



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

Licenciatura en Biomedicina

Instituto de Fisiología

Laboratorio de Cardiología Molecular

Tesis:

Rol de los canales TRPC en el desarrollo de la fibrosis cardíaca mediada por la diabetes mellitus tipo 2

Que para obtener el grado de:

Lic. en Biomedicina

Presenta:

Alejandro Benavides Carrasco

Director:

D.C José Everardo Avelino Cruz

Puebla, Pue. Mayo 2022

“Al investigador más puro y sobresaliente salido de esta universidad debe llegar también el ruido de las fábricas, para que ese investigador sepa que es también, junto con nosotros, un obrero que está edificando México”

Julio Glockner Lozada

Abreviaturas	4
Resumen	6
1. Introducción	7
2. Justificación	9
3. Metodología	10
4. Desarrollo	11
4.1 Diabetes Mellitus	11
4.2 Corazón	16
4.3 Cardiomiopatía diabética	18
4.4 Mecanismos celulares y moleculares de las complicaciones cardiovasculares asociadas a la DM2	19
4.5 Alteraciones metabólicas	20
4.6 Muerte celular	22
4.7 Insuficiencia cardíaca asociada a la DM2	24
4.8 Fenotipos de la insuficiencia cardíaca asociada a la cardiomiopatía diabética	25
4.9 Fibrosis cardíaca	29
4.10 Fibroblastos y miofibroblastos	34
4.11 TRPC	37
4.12 TRPC y fibrosis cardíaca asociada a la DM2	43
5. Conclusiones	50
6. Perspectivas	51
7. Bibliografía	52
8. Infografía	63

Abreviaturas

A1c: Hemoglobina Glucosilada

ADA: American Diabetes Association

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AGE: Advanced Glycation End-products

AGL: Ácidos Grasos Libres

α -SMA: Alfa- Actina de Músculo Liso

ATP: Adenosín Trifosfato

Ca^{2+} : Ion Calcio

$[\text{Ca}^{2+}]_i$: Concentración de calcio intracelular

DAG: Diacilglicerol

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

ICFEP: Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada

ICFER: Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Reducida

ICHE: Insuficiencia Cardíaca Hipertensiva Espontánea

IP_3 : Inositol Trifosfato

LE: Long Evans

LZDF: Lean Zucker Diabetic Fatty

MEC: Matriz Extracelular

NCX: Intercambiador Sodio-Calcio

OZDF: Obese Zucker Diabetic Fatty

PAG: Productos Avanzados de Glucosilación

PIP₂: Fosfatidilinositol-bifosfato

PLC: Fosfolipasa C

PMCA: ATPasa de Calcio de la Membrana Plasmática

RAGE: Receptor for Advanced Glycation End-products

ROS: Reactive Oxygen Species

RPAG: Receptor de los Productos Avanzados de Glucosilación

SERCA: ATPasa de Calcio del Retículo Sarcoplásmico

SOCE: Store-Operated Calcium Entry

STZ: Streptozotocina

TGF- β : Transforming Growth Factor- β

TRP: Canales Receptores de Potencial Transitorio

TRPC: Canal Receptor de Potencial Transitorio en su forma Canónica o Clásica

Resumen

La fibrosis cardíaca es un componente importante para el desarrollo de la cardiomiopatía diabética. Esta enfermedad cardíaca se caracteriza por la pérdida de la capacidad del ventrículo izquierdo para cumplir con la principal función del corazón que es bombear la sangre.

Existen diversos mecanismos celulares y moleculares que están involucrados en el desarrollo de este proceso fibrótico, la evidencia sugiere que los canales TRPC participan como efectores moleculares en esta patología.

A pesar de que existe suficiente evidencia que señala la participación de los canales TRPC en el desarrollo de la fibrosis cardíaca asociada a múltiples causas, no existe evidencia disponible que relacione a estos canales con el desarrollo de la fibrosis cardíaca asociada a la diabetes mellitus tipo 2. Este trabajo pretende establecer un marco teórico que sirva como referencia para futuros trabajos que estudien, a nivel molecular, la fisiopatología de la cardiomiopatía diabética.

1. Introducción

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico caracterizado por el incremento de la glucosa en sangre. En los últimos años, su relevancia como problema de salud pública alrededor del mundo ha aumentado. La incidencia es alarmante y las proyecciones estadísticas sugieren que para el año 2045 la cifra de personas diagnosticadas con este padecimiento será de 700 millones; México ocupa el sexto lugar mundial en casos de diabetes mellitus (Saeedi et al., 2019).

La diabetes mellitus causa alteraciones en la fisiología cardiovascular, las cuales son particularmente importantes, por ser potencialmente mortales. Desde hace muchos años y hasta la fecha existe un debate acerca de la existencia de una cardiomiopatía asociada a la diabetes mellitus. Inicialmente, algunos trabajos de investigación pretendían asociar los cambios en el tejido cardíaco con otro tipo de enfermedades como la hipertensión, sin embargo, actualmente la cardiomiopatía diabética se define como un cambio en la composición, estructura y función del corazón en ausencia de enfermedad coronaria o hipertensión (Burr & Stewart, 2021; Rubler et al., 1972).

Existen diversos estudios que han destacado la participación de muchos mecanismos implicados en el desarrollo de esta enfermedad, entre los que destacan la fibrosis cardíaca asociada a la diabetes mellitus. Este proceso fibrótico es relevante porque eventualmente llevará a desarrollar insuficiencia cardíaca (Frangogiannis, 2021).

Uno de los principales partícipes del desarrollo de este proceso fibrótico son los canales TRPC. Estas proteínas están implicadas en la fisiopatología de la fibrosis cardíaca y, aunque existe suficiente evidencia para comprobar su participación,

hasta el momento no se ha demostrado su papel en el desarrollo de la fibrosis cardíaca asociada con la diabetes mellitus tipo 2 (Kinoshita, 2010).

Destaca así, la importancia de que la ciencia y en especial, la investigación científica, sumen esfuerzos para entender los mecanismos y los procesos fisiopatológicos que explican este fenómeno y así poder desarrollar diferentes estrategias que ayuden al progreso de los tratamientos en beneficio de la calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad.

2. Justificación

El objetivo de este trabajo es presentar las diversas manifestaciones y complicaciones en el sistema cardíaco que presentan los individuos y los modelos experimentales de diabetes mellitus, así como dejar evidencia teórica del rol de los canales TRPC en el desarrollo de la fibrosis cardíaca asociada a la DM2.

La principal razón de ser de este trabajo es que, hasta el momento de su realización, en los repositorios online de artículos científicos no existe evidencia que sugiera la participación directa de los canales TRPC en el desarrollo de la fibrosis cardíaca asociada a la DM2, ni su papel como posible diana terapéutica, a pesar de que existe evidencia que señala a los TRPC como partícipes del desarrollo de la fibrosis cardíaca asociada a otros factores.

Con la línea de investigación que se lleva a cabo en el laboratorio de Cardiología Molecular del Instituto de Fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla es posible cumplir con las perspectivas de trabajo y de estudio que fueron planteadas en este texto y que por razones pandémicas no fue posible cumplir.

3. Metodología

Para la elaboración de este trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos online PubMed, Google Scholar, Elsevier, sciELO y ScienceDirect. De estos repositorios fueron utilizados los artículos científicos de interés con acceso gratuito.

De acuerdo con los criterios y lineamientos establecidos para la creación de esta tesis, para la los puntos 4.1, 4.2 y 4.3, los cuales comprenden aspectos históricos, se tomaron en cuenta todos los artículos científicos que consideramos prudentes para la creación de este escrito; de esta manera no se excluyeron artículos aunque ya tuvieran más de 60 años de haberse publicado.

Para el resto de las secciones se consideraron artículos que fueran publicados en los últimos 3 años, aunque para poner en contexto sobre algunos datos históricos, consideramos algunos algunas referencias de los últimos 20 años.

Las palabras clave que se utilizaron para la búsqueda fueron: corazón, diabetes, insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, fibroblastos, calcio, TRPC, TRPC3 y TRPC6.

4. Desarrollo

4.1 Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus se define como un trastorno metabólico de tipo crónico. Está caracterizado principalmente por la presencia de hiperglucemia, es decir, niveles elevados de glucosa en sangre, en combinación con defectos en la producción o en la utilización de la insulina. También se desarrollan alteraciones en la regulación del metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas (Matzinger, 2018; DeFronzo, 2015).

