

La titina y el colágeno determinan la rigidez diastólica del corazón

(Wu Y, Cazorla D, Labeit D y col. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 2151-2162)

Wu y colaboradores mencionan que las propiedades diastólicas del músculo cardíaco determinan en buena parte el llenado del corazón, incluyendo el volumen diastólico final, que a su vez y utilizando el mecanismo de Starling determina la actividad sistólica. En este trabajo, los autores establecen la contribución del colágeno y de las dos isoformas de la titina a la rigidez miocárdica.

Clásicamente se tiene el concepto de que la rigidez diastólica del ventrículo izquierdo es determinada principalmente por el contenido de colágeno, así como de su tipo y de su orientación tridimensional. De hecho, el aumento significativo de la rigidez miocárdica en situaciones patológicas, como las valvulopatías o la cardiopatía isquémica, se atribuyó a un aumento del colágeno. Sin embargo, el miocardio está constituido mayoritariamente por miocitos y el colágeno sólo representa un porcentaje mínimo de la masa ventricular. Si nos detenemos en este concepto "anatómico" cabe preguntarse si ante semejante desproporción es lógico pensar que la rigidez esté determinada solamente por el colágeno. En el estudio de Wu y colaboradores se muestra fuerte evidencia experimental de que el miocito es un determinante mayor de la rigidez miocárdica. El elemento responsable de la rigidez del miocito es una proteína gigante denominada titina. Esta proteína funciona como un "resorte" y está ubicada entre el extremo de la miosina y la línea Z. En su estudio, Wu y colaboradores comunicaron varios e importantes aspectos funcionales de esta proteína. Primero, empleando sofisticadas técnicas que permiten "liberar" a la titina de su anclaje en la miosina, mostraron que la contribución de la titina a la tensión pasiva del miocito se extiende a la tensión pasiva del miocardio en su totalidad, lo cual sugiere que la titina contribuye junto con el colágeno a la tensión pasiva del músculo cardíaco. Segundo, ampliando trabajos previos en ratas y cerdos, estos autores determinan los papeles de las dos isoformas de la titina sobre la rigidez diastólica: la N2BA y la N2B. La primera es más grande y más distensible y la segunda es más pequeña y más rígida. La expresión de estas dos isoformas depende de la especie. En un extremo encontramos que el ventrículo izquierdo del ratón expresa exclusivamente N2B y la aurícula izquierda de bovino casi exclusivamente N2BA. Otras especies expresan estas dos isoformas aunque en diferente porcentaje de cada una. En el caso del hombre, la expresión es uniforme para ambas isoformas de manera tal que el cociente entre las dos es uno o cer-

cano a uno. Los autores sugieren que en condiciones fisiológicas, es decir, cuando el sarcómero no está alargado, la contribución del colágeno a la rigidez es mínima y es más importante la titina como determinante. En cambio, en situaciones patológicas, cuando la longitud del sarcómero aumenta, el colágeno se vuelve más importante como factor determinante de la rigidez. Otro papel muy importante para la titina, según estos autores, es el de factor responsable de la fuerza restauradora del miocito después de la contracción. En otras palabras, ya desde la década del sesenta se conoce con cierto detalle la mecánica del músculo papilar, que dio origen a los conceptos actuales de precarga, poscarga y contractilidad en el corazón entero y en el organismo intacto. Es decir, en esa época se entendió bien cómo se contraía el corazón y se estableció la diferencia entre función de bomba y estado contráctil. Sin embargo, por ese entonces no se encontraba una explicación racional para entender cómo el músculo papilar (obviamente reflejaba lo que ocurría con el miocito y a su vez con el sarcómero) volvía a su longitud inicial después de la contracción. Según estos autores, la titina, en su doble función como resorte, sería la respuesta para esa pregunta de la década del sesenta: es decir, por un lado contribuye a la función diastólica y por otro lado devuelve el sarcómero a su longitud inicial una vez que se contrae.

De esta forma, los autores proveyeron las bases para futuras investigaciones sobre la estructura y la función de la titina en relación ahora con la patología. En el presente trabajo se describe la función de esta proteína en corazones normales. Será de considerable interés determinar con evidencia experimental si alteraciones en la titina contribuyen a alteraciones de la rigidez ventricular en ciertas patologías. Alguna evidencia ya existe. En un trabajo de los mismos autores se mostró que perros con insuficiencia cardíaca por alta frecuencia cardíaca inducida por marcapaseo (una patología similar a la miocardiopatía idiopática dilatada) mostraron disfunción diastólica que podía atribuirse a alteraciones de la titina.

Este trabajo y otros muy recientes asociados con la misma temática nos obligan a cambiar el concepto muy arraigado en la cardiología de que las alteraciones de la rigidez ventricular siempre son por lesión de la matriz extracelular y no del miocito. Parece que tendremos que cambiar ese concepto.

Dres. Germán G. González, Ricardo J. Gelpi
Facultad de Medicina, UBA