



4045-5. ESTUDIO DEL PAPEL DE LOS NUEVOS RECEPTORES ENDOLISOSOMALES TPCN1 Y TPCN2 EN EL CORAZÓN DE HUMANO, RATA Y RATÓN

Vanessa García Rúa¹, Sandra Feijóo-Bandín¹, Diego Rodríguez-Penas¹, Ana Mosquera-Leal¹, Manuel Portolés², Miguel Rivera², José-Ramón González-Juanatey¹ y Francisca Lago¹ del ¹Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña y ²Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Resumen

Introducción y objetivos: Los receptores two-pore channel (TPCN1, TPCN2) fueron recientemente identificados como canales iónicos endolisosomales. Su papel a nivel cardiovascular se desconoce, por lo que nuestro objetivo es el estudio de los efectos de la delección de TPCN1 en ratones, así como su regulación por estados metabólicos y enfermedades cardiovasculares.

Métodos: Se llevó a cabo un análisis proteómico diferencial en ventrículos izquierdos de corazones de ratones macho control (n = 3) y knockout (n = 3) para TPCN1 (TPCN1 KO). La detección fue mediante SYPRO Ruby y la identificación mediante MALDI-TOF/TOF. Se utilizó PCR a tiempo real y western blot para cuantificar los niveles de ARNm y proteína de TPCN1 y TPCN2 en: 1) ventrículo izquierdo de pacientes no diabéticos con insuficiencia cardíaca (HF, n = 36), con cardiomiopatía isquémica (ICM, n = 16) o dilatada (DCM, n = 20); y donantes sanos (CTL, n = 6), 2) ratas macho Sprague-Dawley con dieta normal y alta en grasa y 2) ratas macho Zucker (ZDF) y control (ZL).

Resultados: Se observaron diferencias en 27 spots (fold-change > 1,8 y p < 0,05), todos ellos aumentados en TPCN1 KO respecto a wt. El cambio más importante fue FABP3 (Fatty acid binding protein 3). Por otro lado, se observó un aumento en la expresión de TPCN1 (p = 0,018) y TPCN2 (p = 0,001) en pacientes con insuficiencia cardíaca respecto a controles. Este aumento es significativo para TPCN2 en todos los grupos (ICM, p = 0,008; DCM, p = 0,001), para TPCN1 solo en DCM (p = 0,015). Observamos un aumento en la expresión de TPCN1 (p = 0,012) y TPCN2 (0,0041) en ratas Sprague-Dawley con dieta alta en grasa (n = 13) respecto a control. Se observa un descenso en la expresión de TPCN1 (p = 0,0001) y TPCN2 (p = 0,0005) en ratas Zucker (n = 10) respecto a control (n = 10).

Conclusiones: La ausencia del receptor TPCN1 induce la alteración de FABP3, lo que sugiere una alteración en el transporte de ácidos grasos. Ambos receptores parecen ser reguladores claves en el metabolismo cardíaco, ya que su expresión se regula tanto por dieta como por obesidad. La expresión de TPCN1 está claramente incrementada en los pacientes con insuficiencia cardíaca y es específica de cardiopatía. El aumento en la expresión de TPCN2 también se produce en estos pacientes, pero parece tener un mecanismo más general. Estos datos sugieren que el sistema endolisosomal juega un papel clave en la regulación cardíaca.