La DM tiene una incidencia mundial del 9.3% de la población global de adultos con edades entre los 20 y los 79 años (Saeedi et al., 2019). Los principales factores de riesgo para el desarrollo de diabetes son: un estilo de vida poco saludable; ingesta de alimentos con un alto contenido calórico, ingesta de bebidas endulzadas, falta de actividad física, aumento de la grasa corporal, historial familiar con presencia de casos de diabetes mellitus (NIDDK, 2016).

A pesar de que el propósito de esta tesis no es establecer ni esclarecer la relación entre los factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus, la idiosincrasia y el sistema socioeconómico en el que vivimos, es de suma importancia reconocer desde el área médico-biológica, que estos factores no biológicos desempeñan un rol muy importante en el desarrollo de esta patología.

Existe una correlación entre un nivel socioeconómico bajo y un limitado acceso a la educación con el desarrollo de la diabetes mellitus. Una posible explicación a este fenómeno es que las personas con un nivel socioeconómico más alto tienen mayor acceso a la educación y pueden consumir alimentos de mejor calidad, mejorando de manera consciente su estilo de vida y su alimentación.

De ahí la relevancia de establecer mejores políticas o campañas de prevención y cuidado hacia los individuos con hábitos riesgosos o que han tenido un historial de familiares con diabetes (Suwannaphant et al.,2017).

Según la American Diabetes Association, ADA, por sus siglas en inglés, se puede distinguir esta patología por su etiología y por los signos clínicos que presentan los pacientes que la padecen (ADA, 2021). Existen diferentes tipos de diabetes mellitus: diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes gestacional y otros tipos de diabetes ocasionadas por causas específicas (ADA, 2021).

Dado que la mayoría de los casos de diabetes mellitus alrededor del mundo se presentan en la forma 1 y 2, serán esas formas de diabetes las que describiré a continuación y, debido a su impacto en la salud pública, a lo largo de esta tesis me enfocaré en la diabetes mellitus del tipo 2 así como las alteraciones fisiológicas que causa este padecimiento en el sistema cardiovascular.

1.- Diabetes tipo 1: Se presenta como una enfermedad autoinmune. Es decir, las células encargadas de la producción de insulina en el páncreas son destruidas por las células del sistema inmunológico. Esto conlleva a la deficiencia absoluta de insulina.

2.- Diabetes tipo 2: Este tipo de diabetes es el más común, se debe a la pérdida progresiva de la secreción de insulina por parte de las células *B pancreáticas* y frecuentemente está relacionada a la presencia previa de resistencia a la insulina.

Una de las mejores estrategias para el tratamiento de la diabetes mellitus es la clasificación oportuna del tipo de diabetes que padecen, esto permite adaptar un tratamiento oportuno que le permita a las personas diagnosticadas tener una mejor calidad de vida (ADA, 2021).

La ADA ha definido una serie de criterios diagnósticos para la diabetes mellitus, los cuales se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 1. Criterios diagnósticos establecidos por la American Diabetes Association para el diagnóstico de la diabetes mellitus (ADA, 2021).

Prueba	Criterios diagnósticos
1.- Hemoglobina glucosilada o A1c Esta prueba mide el promedio de los niveles de glucosa en sangre de los dos o tres meses anteriores.	Los resultados de A1c en sangre se interpretan de la siguiente manera: Normal $\leq 5.7\%$, Prediabetes 5.7% a 6.4% Diabetes $\geq 6.5\%$.
2.- Glucosa plasmática en ayuno Esta prueba mide los niveles de glucosa en sangre durante el ayuno. El ayuno consiste en no consumir alimentos o bebidas (excepto agua) al menos 8 horas antes de la prueba.	La interpretación de los resultados es la siguiente: Normal < 100 mg/dl Prediabetes 100 mg/dl a 125 mg/dl Diabetes >126 mg/dl.
3.- Prueba de tolerancia oral a la glucosa La prueba consiste en evaluar los niveles de glucosa en sangre antes y dos horas después de consumir una bebida endulzada. Funciona para evaluar cómo el cuerpo del paciente está procesando la glucosa.	Los resultados de esta prueba se interpretan de la siguiente manera: Normal < 140 mg/dl Prediabetes 140mg/dl a 199 mg/dl Diabetes >200 mg/dl.

4.- Prueba espontánea de glucosa en plasma Esta prueba se realiza especialmente en pacientes que presentan síntomas de diabetes: Micción frecuente, sed excesiva, fatiga extrema, visión borrosa, pérdida de peso sin razón aparente.	Al realizar esta prueba espontánea se puede diagnosticar diabetes sí: Se encuentran niveles de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dl.
--	---

Actualmente la diabetes mellitus es una de las patologías más importantes para nuestra sociedad, pues las cifras de pacientes con este diagnóstico son cada vez más altas. Como puede observarse en la figura 1 la región de América del Norte y Caribe será una zona donde se concentren muchos de estos casos de acuerdo con las estimaciones para el año 2045. Esto ha convertido a la diabetes en uno de los principales retos a resolver para las instituciones de salud pública y para la investigación biomédica.

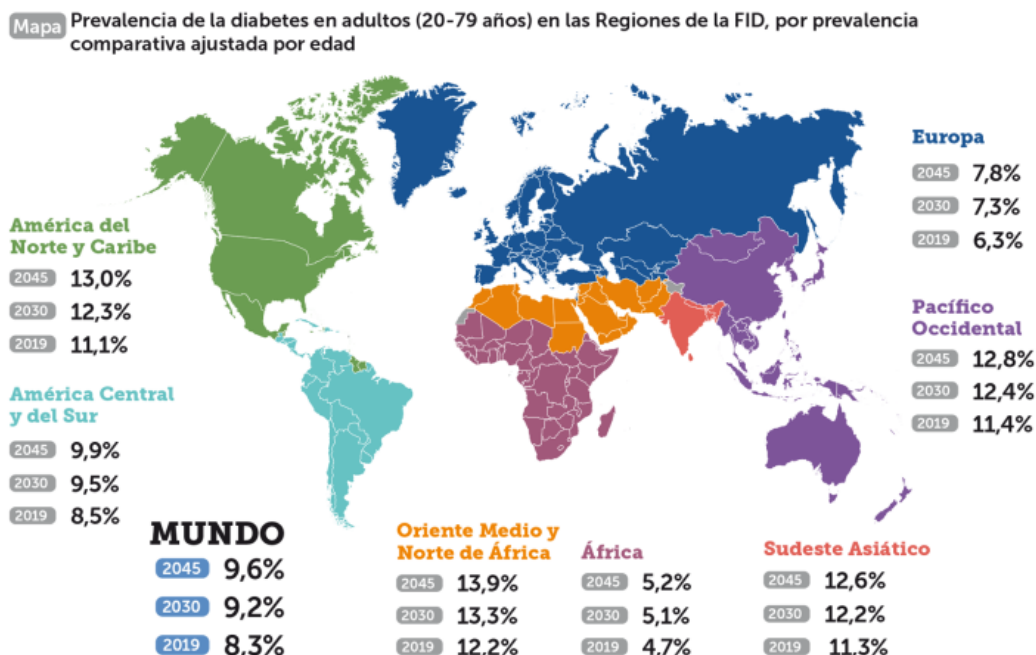


Figura 1. Mapa de la prevalencia mundial de diabetes mellitus en las regiones de la FID (Reproducido de Revenga J, 2020).

De acuerdo con un estudio realizado en 2019, el número de personas que vivían con diabetes mellitus era de 463 millones alrededor del mundo durante ese año, esta cifra por sí sola es alarmante, pero las proyecciones estadísticas del mismo estudio son todavía tanto alarmantes como desesperanzadoras, se prevé que la cifra aumente a 578 millones para 2030 y que en 2045 esta cifra sea de 700 millones. México ocupa el sexto lugar a nivel mundial en casos de DM; las proyecciones indican que para 2045, nuestro país seguirá estando dentro de los diez primeros lugares a nivel mundial (Saeedi et al.,2019).

4.2 Corazón

El corazón se puede definir como una bomba doble que trabaja incesantemente para saciar la demanda de nutrientes que requieren todas y cada una de las células de nuestro cuerpo. Está compuesto por una población celular heterogénea, en este órgano coexisten cardiomiocitos que son las células contráctiles, células endoteliales, fibroblastos, células vasculares de músculo liso, pericitos y células del sistema inmunológico, entre otras. Todos estos tipos celulares cumplen con una función específica y coordinada, esta característica en combinación con una red compleja de interacciones intercelulares resulta relevante para mantener funcional al corazón. Cuando existe una disrupción en esta red intercelular se da paso a un estado patológico (Perbellini et al., 2018; Pinto et al., 2016).

