

**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<sup>-/-</sup> apresentam uma produção basal aumentada, quando comparados com os animais controle. Também averiguamos a participação do óxido nítrico (NO) na modulação da I<sub>to</sub>, I<sub>Ca,L</sub> e do transiente global de Ca<sup>2+</sup>. Constatamos que o NO é, em parte, responsável pela redução da I<sub>to</sub> e I<sub>Ca,L</sub> nos cardiomiócitos de animais B2R<sup>-/-</sup>, porém o NO não é responsável pela redução observada do transiente global de Ca<sup>2+</sup>. Tomando em conjunto, nossos dados indicam que os animais B2R<sup>-/-</sup> 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 Ca<sup>2+</sup> 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<sup>-/-</sup> assemelha-se àquele encontrado na insuficiência cardíaca, indicando que os camundongos B2R<sup>-/-</sup> desenvolvem naturalmente esta patologia.

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