


# Eje mitocondrial de EPAC1 específico del ventrículo en la miocardiopatía inducida por taquicardia: implicaciones para la terapia dirigida

María Teresa la Chica-Lhoëst(1), Jesús Eduardo García Rodríguez(2), Tian Bai(1), Marc Soriano Amores(3), Sergi Casabella Ramón(4), Zoraida Moreno Weidmann(3), L. Chi Hion(5), Anna Polischuk(2), Àngels Solanelles Curcó(2), Valerie Samouillan(6), Gerard Amorós Figueras(7), José Guerra(7) y Vicenta Llorente Cortés(1) de (1)Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC), Barcelona - España, (2)Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona - España, (3)Departamento de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona - España, (4)Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona - España, (5)Departamento de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona - España, (6)Equipe PHYPOL. CIRIMAT, Université de Toulouse Paul Sabatier, Toulouse (Ile-de-France) - Francia y (7)Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBER-CV), Madrid - España

Introducción: La miocardiopatía inducida por taquicardia (TIC) constituye un modelo animal útil para profundizar en los mecanismos de la miocardiopatía dilatada no isquémica (NIDCM), ya que reproduce características clave de esta entidad, como la disfunción mitocondrial. La proteína de intercambio directamente activada por cAMP 1 (EPAC1) es un regulador central de la respuesta al estrés cardíaco, implicado en muerte celular, hipertrofia, manejo del calcio y función mitocondrial. Sin embargo su papel mitocondrial permanece poco definido en la TIC. El objetivo de este estudio fue investigar la participación de EPAC1 en la fisiopatología de la TIC.

Métodos: Se realizaron análisis inmunohistoquímicos en ambos ventrículos de cerdo (N=10) para cuantificar colágeno III, catepsina D y fibrosis total. Los niveles de EPAC1 se determinaron a nivel de ARNm y proteína mediante PCR a tiempo real y Western blot, respectivamente. La localización subcelular de EPAC1 se evaluó mediante fraccionamiento celular y microscopía confocal. La función respiratoria mitocondrial se analizó con tecnología Seahorse. Finalmente, se estudió la asociación entre los niveles de EPAC1 y la respiración mitocondrial.

Resultados: Los corazones con TIC mostraron un aumento significativo de colágeno III, catepsina D, fibrosis total y niveles proteicos de EPAC1 en ambos ventrículos. No obstante, el ARNm de EPAC1 presentó una regulación divergente: incremento en el VD y disminución en el VI. EPAC1 se acumuló en las mitocondrias de los ventrículos dilatados, especialmente en el VD.
La caveolina-3 aumentó en el VI, donde aumentó la colocalización con EPAC1. La respiración mitocondrial mostró una reducción de los cocientes CI/CIV y CII/CIV en ambos ventrículos. En el VD, la función respiratoria se correlacionó negativamente con los niveles proteicos y de ARNm de EPAC1, así como con su acumulación mitocondrial. En el VI, la respiración se asoció negativamente con la proteína total de EPAC1, pero no con su fracción mitocondrial, y se correlacionó positivamente con el ARNm de EPAC1.

Conclusiones: La disfunción mitocondrial mediada por EPAC1 contribuye a la fisiopatología de la TIC de manera específica según el ventrículo. El VI presenta un perfil más adaptativo, asociado a una redistribución preferencial de EPAC1 hacia los túbulos T, lo que podría limitar su señalización mitocondrial y favorecer la preservación de la flexibilidad metabólica ventricular.