Como se puede observar en la figura 2, anatómicamente, el corazón puede ser descrito como una “órgano hueco”, conformado por cuatro cavidades: una aurícula y un ventrículo derecho (conocido como corazón derecho) así como una aurícula y un ventrículo izquierdo (corazón izquierdo), estas cavidades se encargarán de cumplir su función de bomba al llevar a cabo un proceso que se conoce como ciclo cardíaco (Boron & Boulpaep, 2017).

El ciclo cardíaco es una secuencia de eventos electromecánicos que se repiten cada vez que el corazón late, este ciclo está compuesto por dos fases una de contracción, formalmente llamada **sístole** y una fase de relajación también conocida como **diástole**. En el corazón derecho la sístole funciona para expulsar la sangre hacia la circulación pulmonar, consiguiendo que la sangre llegue a las estructuras pulmonares donde tendrá que ser oxigenada nuevamente para seguir su camino hacia las venas pulmonares las cuales desembocan en la aurícula izquierda, aprovechando el gradiente de presión se llena el ventrículo izquierdo con la finalidad eyectar la sangre oxigenada hacia la circulación sistémica cuando se presente una nueva contracción.

El sistema cardiovascular se compone de tres elementos funcionales que necesitan trabajar de manera adecuada y sincrónica: el corazón, la sangre y los vasos sanguíneos. Estos tres elementos cuentan con diversos mecanismos de regulación que se adaptan a las necesidades cotidianas y a las demandas metabólicas del cuerpo humano. Cuando alguno de estos elementos básicos falla en su propósito, la funcionalidad sistémica se ve comprometida y puede desencadenar enfermedades potencialmente mortales (Boron & Boulpaep, 2017).

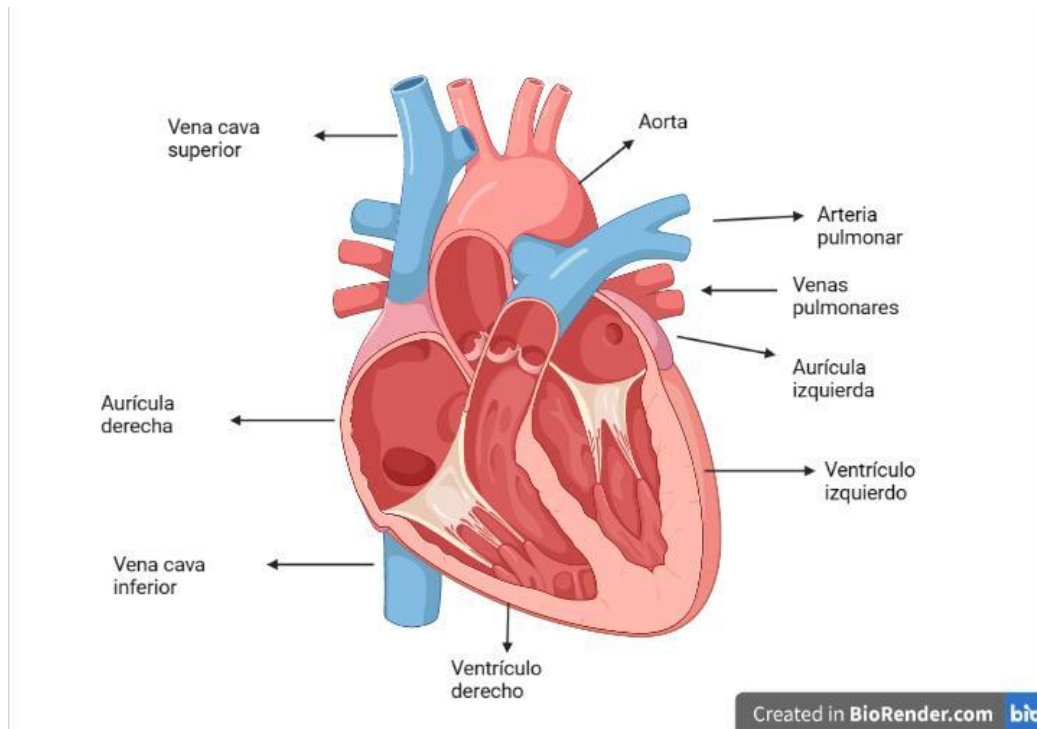


Figura 2. Representación de un corte transversal del corazón con la finalidad de esquematizar y evidenciar las principales estructuras anatómicas que participan en el recorrido que realiza la sangre durante el ciclo cardíaco (La imagen es creación propia).

4.3 Cardiomiopatía diabética

Se ha documentado desde hace casi setenta años la existencia de una cardiopatía asociada a la diabetes mellitus. En 1954, Lundbæk describió una disfunción miocárdica en pacientes con diabetes mellitus, posteriormente, en 1972, Rubler y colaboradores fueron quienes mediante estudios postmortem de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus demostraron la existencia de hipertrofia en la pared del ventrículo izquierdo sin la existencia previa de enfermedad coronaria, hipertensión, enfermedad valvular o consumo excesivo de alcohol. Estos casos fueron particularmente relevantes para iniciar los estudios acerca de las alteraciones que causan la diabetes mellitus al tejido cardíaco (Seferović y Paulus, 2015).

Los pacientes del estudio de Rubler y colaboradores presentaban las clásicas manifestaciones clínicas de una cardiomiopatía: cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva asociada con lesiones patológicas caracterizadas por la hipertrofia miocárdica, fibrosis y alteraciones de los pequeños vasos sanguíneos del corazón (Rubler et al., 1972).

El trabajo de Rubler y colaboradores estableció las bases para el estudio de las alteraciones cardíacas ocasionadas por la DM2. A partir de entonces se ha documentado y demostrado mediante diversos estudios, que el hecho de padecer diabetes mellitus del tipo 2 está asociado a un riesgo importante de desarrollar una enfermedad cardiovascular (Athithan et al., 2019; Galderisi et al., 1991; Shah et al., 2015).

La principal causa de hospitalización y posterior muerte en los individuos que presentan este trastorno metabólico es algún tipo de enfermedad cardiovascular. Se ha demostrado que los pacientes diabéticos tienen de 2 a 5 veces más riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular que los individuos de su misma edad que no la presentan (Borghetti et al., 2018; Wei et al., 1998).

Existen múltiples complicaciones cardiovasculares asociadas a la diabetes mellitus tipo 2, estas complicaciones del sistema cardiovascular tienen sus orígenes en diversos mecanismos celulares y moleculares relacionados con las alteraciones metabólicas que presentan aquellos individuos con diabetes mellitus del tipo 2. Por ejemplo, se ha descrito que entre las principales causas de mortalidad entre aquellas personas que tienen DM2 se encuentran la enfermedad coronaria, ataques cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca (Wong et al., 2016).

4.4 Mecanismos celulares y moleculares de las complicaciones cardiovasculares asociadas a la DM2

En esta sección describiré a grandes rasgos los principales mecanismos celulares y moleculares que están involucrados en el desarrollo de la cardiopatía diabética, aunque existen múltiples mecanismos, por cuestiones de delimitación destacaré aquellos que convergen en la aparición de la fibrosis cardíaca y que son importantes para el desarrollo fisiopatológico de la insuficiencia cardíaca asociada a la DM2.

Es importante aclarar que la mayoría de estos mecanismos merecen una discusión individual y exhaustiva, así como también es importante resaltar que no todos los mecanismos fisiopatológicos serán revisados aunque serán mencionados y que uno de los mecanismos que están presentes en la aparición de esta cardiomiopatía, la fibrosis cardíaca, será revisada con más detalle en los apartados siguientes, ya que es parte del tema central de este trabajo de investigación.

4.5 Alteraciones metabólicas

Uno de los principales mecanismos fisiopatológicos de la cardiomiopatía diabética es una alteración en el metabolismo cardíaco. De acuerdo con Salvatore y colaboradores, al corazón sano se le puede definir como un “omnívoro metabólico” pues este órgano presenta una flexibilidad metabólica importante debido a la necesidad fisiológica de garantizar la producción constante de energía en forma de ATP mediante el sustrato que se encuentre disponible.

Bajo condiciones normales la mayor parte de la energía utilizada por este órgano se obtiene de la oxidación de ácidos grasos libres, esta oxidación aporta entre 60 y 90% de la energía, el 40 o 10% restante se obtiene de la oxidación del piruvato por la glucólisis.

