



6044-562. LA AUSENCIA DEL *TWO-PORE CHANNEL* 1 INDUCE ALTERACIONES METABÓLICAS A NIVEL CARDIACO

Vanessa García Rúa¹, Susana Bravo¹, Sandra Feijóo-Bandín¹, Diego Rodríguez-Penas¹, Ana Mosquera-Leal¹, Miguel Rivera², José Ramón González-Juanatey¹ y Francisca Lago¹ del ¹Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela (IDIS), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela (A Coruña) y ²Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Resumen

Introducción y objetivos: Los Two Pore Channels (TPCs: TPC1 y TPC2) son potenciales canales iónicos (de calcio y/o sodio) voltaje dependientes activados por NAADP. Sin embargo, también se ha visto que estos canales son capaces de detectar el estado nutricional de la célula, más concretamente, TPC1 que se encuentra predominantemente en los endosomas, parece tener un papel clave en la regulación del estado metabólico a nivel celular. Por ello, nuestro objetivo es determinar las alteraciones metabólicas tanto en ratones KO para TPC1 frente a wt. como en experimentos *in vitro*.

Métodos: Para determinar los procesos metabólicos desregulados en ventrículo izquierdo de ratones KO para TPC1 frente a wt llevamos a cabo un estudio proteómico mediante LC-MALDI-MS. Mediante western blot 2-DE validamos proteínas claves en la glucólisis. En cultivo primario de cardiomiocitos neonatales de rata, silenciados mediante ARNi para TPC1, llevamos a cabo ensayos de captación de glucosa y ácidos grasos.

Resultados: Identificamos un total de 108 proteínas en ratones KO para TPC1 y wt. La mayoría de las proteínas identificadas como desreguladas en ratones KO para TPC1 frente a wt, parecen ser claves en el metabolismo de la glucosa. Por ello, mediante western blot en dos dimensiones determinamos los niveles de una proteína clave de la glucólisis como la enolasa, encontrándose dos de sus isoformas como incrementadas en los ratones KO frente a wt. Además el silenciamiento de TPC1 en cultivo primario de cardiomiocitos neonatales de rata indujo un incremento estadísticamente significativo en la captación de 2-deoxy-D-[3H]-glucosa ($p < 0,01$).

Conclusiones: Estos resultados muestran que en el ventrículo izquierdo de ratones KO para TPC1 frente a wt existe un incremento en proteínas claves del metabolismo de la glucosa y asimismo, mediante experimentos en cultivo de cardiomiocitos neonatales de rata, previamente silenciados con un ARNi para TPC1, también se ha observado un incremento de la captación de glucosa. Todos estos resultados ponen de manifiesto que TPC1 puede tener un papel clave como regulador del metabolismo cardiaco.