por su prevalencia (afecta al 0.5-2% de la población) como por sus implicaciones clínicas, ya que se asocia tanto a patología valvular precoz como al desarrollo de aneurismas y disecciones de aorta. Se trata de una entidad desconocida tanto en cuanto a su predisposición genética como en cuanto a patogenia. En concreto, la patogénesis del desarrollo de patología aórtica en pacientes con VAB es aún desconocida. Por otro lado, se han descrito varios genes implicados en el desarrollo de aneurismas de aorta torácica y disecciones tipo A, entre ellos los genes del receptor tipo 1 y tipo 2 del factor de crecimiento transformante (TGFB1 y TGFB2). En particular, en el exón 4 del TGFB2 es donde se acumula mayor número de mutaciones asociadas con patología aórtica.

Objetivos: Analizamos, mediante secuenciación, el exón 4 dentro del gen del TGFB2 en pacientes con VAB con y sin patología de aorta ascendente y en un grupo control de pacientes con válvula aórtica trivalva (VAT) con y sin patología asociada.

Resultados y conclusiones: 147 pacientes, 80 con VAB, (64 varones, 50 ± 15 años) de estos 48% con estenosis, 50% insuficiencia, 1% disección, 46% con aneurisma y 8% con coartación aórtica, 11% antecedentes familiares. En el grupo de pacientes con VAT (39 varones, 69 ± 10 años): 42% con estenosis, 8% con insuficiencia, 5% con aneurisma. Encontramos 2 variantes genéticas en pacientes con VAB, una ya descrita Asn389Asn y otra nueva Phe164Leu en un paciente con aneurisma de aorta. En el grupo control, encontramos también dos variantes nuevas (Asp157Glu y His328His) y una ya descrita (Asn389Asn) todas en pacientes con estenosis severa. La búsqueda de variantes en el resto del gen, ya puesta en marcha, permitirá confirmar si la variación en este gen puede estar asociada a una mayor predisposición a patología aórtica y/o valvular.