En el corazón diabético existe un cambio en el metabolismo celular el cual consiste en que el 100% de la energía en forma de ATP se produce por la oxidación de los AGL (Salvatore et al., 2021).

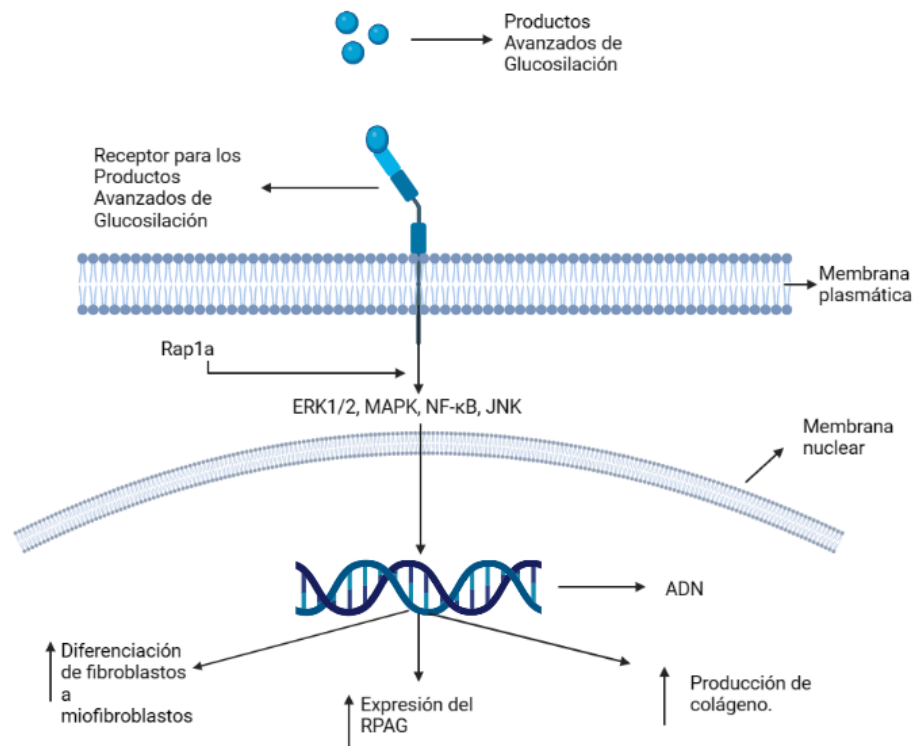
Lo anterior podría parecer normal pues en condiciones no patológicas esta ruta metabólica es la principal fuente de energía para el corazón, pero al utilizarse a los ácidos grasos libres como único sustrato para producir ATP existe una disrupción en el metabolismo cardíaco pues la glucosa, que puede considerarse como el sustrato secundario para la producción de energía en el tejido cardíaco y que además se encuentra elevada sistémicamente por la naturaleza de la DM2, tenderá a acumularse en este órgano, lo cual resultará en la formación de productos avanzados de glucosilación (PAG). Estos últimos, son proteínas o lípidos que sufren un cambio en su conformación debido a la exposición prolongada a la glucosa, estos PAG o AGE (por sus siglas en inglés: Advanced Glycation End-products) promoverán un estado pro-fibrótico en el corazón al realizar un entrecruzamiento con las fibras de colágeno del miocardio, lo cual

impedirá la degradación enzimática de esta matriz (Barsotti et al., 2009; Goldin et al., 2006).

La relevancia de los PAG para promover un estado fibrótico en el corazón queda en evidencia con los estudios realizados por Burr & Stewart (2021) quienes han demostrado la existencia de interacciones entre la cascada de señalización de los AGE, su receptor RAGE (estas siglas vienen del inglés: Receptor for Advanced Glycation End-products) y la proteína Rap1a; de acuerdo a sus investigaciones, Rap1a se superpone a la cascada de señalización AGE/RAGE en los fibroblastos cardíacos y además esta proteína contribuye a la diferenciación de estas células al mantener la expresión de α -SMA.

Se ha propuesto que los AGE/RAGE y Rap1a, utilizan y activan vías de señalización como ERK1/2 MAPK, NF- κ B y JNK las cuales están implicadas en la síntesis de matriz extracelular, crecimiento y diferenciación celular.

Es decir, los PAG promueven la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos y aumentan la producción de colágeno y al aumento en la expresión del receptor para los PAG como puede ser observado en la figura 3, esta interacción molecular contribuye de manera importante al desarrollo de la fibrosis cardíaca que conlleva al aumento de la rigidez ventricular y a un estado de insuficiencia cardíaca (Burr & Stewart, 2021; Zhao et al., 2014).



Created in BioRender.com **bio**

Figura 3. Esquematización de los eventos que desencadena la unión de los PAG con su receptor, al ocurrir esta unión se activan vías de señalización y factores de transcripción que modulan la expresión del RPAG, también aumentará la diferenciación de los fibroblastos a su forma activa llamada miofibroblastos. Este evento está relacionado con el aumento de la producción de colágeno, una proteína de la matriz extracelular que está relacionada con la aparición de la fibrosis cardíaca y posterior desarrollo de insuficiencia cardíaca (La imagen es creación propia).

4.6 Muerte celular

Otro de los mecanismos celulares implicados en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca asociada a la diabetes mellitus tipo 2, es la muerte celular. De acuerdo con Chen y colaboradores, se pueden distinguir cuatro tipos de muerte celular en los cardiomiocitos: apoptosis, autofagia, necrosis y entosis; de todos estos mecanismos se ha comprobado mediante biopsias que la apoptosis es 85 veces

más elevada en los corazones diabéticos que en los corazones no diabéticos (Chen et al., 2020; Frustaci et al., 2000).

La DM2 y en especial la hiperglucemia, ocasionan muerte celular en los cardiomiocitos. Este proceso de muerte celular es necesario para el aumento del volumen de las cavidades cardíacas y el remodelado cardíaco (He et al., 2013).

Durante la apoptosis se produce la degradación en grandes cantidades de ADN celular; este deterioro en el ADN puede ser evidenciado mediante ensayos de TUNEL (Kyrylkova et al., 2012). Wu y colaboradores han evaluado la apoptosis y el efecto de fármacos anti-apoptóticos en corazones diabéticos obtenidos de un modelo experimental de diabetes inducida por estreptozotocina. En la figura 4 se puede observar una muestra histológica donde se compara, mediante un ensayo de TUNEL, el tejido cardíaco de un grupo control de ratas Wistar con el grupo de ratas Wistar tratado con estreptozotocina, en la figura 4 se observa que las ratas del grupo de DM inducida por STZ tienen un mayor número de células apoptóticas en comparación con el grupo control (Wu et al., 2019).

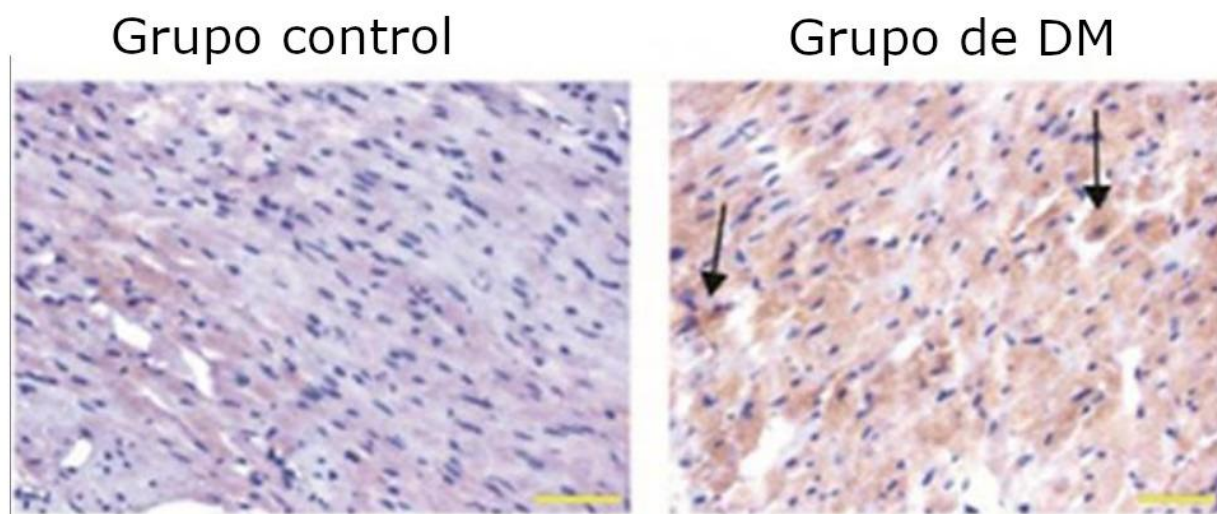


Figura 4. En la imagen se observa una muestra del tejido miocárdico obtenida del grupo control y una muestra obtenida del grupo del modelo experimental de DM

inducida con STZ. En ambas imágenes se presentan los resultados de un ensayo TUNEL para cuantificar la cantidad de células apoptóticas. En el panel izquierdo, en el grupo control se observa un tejido uniforme con los núcleos celulares en color azul o púrpura. En el panel derecho, en la muestra del grupo de DM, se observa un desarreglo en la estructura miocárdica, zonas sin células (en blanco) y en las flechas se señalan los núcleos de las células apoptóticas los cuales están teñidos de color negro. La barra de escala corresponde a 50 μm (Imagen obtenida y modificada de Wu et al., 2019).

