

Título: Disfunção cardíaca em animal nocaute para o receptor do tipo 2 para bradicinina: papel do óxido nítrico

Autor: Danilo Roman Campos

Orientador: Jader dos Santos Cruz

Resumo

As bradicininas são importantes peptídeos moduladores da função cardiovascular. Elas atuam através da ativação de dois distintos receptores, receptores do tipo 1 e 2, denominados B1R e B2R. Esses receptores são acoplados a proteína G, ativando vias de sinalização intracelular. O papel que ambos desempenham na fisiologia cardíaca ainda é pouco conhecido. Por este motivo, decidimos estudar o animal nocaute para o B2R (B2R^{-/-}), para averiguarmos o papel que este desempenha no controle da função cardíaca. Utilizando a técnica de Langendorff foi caracterizada uma redução na capacidade contrátil do coração isolado. Para melhor investigarmos os mecanismos envolvidos na disfunção cardíaca, estudamos os miócitos cardíacos isolados. Foi constatado que a capacidade contrátil, tanto de células isoladas do ventrículo direito como do esquerdo, apresentou redução significativa, bem como aumento no tempo para 50% da contração e relaxamento. Para caracterizarmos as propriedades elétricas das células isoladas do ventrículo esquerdo utilizamos a técnica de “patch-clamp” nos modos “current”- e “voltage-clamp” e foi constatado que, comparando-se o controle com o B2R^{-/-} o potencial de ação apresenta uma duração maior; o potencial de repouso encontra-se mais despolarizado; a corrente de potássio retificadora de entrada (I_{K1}) não está alterada; a corrente de potássio transiente de saída (I_{to}) encontra-se reduzida; a corrente de potássio retificadora de saída (I_k) não foi alterada e a corrente de cálcio do tipo L ($I_{Ca,L}$) foi atenuada. Além disso, os processos cinéticos da I_{to} e $I_{Ca,L}$ foram, de uma forma geral, alterados. Avaliamos a liberação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático através da técnica de microscopia confocal e constatamos que animais B2R^{-/-} apresentam uma liberação fracional reduzida de Ca^{2+} . Para caracterizarmos alterações na produção de espécies reativas do oxigênio avaliamos a produção basal de

superóxido pelos cardiomiócitos e constatamos que os animais B2R^{-/-} apresentam uma produção basal aumentada, quando comparados com os animais controle. Também averiguamos a participação do óxido nítrico (NO) na modulação da I_{to}, I_{Ca,L} e do transiente global de Ca²⁺. Constatamos que o NO é, em parte, responsável pela redução da I_{to} e I_{Ca,L} nos cardiomiócitos de animais B2R^{-/-}, porém o NO não é responsável pela redução observada do transiente global de Ca²⁺. Tomando em conjunto, nossos dados indicam que os animais B2R^{-/-} apresentam uma redução importante na função cardíaca, sendo este fenótipo devido, em parte, às alterações na eletrofisiologia das células cardíacas, na redução da liberação de Ca²⁺ dos estoques intracelulares (retículo sarcoplasmático) e no aumento da produção de superóxido. Além disso, as alterações encontradas devem-se provavelmente, a uma produção aumentada de óxido nítrico. Em suma, o fenótipo cardíaco apresentado pelos animais B2R^{-/-} assemelha-se àquele encontrado na insuficiência cardíaca, indicando que os camundongos B2R^{-/-} desenvolvem naturalmente esta patologia.

Palavras-chave: receptor B2 para bradicinina, óxido nítrico, patch-clamp, cálcio, insuficiência cardíaca, coração, superóxido.