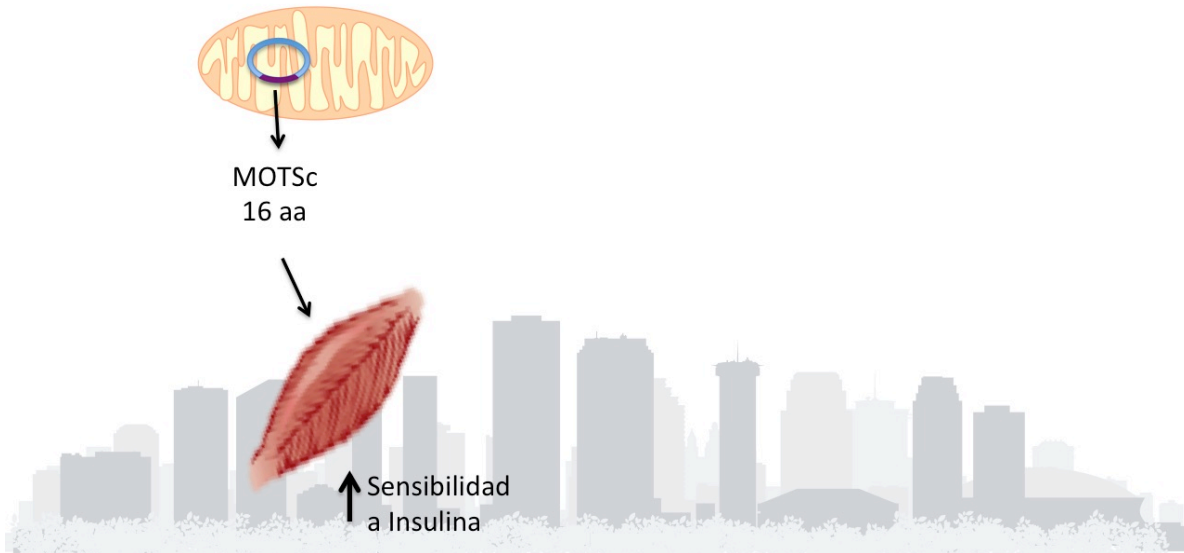


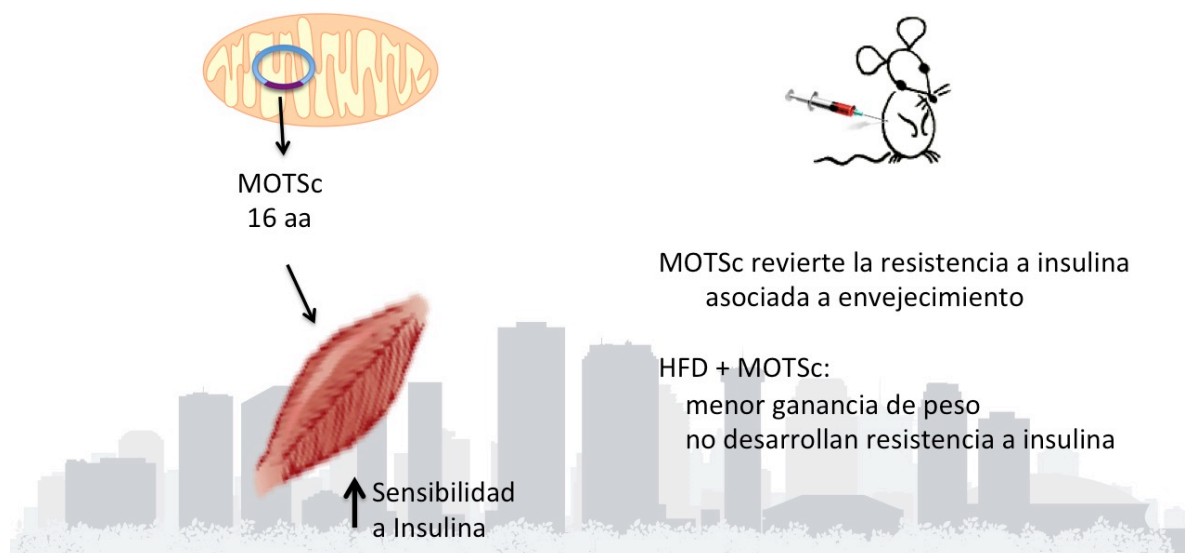
Dinámica mitocondrial y homeostasis metabólica. Técnicas de imagen para el estudio funcional de la célula β .

Saludos a todos desde Nueva Orleans, donde hoy ha empezado el 76 congreso de la Sociedad Americana de Diabetes, la ADA. Mi nombre es Petra Isabel Lorenzo y junto con mis compañeros os iremos resumiendo día a día desde aquí, desde el Keypoints de la SED las novedades que se vayan presentando en este congreso.

Hoy en un primer minisimposio centrado en la mitocondria que llevaba por título “Dinámica mitocondrial y homeostasis metabólica” han dado una visión novedosa de la mitocondria y de la intercomunicación que se da entre la mitocondria y el núcleo. El Dr Changhan Lee nos ha hablado de un nuevo péptido de 16 aa llamado MOTS-c (Mitochondrial ORF Of the 12S rRNA c) que es codificado por el ADN mitocondrial pero se traduce en el citoplasma de la célula. Este péptido regula la fisiología global, actuando principalmente sobre el músculo esquelético, aumentando la sensibilidad a insulina. Es conocido que en el ratón el envejecimiento conlleva el desarrollo de resistencia a insulina, por lo que han analizado en este modelo la acción de MOTS-c.