4.7 Insuficiencia cardíaca asociada a la DM2

La insuficiencia cardíaca ocasionada por la presencia de diabetes mellitus puede ser considerada la etapa final del desarrollo fisiopatológico de la cardiomiopatía diabética, y al no estar asociada a la presencia previa de enfermedad coronaria o hipertensión, se han estudiado diversos mecanismos con la finalidad de explicar el desarrollo de este fenómeno. Entre los mecanismos fisiopatológicos partícipes del desarrollo de esta patología destacan los siguientes: inflamación, apoptosis, presencia de niveles elevados de lípidos en el tejido miocárdico, alteraciones metabólicas, presencia de productos avanzados de la glicosilación y fibrosis. Estos mecanismos pueden verse simplificados en la figura 5, reproducida de Saldarriaga-Giraldo, 2020.

Las alteraciones previamente mencionadas potencian el proceso de remodelación cardíaca que eventualmente llevará a una disfunción ventricular, potencialmente mortal (Saldarriaga-Giraldo et al., 2020).

CARDIOPATÍA DIABÉTICA

RESISTENCIA A LA INSULINA + HIPERGLICEMIA

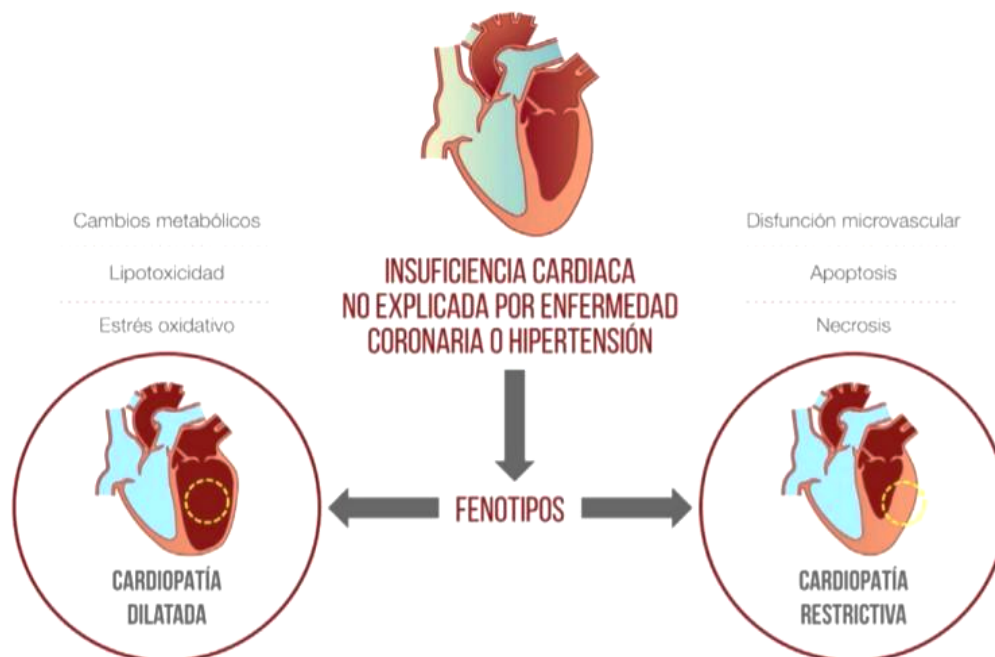


Figura 5. Mecanismos fisiopatológicos y representación de los fenotipos de la insuficiencia cardíaca asociada a la DM2 (Imagen reproducida de Saldarriaga-Giraldo et al., 2020).

4.8 Fenotipos de la insuficiencia cardíaca asociada a la cardiomiopatía diabética

Existen dos fenotipos de insuficiencia cardíaca asociada a la cardiomiopatía diabética (ver figura 5). En el fenotipo dilatado, los individuos manifiestan una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER) mientras que, los pacientes con el fenotipo restrictivo presentan insuficiencia cardíaca con la fracción de eyección preservada (ICFEP).

La primera descripción de la insuficiencia cardíaca asociada a la DM fue una cardiomiopatía dilatada, posteriormente se reportó que los pacientes con DM también pueden presentar el fenotipo restrictivo de insuficiencia cardíaca. De

hecho, entre los pacientes con DM1, existe una tendencia a desarrollar el fenotipo dilatado mientras que, los pacientes con DM2 tienden a desarrollar el fenotipo restrictivo (Seferović y Paulus, 2015).

Los cambios en las características estructurales y funcionales del tejido cardíaco que están presentes en ambos fenotipos de insuficiencia difieren por los mecanismos fisiopatológicos que los desencadenan y por las manifestaciones clínicas que presentan.

En la cardiomiopatía de fenotipo restrictivo con fracción de eyección preservada se puede apreciar que en tamaño el ventrículo izquierdo está normal, aunque exista hipertrofia y rigidez, a nivel celular los cardiomiocitos están hipertrofiados y las estructuras sarcoméricas se encuentran normales. Uno de los principales cambios característicos es la presencia de fibrosis reactiva, la cual puede ser identificada porque el depósito de colágeno está aumentado entre los cardiomiocitos (Van Heerebeek et al., 2006; Seferović y Paulus, 2015). Estos cambios pueden observarse en las figuras 6 y 7, obtenidas y modificadas de Van de Heerebek y colaboradores.

Fenotipo restrictivo de ICFEP

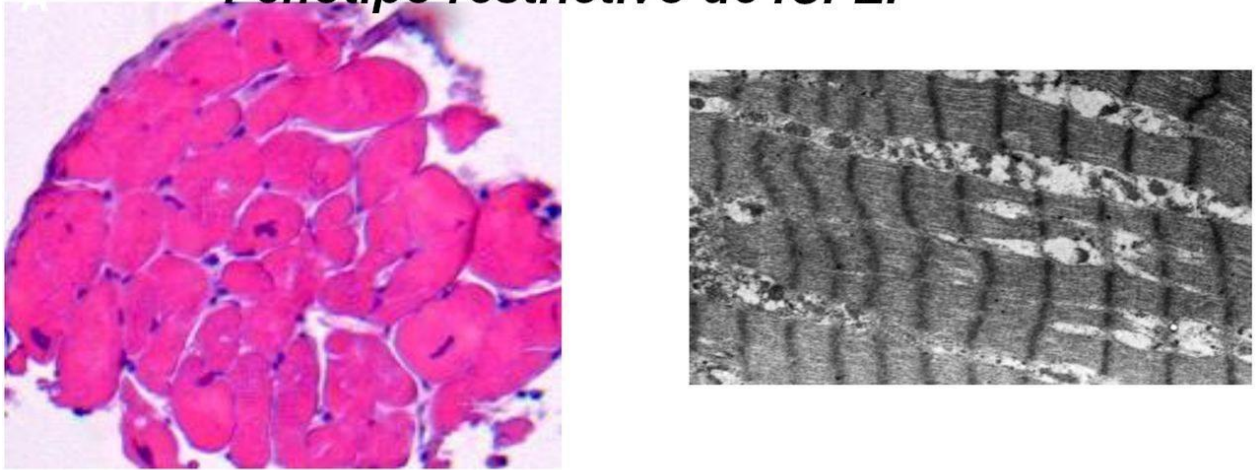


Figura 6. En la imagen se aprecia el tejido de un corazón que presentaba insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, el panel izquierdo se puede apreciar una muestra del tejido cardíaco teñido con hematoxilina y eosina. Se observa la hipertrofia en los cardiomiocitos (teñidos con un color rosa intenso) y entre ellos las fibras de colágeno (teñidas de un rosa mucho más claro), la presencia de colágeno entre los cardiomiocitos es indicio de fibrosis reactiva. En el panel derecho, en la imagen de microscopía electrónica, se puede observar que la estructura sarcomérica de los cardiomiocitos se encuentra en condiciones normales, es decir, las bandas oscuras y claras de las sarcómeras están distribuidas de manera homogénea y regular en el tejido cardíaco (Imagen obtenida y modificada de Van de Heerebek et al., 2006).

