

Corazón de mosca: genética, fisiología, medicina y más allá

The Fly Heart: Genetics, Physiology, Medicine and Beyond

GRECO HERNÁNDEZ¹

En la investigación en biología, la definición de los organismos llamados “modelo” ha permitido entender las leyes y procesos fundamentales de los seres vivos. En biomedicina, el estudio de estas especies ha llevado al entendimiento de los mecanismos moleculares de muchas patologías y al desarrollo de sus tratamientos. La mosca *Drosophila melanogaster* ha sido por más de un siglo uno de los organismos modelo más emblemáticos y relevantes en biología. Esta especie ha llevado al descubrimiento de muchos procesos fundamentales en biología molecular, biología celular, herencia, genética de poblaciones y biología del desarrollo, entre otros, muchos de ellos con importantísimas aplicaciones médicas.

En la actualidad, *Drosophila* es un organismo con una sólida y significativa cantidad de recursos y herramientas genéticas y biotecnológicas que permiten estudiar en profundidad nuevos procesos, mecanismos y fenómenos biológicos y médicos. El advenimiento de la biología genómica hizo posible en el año 2000 la secuenciación del genoma entero de esta especie, (1) que nos llevó a descubrir que ~ 70% de los genes humanos están conservados en *Drosophila*. Por ello, la implicación urgente de esta mosca en el entendimiento de diversas afecciones humanas es muy relevante y no se ha hecho esperar. El estudio de la fisiología cardíaca y sus patologías es uno de estos campos de estudio, cuyo desarrollo tendrá importantísimas implicaciones médicas.

El grupo de Paola V. Ferrero, del Centro de Investigaciones Cardiovasculares de la Universidad Nacional de La Plata y del Departamento de Ciencias Básicas y Experimentales de la Universidad Nacional del Noroeste de Buenos Aires, ha sido pionero en la Argentina en usar *Drosophila* y sus herramientas genéticas para estudiar la biología molecular que subyace a la fisiología del corazón. Este grupo ya ha demostrado una fuerte relación entre el envejecimiento y el transitorio del ion calcio (Ca^{2+}) citosólico, un ion divalente crucial para la contracción cardíaca. (2) Las proteínas responsables de este proceso están codificadas por genes altamente conservados en secuencia y funcionamiento entre *Drosophila* y el ser humano. Una de ellas es la proteína SERCA, un polipéptido clave en el secuestro de Ca^{2+} hacia el retículo sarcoplasmático. Los trabajos de Ferrero y de otros grupos de investigación han demostrado

que el deterioro del manejo y transitorio del Ca^{2+} está entre los mecanismos celulares que causan daño a la función cardíaca. Esto significa que una consecuencia del mal acoplamiento excitocontráctil cardíaco es la sobrecarga de Ca^{2+} intracelular, y esta es una de las principales causas de isquemia/reperfusión y de arritmias en el humano. (3, 4)

En el trabajo que se publica en este número de la *Revista Argentina de Cardiología*, Santalla, Portiansky y Ferrero (5) manipulan genéticamente diversas estirpes de *Drosophila* a fin de estudiar el envejecimiento y el efecto de alcaloides que afectan el sistema nervioso central (en este caso, la cafeína) sobre el transitorio del ion Ca^{2+} , así como su influencia sobre la frecuencia de contracción cardíaca. Demuestran una correlación entre ellos de manera similar a como ocurre en el ser humano. Esto es, que la cafeína incrementa el transitorio de Ca^{2+} a lo largo del período de vida de *Drosophila*. Además, observaron que la edad también influye sobre el efecto de la cafeína en la frecuencia cardíaca, y que en este fenómeno SERCA tiene una expresión similar al tejido cardíaco humano, es decir, en células de discos intercalares.