El tratamiento, mediante inyección intraperitoneal con este péptido restaura la sensibilidad a insulina, no solo en el caso del envejecimiento, sino también en situaciones de obesidad causada por dieta alta en grasa. Los animales alimentados con una dieta alta en grasa y tratados con MOTSc no alcanzan el grado de obesidad de los animales no tratados y además tampoco desarrollan resistencia a insulina evitando el desarrollo de hiperinsulinemia.



El Dr Lee ha llegado a calificar a este péptido como hormona metabólica codificada por la mitocondria, ya que es secretado a la sangre a través de la cual llega a su órgano diana principal que es el músculo esquelético. Una de las cuestiones que se le han planteado a Dr, Lee después de su ponencia es cómo entra este péptido en las células y él ha comentado que aunque todavía no se sabe, cree que ocurre sin necesidad de receptor.

En una segunda charla la Dra. Andrea Hevener, ha seguido hablando de la sensibilidad a insulina del músculo esquelético, en este caso en relación con el receptor α de estrógenos, ER α . Es conocido que la alteración de la acción del receptor de estrógenos causa obesidad y disfunción metabólica tanto en humano como en ratón, sin embargo, los mecanismos responsables todavía no están definidos. El músculo esquelético está implicado en el metabolismo de los ácidos grasos y es uno de los principales responsables de eliminación de la glucosa en respuesta a insulina. Debido a su función, con una demanda energética elevada, el músculo esquelético tiene un alto número de mitocondrias. Dado que la alteración de la acción del receptor de estrógenos causa obesidad y disfunción metabólica, la Dra Hevener ha

estudiado el efecto de la deficiencia de ER α en músculo esquelético, centrándose en su efecto sobre las mitocondrias. Para ello han generado un modelo de ratón en el que se ha deplecionado el receptor alfa de estrógenos específicamente en el músculo (ratones MERKO). Estos animales tienen alteración de la homeostasis de la glucosa y aumento de la adiposidad, acompañado de una reducción del metabolismo oxidativo. El análisis ex vivo del músculo esquelético de los ratones MERKO ha demostrado una reducción de la capacidad de captación de glucosa en respuesta a insulina. Estudio detallado de este músculo ha revelado una alteración de las mitocondrias de estos animales. Las mitocondrias de estos ratones MERKO que son mucho más grandes que las que se encuentran en animales control. Esto es debido a una alteración de la fisión mitocondrial, causada por activación de PKA y descenso de Calcineurina que dan lugar a la inactivación de Drp-1 (dynamin-related protein 1). Estos estudios ponen de manifiesto la importancia de los procesos de fusión y fisión mitocondrial a la hora de mantener la flexibilidad de la respuesta ante alteraciones en el aporte de nutrientes.

El simposio de esta tarde se ha centrado en la aplicación de nuevas técnicas de Imagen para el estudio de la funcionalidad de la célula beta.

En una primera charla, el Dr Anders Tengholm, ha hablado de la utilización de la microscopia TIRF (Total Internal Reflection Fluorescence Microscopy) para monitorizar las alteraciones de los niveles de cAMP, no sólo en células aisladas sino también en las células de islotes intactos. Utilizando esta tecnología ha demostrado que el tratamiento con palmitato causa una alteración en la generación de cAMP inducida por glucosa, resultando en una secreción de insulina deficiente.

Posteriormente el Dr, Richard Benninger ha demostrado la posibilidad de utilizar la optogenética para estudiar cómo se coordina la respuesta del islote. Esta técnica ampliamente usada en neurología, se puede usar también en el islote gracias a la existencia Gap Junctions permiten la transmisión de la señal entre células. Mediante la utilización de esta técnicas, el Dr.

Benninger ha demostrado la existencia de heterogeneidad dentro del islote. No todas las células del islote son excitadas de la misma forma, y ha visto que las células excitables se encuentran agrupadas en clusters, y que solo son necesarias unas pocas células para transmitir y coordinar estas oscilaciones a todo el islote.

Posteriormente la Dra. Manami Hara ha demostrado la heterogeneidad en la distribución de los islotes en el páncreas. Utilizando páncreas de ratón han implementado un programa para poder integrar grandes imágenes y realizar la cuantificación de la cantidad de islotes que hay en cada zona ,cabeza, cuerpo o cola del páncreas y la composición celular de los mismos. Entre otras cosas, la Dra. Hara ha indicado que la distribución de los islotes en el páncreas no es homogéneo, y tampoco lo es la forma y tamaño de los islotes en las diferentes zonas. Además la composición de los islotes también es diferente dependiendo de la zona que se estudie, indicando que los islotes con mayor abundancia de células PP se encuentran en la cabeza del páncreas. Basándose en sus datos, la Dra. Hara ha planteado sus dudas sobre si los estudios de análisis del páncreas endocrino basado en 5 o 6 secciones son suficientes, ya que se pueden estar sobre estimando o subestimando datos en función de la zona en la que se esté realizando el estudio, proponiendo la utilización de un mayor número de secciones.. El objetivo de este estudio, es implementar el programa informático que permita la caracterización el páncreas humano.