Por otra parte, la insuficiencia cardíaca de fenotipo dilatado de fracción de eyección reducida, el ventrículo izquierdo se encuentra agrandado, a nivel celular existe daño a los cardiomiocitos y en comparación a un tejido cardíaco sano, estas células cardíacas tienen un tamaño reducido, la estructura sarcomérica está perdida en gran parte del tejido y existe la presencia de fibrosis de reemplazo. Este tipo de fibrosis se caracteriza por aparecer después de la muerte celular de los cardiomiocitos, por lo tanto el depósito de colágeno no sólo se encuentra aumentado entre los cardiomiocitos, sino que se encuentra en gran parte en las zonas que previamente estaban ocupadas por esas células. En la

figura 7 se puede apreciar los cambios histopatológicos que fueron mencionados previamente (Van Heerebeek et al., 2006; Seferović y Paulus, 2015).

Fenotipo dilatado de ICFER

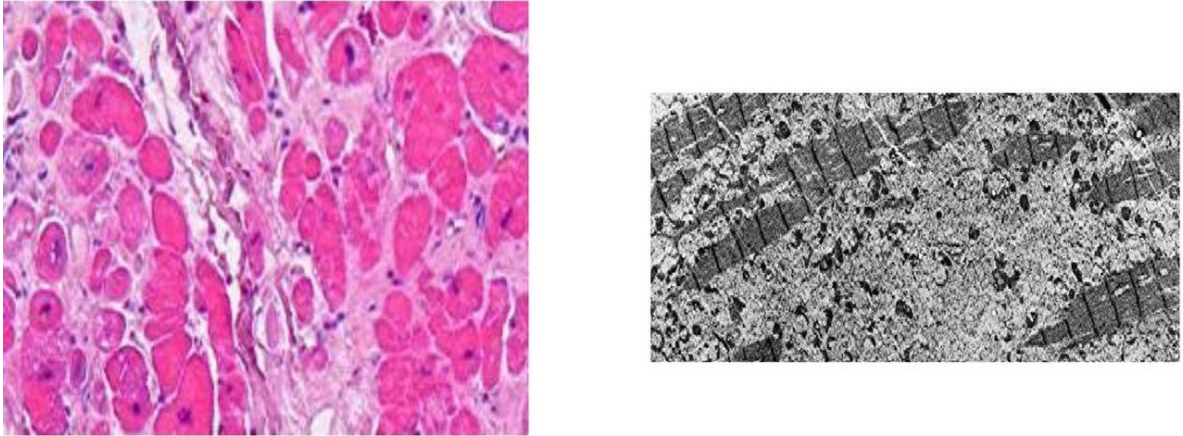


Figura 7. En la imagen se aprecia el tejido de un corazón que presentaba insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. En el panel izquierdo se observa una muestra del tejido cardíaco con tinción de hematoxilina y eosina. En este tejido se observan zonas irregulares con alto contenido de colágeno (teñido con un color rosa claro) en ausencia de cardiomiocitos. La ausencia de cardiomiocitos, por muerte celular, y la presencia de colágeno en esas zonas, es un marcador de fibrosis de reemplazo. En el panel derecho se observa una imagen por microscopía electrónica de la estructura sarcomérica de los cardiomiocitos, la cual, en contraste con la microscopía electrónica de la figura 6, se encuentra destruida y desorganizada (Imagen obtenida y modificada de Van de Heerebek et al., 2006).

4.9 Fibrosis cardíaca

El tema central de este trabajo de investigación se basa en proponer, mediante la literatura disponible, el rol de los canales TRPC en el desarrollo de la fibrosis del músculo cardíaco provocada por la diabetes mellitus tipo 2.

Se ha demostrado, mediante estudios clínicos e investigación básica, que la fibrosis cardíaca contribuye al desarrollo de la insuficiencia cardíaca (Krenning et al., 2011) y debido a que los mecanismos celulares y moleculares que están participando en el desarrollo de esta patología no están comprendidos del todo, es necesario diseñar y ejecutar propuestas experimentales que contribuyan al mejor entendimiento de la fibrosis cardíaca ocasionada por la diabetes mellitus tipo 2.

La fibrosis miocárdica puede definirse como un proceso de cicatrización caracterizado por la acumulación excesiva de las proteínas de la matriz extracelular (Krenning et al., 2011).

Esta acumulación excesiva de proteínas, especialmente del colágeno, refleja la activación aberrante de un proceso de reparación, al punto de considerar a la fibrosis como una causa importante de disfunción orgánica.

De acuerdo con estudios histopatológicos se pueden encontrar tres tipos de lesiones fibróticas en el miocardio: fibrosis de reemplazo, fibrosis intersticial y fibrosis perivascular. En la siguiente secuencia de imágenes que corresponden a las figuras 8 a 11 las cuales fueron obtenidas y modificadas de Frangogiannis, podemos observar y comparar el tejido sano de la figura 8, con los tejidos fibróticos de las figuras 9, 10 y 11. La última imagen de esta secuencia, que corresponde a la figura 11, es particularmente relevante para este trabajo ya que el desarrollo de la fibrosis intersticial se ha documentado en pacientes y modelos experimentales de DM2; aunque, de acuerdo con la literatura, la fibrosis de

reemplazo y la fibrosis intersticial comúnmente pueden coexistir en el tejido (Frangogiannis, 2021; Halliday & Prasad, 2019).

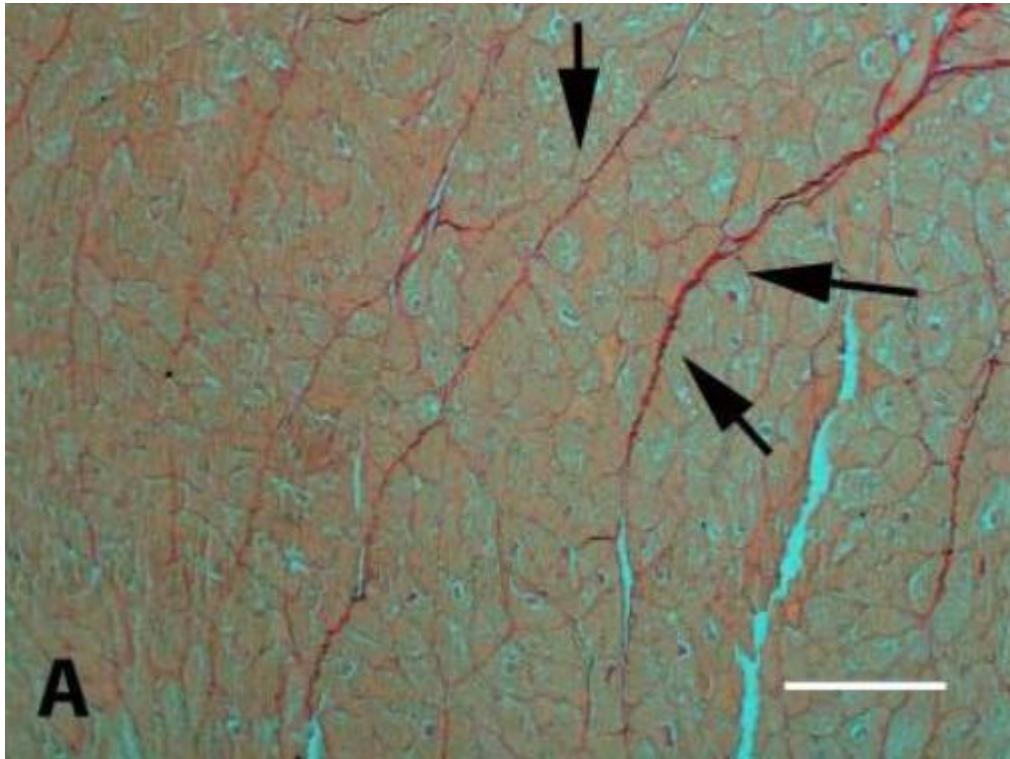


Figura 8. En esta imagen se observa el tejido miocárdico sano de ratones adultos. El tejido fue teñido con rojo picrosirio con la finalidad de evidenciar la citoarquitectura. Los cardiomiocitos se observan de tamaño regular y alrededor de cada cardiomiocito se encuentra una fina red de colágeno. Las flechas señalan a las fibras de colágeno más gruesas que están envolviendo a cúmulos de cardiomiocitos. La barra de escala corresponde a 80 μm (Imagen obtenida y modificada de Frangogiannis, 2021).

