



## 6024-285. ALTERACIONES METABÓLICAS DERIVADAS DE LA AUSENCIA DE *TWO PORE CHANNEL 1* (TPCN1) A NIVEL CARDIACO

Sandra Feijóo-Bandín<sup>1</sup>, Vanessa García-Rúa<sup>1</sup>, María García-Vence<sup>1</sup>, Esther Roselló-Lletí<sup>2</sup>, Manuel Portolés<sup>2</sup>, Miguel Rivera<sup>2</sup>, José Ramón González-Juanatey<sup>1</sup> y Francisca Lago<sup>1</sup> del <sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS) (A Coruña) y <sup>2</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Los *two pore channels* (TPCNs) son nuevos canales iónicos dependientes de voltaje que actúan como canales de Ca<sup>2+</sup> o Na<sup>+</sup>. Los TPCNs participan en la regulación de diversos procesos biológicos y, recientemente, se ha propuesto su implicación en la fisiopatología de trastornos metabólicos como el desarrollo de obesidad o diabetes mellitus tipo 2. Debido a la importancia de estas patologías en el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas, nos propusimos estudiar el posible papel de TPCN1 en la regulación del metabolismo a nivel cardiaco.

**Métodos:** Se utilizaron las técnicas proteómicas 2-DE-MALDI-MS y LC-MALDI-MS para analizar el mapa proteico del ventrículo cardiaco izquierdo de ratones TPCN1 knockout (KO) en comparación con su wild type (WT) (n = 3), western blot monodimensionales y bidimensionales para validar las diferencias de expresión proteica observadas por estas 2 técnicas (n = 4), y cardiomiocitos neonatales de rata en cultivo para estudiar el efecto del silenciamiento génico de TPCN1 utilizando siRNAs sobre la movilización de los transportadores de glucosa GLUT-4 y sobre la captación de glucosa (n = 5).

**Resultados:** Mediante las técnicas de 2-DE-MALDI-MS y LC-MALDI-MS se encontraron alteraciones en la expresión de proteínas principalmente implicadas en la regulación del metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos, así como también de la cadena respiratoria mitocondrial, en el ventrículo izquierdo de ratones TPCN1 KO en comparación con los WT. Mediante western blot monodimensional y bidimensional se validaron algunas de las proteínas identificadas como alteradas más relevantes (HFABP, enolasa y PGK1), confirmando el incremento en la expresión de HFABP, una proteína de transporte de ácidos grasos clave a nivel cardiaco, y de la enolasa y PGK1, enzimas clave en el proceso de glicólisis. Por último, los experimentos *in vitro* realizados en cardiomiocitos neonatales de rata, en los cuales el gen para TPCN1 se silenció utilizando siRNAs, confirmaron que la disminución en la expresión génica de TPCN1 induce un incremento en la movilización de GLUT4 hacia la periferia celular y en la captación de D-2-desoxi-[3H]-glucosa.

**Conclusiones:** Nuestros resultados son los primeros en la bibliografía en sugerir un papel potencial para TPCN1 en la regulación del metabolismo a nivel cardiaco, pudiendo estar implicados en la fisiopatología de determinadas enfermedades cardiovasculares.