

MARTÍN DONATO^{MTSAC}**El ejercicio agudo modifica la fosforilación de la titina y aumenta la rigidez de los miofilamentos cardíacos**

Müller AE, Kreiner M, Kötter S, Lassak P, Bloch W, Suhr F, et al. Acute exercise modifies titin phosphorylation and increases cardiac myofilament stiffness. *Front Physiol* 2014;5:449. <http://doi.org/zc3>

El efecto beneficioso de la actividad física, realizada con regularidad, es generalmente aceptado, no solo en individuos sanos, sino también en el contexto de algunas enfermedades cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca, en la que se demostró que el ejercicio mejora el pronóstico de los pacientes.

Algunos trabajos recientes sugieren que el ejercicio podría contribuir también a modificar la rigidez pasiva del miocito, a través de cambios en la fosforilación de la titina. Esta proteína se expresa en todos los músculos estriados y se codifica en un único gen. La titina es una proteína gigante que se ubica en el sarcómero y que permite el montaje correcto de este, sirviendo como una especie de “resorte molecular” que colabora en el restablecimiento de la longitud original del sarcómero. De esta manera, la titina interviene directamente en la regulación de la distensibilidad de los miofilamentos.

El músculo esquelético expresa una isoforma de titina llamada N2A (3,3-3,7 MDa), mientras que en mamíferos la titina cardíaca está expresada como dos isoformas: una corta y rígida denominada N2B (3,0 MDa) y una larga y más distensible denominada N2BA (3,2-3,7 MDa). La rigidez de los miofilamentos está determinada por la relación entre las isoformas N2BA/N2B de la titina y de forma postraslacional por la fosforilación de la región Banda N2 PEVK.

Los cambios en la fosforilación de la titina son críticos en determinadas patologías cardiovasculares que involucran incremento de la rigidez miocárdica. De esta manera, los autores plantean la hipótesis de que el ejercicio podría alterar las propiedades de la titina.

Para probar esta hipótesis, Müller y colaboradores hicieron que ratas adultas corrieran en una cinta durante 15 minutos (20 m/min), luego fueron sacri-

ficadas y se aislaron miocitos cardíacos y de músculo esquelético para realizar las diferentes determinaciones. Se determinó la fosforilación de la titina en sus residuos Ser4099 y Ser4010 en la región N2-Bus (PKG y PKA-dependiente) y Ser11878 y Ser 12022 en la región PEVK (PKC α y CaMKII δ -dependiente, respectivamente). También se evaluó la tensión pasiva realizando curvas de fuerza/longitud del sarcómero.

Un interesante hallazgo de este estudio es que el ejercicio agudo induce modificaciones postraslacionales divergentes en la titina, ya sea que se considere el músculo cardíaco o el esquelético. Mientras que el ejercicio agudo incrementó la fosforilación de la región PEVK de la titina cardíaca, la misma intervención produjo un efecto opuesto en el músculo esquelético. Esto podría indicar que ambos tipos de músculo sensan de manera diferente la señal mecánica. Así, los resultados de este trabajo muestran por primera vez que existe una respuesta diferente en la fosforilación de la titina del músculo cardíaco respecto del esquelético, luego de un episodio agudo de ejercicio. En consecuencia, los autores concluyen que el ejercicio agudo da por resultado cardiomiocitos más rígidos asociados con un incremento de la fosforilación de la región PEVK de la titina. Para el músculo esquelético, la menor fosforilación de la región PEVK disminuye la rigidez de los miofilamentos. De esta manera, y como hemos mencionado, el ejercicio agudo induce efectos divergentes sobre el músculo cardíaco y el esquelético, particularmente sobre la fosforilación de la titina.

Si consideramos que la titina es un regulador clave de la posición del sarcómero y de la rigidez miocárdica, las observaciones realizadas por Müller y colaboradores en relación con las diferencias entre el músculo cardíaco y el esquelético podrían ser importantes para mantener la integridad estructural, especialmente de los músculos esqueléticos sometidos a entrenamiento. Para el músculo cardíaco, el ejercicio agudo induce un cambio en la rigidez de los miofilamentos regulada por la titina, lo cual podría mejorar el llenado ventricular y de esta manera la descarga sistólica, colaborando con el mecanismo de Frank-Starling, el cual es importante durante condiciones de ejercicio.