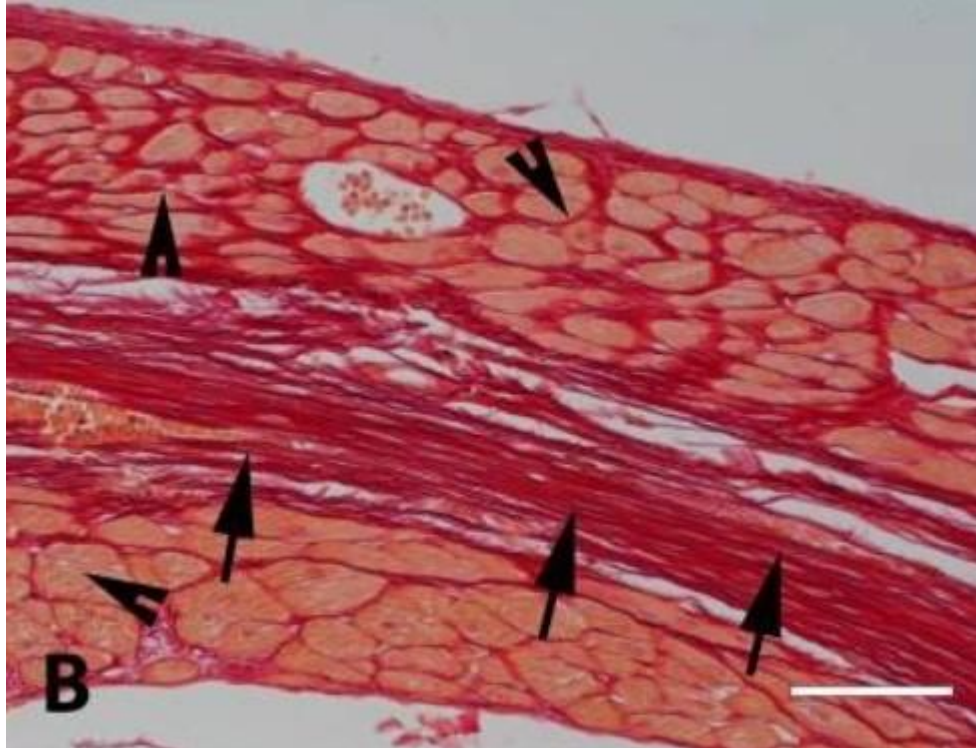


Figura 9. En esta imagen observamos un corte histopatológico obtenido de un corazón de ratón adulto, teñido con rojo de picosirio. En esta imagen se observa un caso de fibrosis de reemplazo, la cual se manifiesta, principalmente, después de un infarto al miocardio. La tinción evidencia las fibras de colágeno que conforman la cicatriz; las flechas muestran la fibrosis de reemplazo, las puntas de flecha señalan la fibrosis intersticial presente en las áreas subendocárdicas y subepicárdicas. La barra de escala corresponde a 80 μm (Imagen obtenida y modificada de Frangogiannis, 2021).

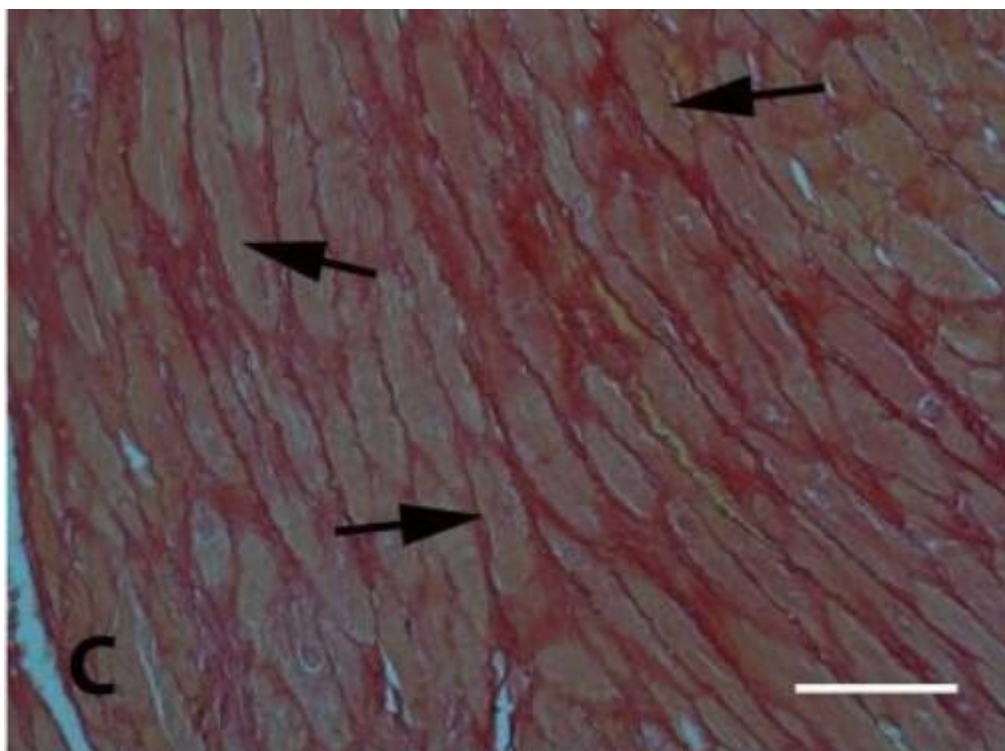


Figura 10. Este corte histopatológico corresponde a un corazón de ratón adulto teñido con rojo picrosirio. En este caso, la fibrosis se generó en un modelo de sobrecarga de presión en el ventrículo izquierdo con la finalidad de mostrar el tipo de fibrosis más común en los corazones de pacientes y modelos experimentales de diabetes, la fibrosis intersticial. Las flechas indican los sitios de la muestra donde se encuentran las lesiones fibróticas. Note la gran cantidad de colágeno alrededor de los cardiomiocitos. La barra de escala corresponde a 80 μm (Imagen obtenida y modificada de Frangogiannis, 2021).

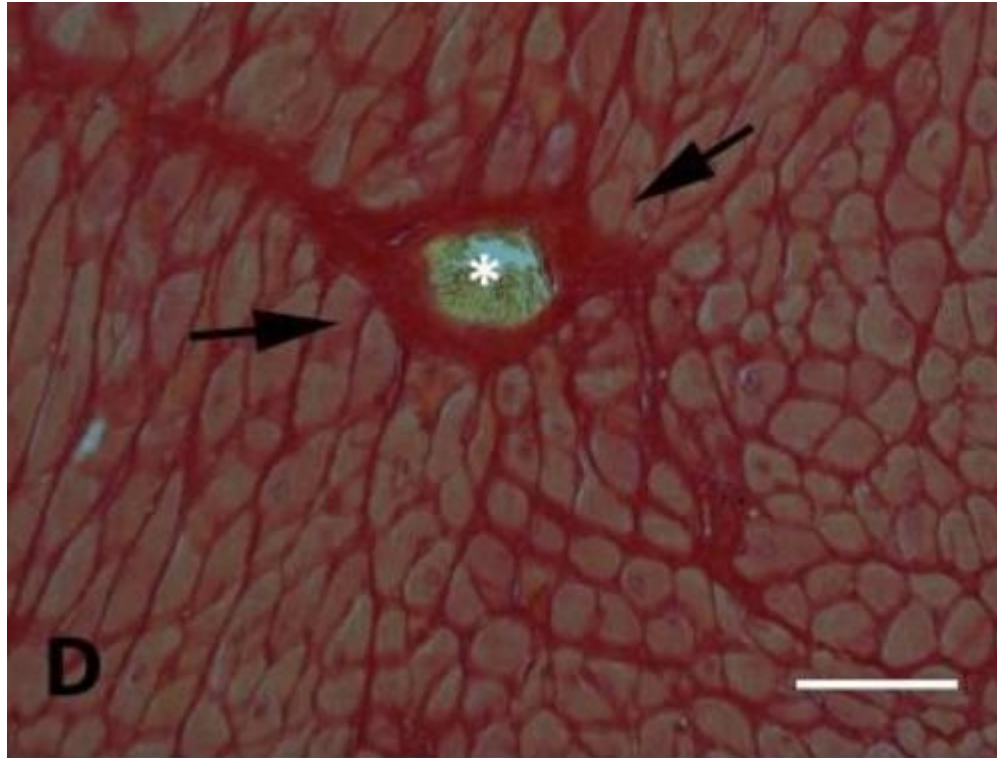


Figura 11. En la imagen tenemos un corte proveniente de un corazón de ratón adulto en el cual se observa un aumento de la fibrosis intersticial y un aumento importante de las fibras de colágeno. las flechas indican la presencia de fibrosis alrededor de un vaso sanguíneo intracoronario (*). El tejido fue teñido al igual que los anteriores, con rojo de picrosirio. La barra de escala corresponde a 80 μm (Imagen obtenida y modificada de Frangogiannis, 2021).

