

21 DE NOVIEMBRE DE 03

## Canales de calcio controlan la relajación arterial

Unos investigadores han descubierto que un tipo específico de canal de calcio -proteína que se asemeja a un poro que se encuentra en la membrana de la célula y controla el flujo de calcio hacia el interior celular- regula la relajación de las arterias coronarias.

Los estudios demostraron que ratones diseñados para que carecieran de estos canales de calcio tenían arterias coronarias estrechas y tenían tejido fibroso en sus corazones, que es evidente cuando los corazones animales reaccionaron a la restricción crónica de sangre. Los investigadores presumen que drogas que tengan como blanco de ataque a este canal de calcio se podrían utilizar algún día para tratar las enfermedades cardiovasculares abriendo las arterias obstruidas.

Los investigadores, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes [Kevin Campbell](#), publicaron sus resultados en el número del 21 de noviembre de 2003, de la revista *Science*. Campbell y sus colegas en la Universidad de Iowa colaboraron con los investigadores del Centro Médico de la Administración de Veteranos en Iowa City, del Centro Médico de la Universidad de Loyola y del Centro Médico de la Universidad Texas Southwestern.

---

"Si se pudieran desarrollar drogas que abrieran el canal, las mismas podrían llevar a la relajación y abertura de las arterias."

- Kevin P. Campbell

---

El canal del calcio estudiado se activa mediante las diferencias de voltaje a través de la membrana de la célula que hacen que se abra, permitiendo que el calcio fluya hacia el interior de la célula. La función de los canales de calcio es crucial en una amplia gama de funciones fisiológicas, incluyendo la transmisión de los impulsos nerviosos, la contracción muscular y la activación de genes. Aunque se había demostrado que un tipo de canal de calcio, llamado tipo L, controlaba la contracción muscular, la función de otro

tipo de canal, llamado tipo T, seguía siendo desconocida en su mayor parte, dijo Campbell. El canal L se abre en respuesta a grandes diferencias de voltaje a través de la membrana de la célula, mientras que el canal T responde a una “despolarización más débil”, dijo.

Campbell y sus colegas se interesaron inicialmente en el estudio del canal T porque investigaciones realizadas por otros científicos indicaban que podía estar involucrado en la fusión de células musculares, o mioblastos, que tiene lugar durante el desarrollo y la reparación de los músculos. El laboratorio de Campbell se concentra en el estudio de las distrofias musculares, y los científicos razonaron que una mejor comprensión de la maquinaria de formación muscular los ayudaría.

Para estudiar los canales T, los investigadores crearon un ratón knock-out que carecía de un tipo de canal T, llamado canal  $\alpha_{1H}$ . “Aunque nuestro interés principal era inicialmente observar cómo estos mioblastos funcionaban y se fusionaban, encontramos que los mioblastos parecían totalmente normales en estos animales”, dijo Campbell. Entonces nos dimos cuenta de que otro tipo de canal, el  $\alpha_{1G}$ , podría regularse por aumento para compensar la pérdida”. Sin embargo, cuando los científicos estudiaron la estructura de varios músculos, encontraron una acumulación llamativa de tejido fibroso en el músculo cardíaco.

“Pensamos que era probable que esta fibrosis no se debiera directamente a la anomalía del músculo cardíaco, porque sabíamos que el canal T no estaba presente en músculo ventricular adulto”, dijo Campbell. “Así que debería haber sido causada por otra anomalía, quizá en los vasos sanguíneos”.

Cuando los investigadores realizaron estudios visuales de las arterias coronarias de los ratones y midieron su contractilidad, encontraron que las arterias presentaban formas irregulares y estrechas, aunque los vasos se contraían normalmente. Tales aberraciones habrían privado de sangre al corazón, induciendo fibrosis, dijo Campbell.

Para analizar la capacidad de relajar las arterias coronarias de los ratones knock-outs, los investigadores administraron drogas que en ratones de tipo salvaje causaban dilatación arterial. Sin embargo las drogas no produjeron tal efecto en los ratones knock-outs.

“Así que esta relajación disminuida sugería contundentemente que este canal estaba involucrado en la relajación arterial, lo que resultó una sorpresa dado que los canales de calcio no habían sido involucrados en la contracción, sino en la relajación”, dijo Campbell.

Como era esperable, cuando los investigadores le administraron níquel -que bloquea los canales T- a los ratones de tipo salvaje, la dilatación de sus arterias disminuyó.

Otras investigaciones han demostrado que un canal completamente distinto, el canal de potasio, juega una función clave en la regulación de la relajación muscular. Campbell y sus colegas teorizaron que los iones calcio que atraviesan los canales T pueden, de alguna manera, realizar la regulación fina de los canales de potasio.

Los resultados de otros dos experimentos apoyaron esta idea, dijo Campbell. Encontraron que una droga que abre los canales de potasio causó la dilatación arterial tanto en ratones de tipo salvaje como en ratones knock-outs para el canal T. Además, cuando aislaron el canal de potasio, encontraron que se asociaba físicamente con el canal T.

Muchos rompecabezas permanecen sin respuesta, como la función del canal T en la relajación de las arterias coronarias, dijo Campbell. Un rompecabezas surgió de los descubrimientos de los científicos en los una droga que relaja las arterias, llamada nitroprusiato de sodio, produjo una cierta relajación arterial en los ratones knock outs. Esta droga libera el químico óxido nítrico que relaja las arterias, lo que hace que los científicos creen que sólo la relajación mediada por el óxido nítrico es deficiente en los ratones knock outs.

Una comprensión mejor de la función de los canales T podía generar nuevos tratamientos para las enfermedades cardiovasculares, dijo Campbell. “Nuestros resultados actuales indican que el bloqueo de esos canales causa la constricción de las arterias coronarias, que es algo que claramente no se desea hacer durante el tratamiento de enfermedades cardíacas”, dijo Campbell. “Sin embargo, si se pudieran desarrollar drogas que abrieran el canal, las mismas podrían llevar a la relajación y apertura de las arterias. Actualmente existen varios tratamientos para los abrir los vasos sanguíneos, pero es posible que el entendimiento de este proceso pueda llevar a nuevas metodologías para causar vasorrelajación”, dijo. “Estamos muy entusiasmados sobre el potencial de este trabajo”.