Los resultados de Santalla y colaboradores (5) indican que la mosca *Drosophila* es un buen modelo para estudiar la genética de varios fenómenos de la fisiología cardíaca en el ser humano, como el envejecimiento y la adicción a sustancias que afectan el sistema nervioso, como la cafeína. En palabras de los autores, sus resultados demuestran que el tejido cardíaco de este organismo modelo “*recapitula la dinámica del Ca^{2+} intracelular observada en mamíferos frente a situaciones experimentales variadas, lo que valida el uso del modelo para futuras investigaciones en las que se podrán estudiar, mediante la genómica, transcriptómica y proteómica, las variaciones de genes y productos génicos frente a diferentes noxas*”. Esto permitirá aplicar fármacos que atenúen o exacerben la actividad de diversas proteínas y vías metabólicas que regulan la actividad del corazón.

Una de estas proteínas sería la serina/treonina quinasa TOR (*target of rapamycin*), crucial en el control del crecimiento celular en respuesta a diversos estímulos celulares como factores de crecimiento y hormonas, así como en respuesta a diversos estreses.

(6) TOR integra estas señales para modular el proceso global de síntesis de proteínas a través del control de eIF4E y 4E-BP, enzimas reguladoras de este proceso. Así, TOR es clave en la regulación de la expresión genética y está altamente conservada en los eucariontes. (6) Hace poco tiempo se ha descubierto que TOR está vinculada a hipertrofia cardíaca en el humano, (7, 8) pero su mecanismo de acción en este fenómeno no se conoce con claridad. Por ello, recientemente, el grupo de trabajo de Ferrero también ha abordado el estudio de la vía TOR en el tejido cardíaco de *Drosophila*, observando que TOR, eIF4E y 4E-BP están involucradas en el manejo del calcio intracelular. Estos hallazgos enfatizan la importancia de *Drosophila* como modelo para entender la genética y la fisiología cardíaca del corazón humano y su validez en el diseño de tratamientos con diversos fármacos.

A futuro, el advenimiento de nuevas tecnologías permitirá ampliar el horizonte de *Drosophila* como modelo del funcionamiento del corazón humano. Por ejemplo, la edición de genes con las nuevas y poderosas metodologías desarrolladas últimamente (9) promete un sinfín de aplicaciones en el estudio del corazón de la mosca para entender su genética, fisiología, medicina e incluso más allá.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Adams MD, Celniker SE, Holt RA, Evans CA, Gocayne JD, Amanatides PG. The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science* 2000;287:2185-95. <http://doi.org/fpw42z>
2. Santalla M, Valverde CA, Harnichar E, Lacunza E, Aguilar-Fuentes J, Mattiazzi A, et al. Aging and CaMKII alter intracellular Ca²⁺ transients and heart rhythm in *Drosophila melanogaster*. *PLoS One* 2014;9:e101871. <http://doi.org/bqp6>
3. Said M, Becerra R, Palomeque J, Rinaldi G, Kaetzel MA, Diaz-Sylvester PL. Ca²⁺ Sparks and Ca²⁺ waves are the subcellular events underlying Ca²⁺ overload during ischemia and reperfusion in perfused intact hearts. *J Moll Cell Cardiol* 2015;79:69-78. <http://doi.org/bqp5>
4. Said M, Becerra R, Palomeque J, Rinaldi G, Kaetzel MA, Diaz-Sylvester PL, et al. Increased intracellular Ca²⁺ and SR Ca²⁺ load contribute to arrhythmias after acidosis in rat heart. Role of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H1669-83. <http://doi.org/b9w9s6>
5. Santalla M, Portiansky EL, Ferrero PV. *Drosophila melanogaster*, un modelo animal emergente en el estudio de enfermedades cardíacas humanas. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:424-30.
6. Fonseca BD, Graber TE, Hoang HD, González A, Soukas AA, Hernández G, et al. Evolution of TOR and Translation Control. En: Hernández G, Jagus R, editors. *Evolution of the protein synthesis machinery and its regulation*. Switzerland: Springer; 2016. p. 327-412. <http://doi.org/bsk8>
7. Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L, McMullen JR. *Pharmacol Ther* 2010;128:191-227. <http://doi.org/ckkt2d>
8. Wang RH, He JP, Su ML, Luo J, Xu M, Du XD, et al. The orphan receptor TR3 participates in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy by controlling mTOR signalling. *EMBO Mol Med* 2013;5:137-48. <http://doi.org/fz9kc6>
9. Doudna JA, Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 2014;346:1258096. <http://doi.org/f3m37r>