

## MORTALIDAD TEMPRANA EN RATONES TRANSGÉNICOS.

### Efectos de la sobreexpresión cardíaca del receptor AT1 de angiotensina II completo y mutado

Matorra, L.F.<sup>1</sup>; Rey Deutsch, A.<sup>1</sup>; Donato, M.<sup>1</sup>; Gullace, F.<sup>2</sup>; Casanova, V.<sup>2</sup>; Cicale, E.<sup>2</sup>; Pidal, G.<sup>3</sup>; Lightowler, C.<sup>3</sup>; Morales, C.<sup>1</sup>; Basso, N.<sup>1</sup>; Gelpi, R.<sup>1</sup>

1.- Instituto de Fisiopatología Cardiovascular (INFICA). Universidad de Buenos Aires. Sede Facultad de Medicina, 2.- Bioterio Central. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires. 3.- INFICA. UBA. Sub-sede Facultad de Ciencias Veterinarias [f\\_matorra@hotmail.com](mailto:f_matorra@hotmail.com)

**INTRODUCCIÓN.** Está probado que el incremento en la activación del receptor AT1 (RAT1), así como su sobreexpresión a nivel cardíaco aumenta la incidencia de muerte súbita. Sin embargo, no se sabe si la mortalidad está uniformemente distribuida a lo largo de la vida, y si existe vinculación de la misma con las diferentes vías de señalización del RAT1. El objetivo del presente estudio fue determinar la función ventricular, las alteraciones electrocardiográficas y la sobrevida en dos modelos de ratones transgénicos, uno con sobreexpresión de del RAT1 y el otro con sobreexpresión del RAT1 más desacople de la proteína G.

**MATERIALES Y MÉTODOS.** Se establecieron tres grupos: grupo 1 (G1) grupo control, donde se incluyeron ratones no transgénicos (n=7); grupo 2 (G2) incluyó ratones con sobreexpresión cardíaca específica del RAT1 completo (n=5) y grupo 3 (G3) ratones con sobreexpresión del RAT1 más la mutación específica que desacopla la proteína G (n=8). Todos los animales fueron sometidos a electrocardiogramas de superficie y cateterismo cardíaco para evaluar la función ventricular izquierda (FVI). Previo a los estudios los animales fueron pesados. Los electrocardiogramas se realizaron con un electrofonocardiógrafo tricanal marca Fukuda Denshi, modelo FD 31-P con los animales sujetos en una jaula "ad Hoc" o previa anestesia con una mezcla de Ketamina (100 mg/kg)-Xilazina (1,25 mg/kg). Seguidamente se procedió a la disección de la arteria carótida derecha y la posterior colocación de un catéter heparinizado de 1,4 French ("fluid filled"). Dicho catéter es avanzado hasta el ventrículo izquierdo con el objeto de medir las presiones ventriculares (PVI), sus derivadas (dP/dt, mmHg/seg) y la presión arterial. Las mencionadas variables se registrarán en tiempo real por medio de un software específico para el procesamiento de los datos en placa convertidora analógica-digital. Una vez finalizadas las determinaciones funcionales los animales, todavía anestesiados se sacrificarán con una sobredosis de tiopental sódico. Los resultados se procesaron estadísticamente.

**RESULTADOS.** Se construyeron curvas de Kaplan Meier en G1, n= 92, G2, n=144, y G3, n=30. En G1 y G3 no se observó mortalidad, mientras que en G2 fue del 40% (p<0,05 vs G1 y G3). La frecuencia cardíaca fue de 492±29 l/min (G1), 300±24 l/min (G2) (p<0,05 vs G1) y 185±5 l/min (G3) (p<0,05 vs G1 y G2). El segmento PQ fue 44±3 mseg (G1), 92±3 (G2) (p<0,05 vs G1) y en G3 no se midió debido la ausencia de intervalo PQ. Se observó bloqueo atrioventricular (BAV) de 2º grado en G2 y de 3º grado en G3. La FVI sistólica y diastólica no presentó cambios significativos ni se observaron signos de insuficiencia cardíaca. El cociente peso del corazón (mg)/peso corporal (gr) fue para G1: 4±0,1; G2: 4±0,3; G3: 8±0,1 (p<0,05 vs G1 y G2).

**CONCLUSIONES.** La sobreexpresión del RAT1 completo se asocia a la aparición de bradiarritmias e incremento significativo de la mortalidad, no vinculada a insuficiencia cardíaca. El desacople de la proteína G induciría hipertrofia y BAV de 3º; sin embargo, suprime la mortalidad temprana inducida por la sobreexpresión del RAT1.