4.10 Fibroblastos y miofibroblastos

Los principales efectores celulares de la fibrosis cardíaca son los fibroblastos, que son células de origen mesenquimal. Estas células con morfología fusiforme cumplen con diferentes funciones en todo el organismo al producir una variedad de proteínas de la MEC (e.g. colágeno y elastina) con la finalidad de mantener la homeostasis de esta matriz y además estas células se encargan de secretar una gran cantidad de mediadores bioquímicos como factores de crecimiento y proteasas (Krenning et al., 2011).

Se destaca la síntesis de colágeno en los corazones diabéticos debido a que se considera que las fibras que genera esta proteína participan formando conexiones laterales entre las células y las fibras musculares, esto ayuda a mantener la citoarquitectura y a mantener la forma de las paredes cardíacas, previniendo así la deformación del órgano (Shimizu et al., 1993).

Se ha demostrado que en la MEC del corazón existen predominantemente colágeno tipo 3, 5 y 6, pero de acuerdo con Querejeta y colaboradores, existe un aumento en la síntesis del colágeno tipo 1 en los pacientes con insuficiencia cardíaca (Borg & Caulfield, 1981; Querejeta et al., 2004).

El mecanismo principal para la activación del proceso fibrótico en el corazón diabético depende de la diferenciación de los fibroblastos a miofibroblastos este proceso está esquematizado en la figura 12. De acuerdo con lo reportado por Fowlkes y colaboradores, la DM2 contribuye a la diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos (Fowlkes et al., 2013; Russo & Frangogiannis, 2016).

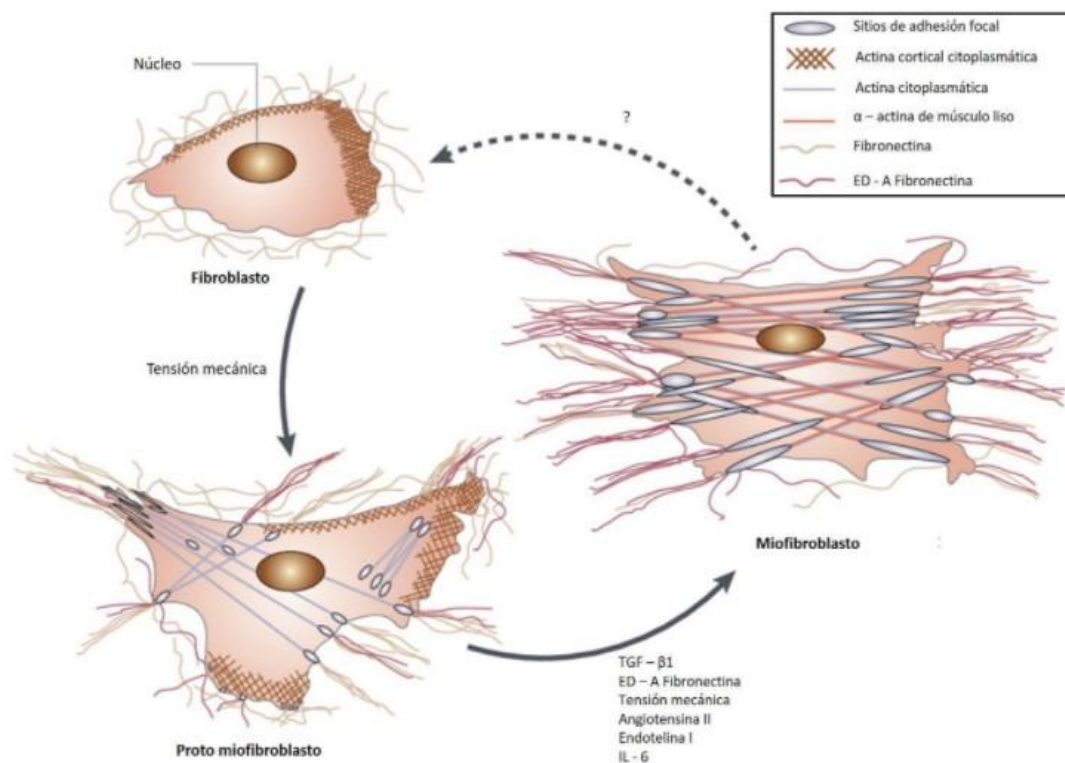


Figura 12. Esquemización del proceso de conversión de los fibroblastos en reposo a su forma activa, miofibroblasto, pasando por un estadio donde se le conoce como proto-miofibroblasto. Se observa el cambio en la morfología celular, así como el aumento de los microfilamentos del citoplasma; esto le confiere características que facilitan su identificación. La activación de estas células promoverá un estado fibrótico en el corazón y este estado fibrótico está asociado a la disfunción cardíaca (Imagen obtenida y modificada de Tomasek et al., 2002).

Aunque el fenómeno de conversión de fibroblastos a miofibroblastos está ampliamente estudiado, todavía existen algunas interrogantes por resolver; se ha propuesto por diferentes autores que los miofibroblastos pueden provenir, además de los fibroblastos, de poblaciones celulares muy diversas como las células endoteliales, perivasculares o hematopoyéticas (Travers et al., 2016).

El hecho de que los miofibroblastos sean partícipes de esta patología hace que los investigadores centren su atención en “el comportamiento” de estas células y que los miofibroblastos puedan provenir de distintas poblaciones celulares

dificulta su identificación, es por ello que muchas investigaciones al respecto tienden a enfocar parte del estudio en la identificación de este tipo celular. Como se puede observar en la figura 13, la cual fue obtenida y modificada de Hillsley et al., 2021, uno de los principales marcadores celulares para la identificación de los miofibroblastos es la α -SMA (estas siglas significan Alfa-Actina de Músculo Liso, las cuales provienen del inglés: Alpha-Smooth Muscle Actin), la expresión de esta proteína le confiere a los miofibroblastos características de una célula de músculo liso y de fibroblasto, su nombre deriva de estas características adquiridas (Camelliti et al., 2005; Ivey & Tallquist, 2016; Majno et al., 1971).



Figura 13. En esta figura se puede observar una imagen obtenida por microscopía de fluorescencia en la cual se aprecia el aumento gradual de las fibras de α -SMA también llamadas fibras de estrés en fibroblastos cardiacos. De acuerdo con la literatura la conversión de los fibroblastos a miofibroblastos está correlacionada con la aparición de α -SMA, en la imagen se encuentran teñidos de rojo: actina F (actina de microfilamentos), de verde: la α -SMA y de azul: los núcleos. La barra de escala corresponde a 50 μ m (Imagen obtenida y modificada de Hillsley et al., 2021).

4.11 TRPC

Los canales receptores de potencial transiente o TRP por sus siglas en inglés, son canales catiónicos no selectivos y la mayoría de estos permiten el paso transmembranal de cationes divalentes como el calcio (Ca^{2+}) y monovalentes como el sodio (Na^+).

En mamíferos se han identificado 28 homólogos de TRP, los cuales se han dividido en seis subfamilias: TRPC (canónico), TRPV (vanilloide), TRPM (melastatina), TRPP (policistina), TRPML (mucolipina) y TRPA (anquirina); esta clasificación se hizo con base en sus similitudes funcionales y genéticas.

Estas proteínas, esquematizadas en la figura 14, comúnmente se conforman por 6 dominios transmembranales y su “dominio TRP” está compuesto por una secuencia conservada de 25 aminoácidos, su peso molecular oscila entre los 70 kD hasta los 200 kD, además cuenta con diversos dominios: del poro, dominio PDZ, dominio CRIB, dominio TRP, dominio de repeticiones de anquirina. De estos componentes de los canales TRP, el dominio del poro es particularmente importante, ya que esa región se encarga de mediar el flujo de iones como el calcio (Feng, 2017).

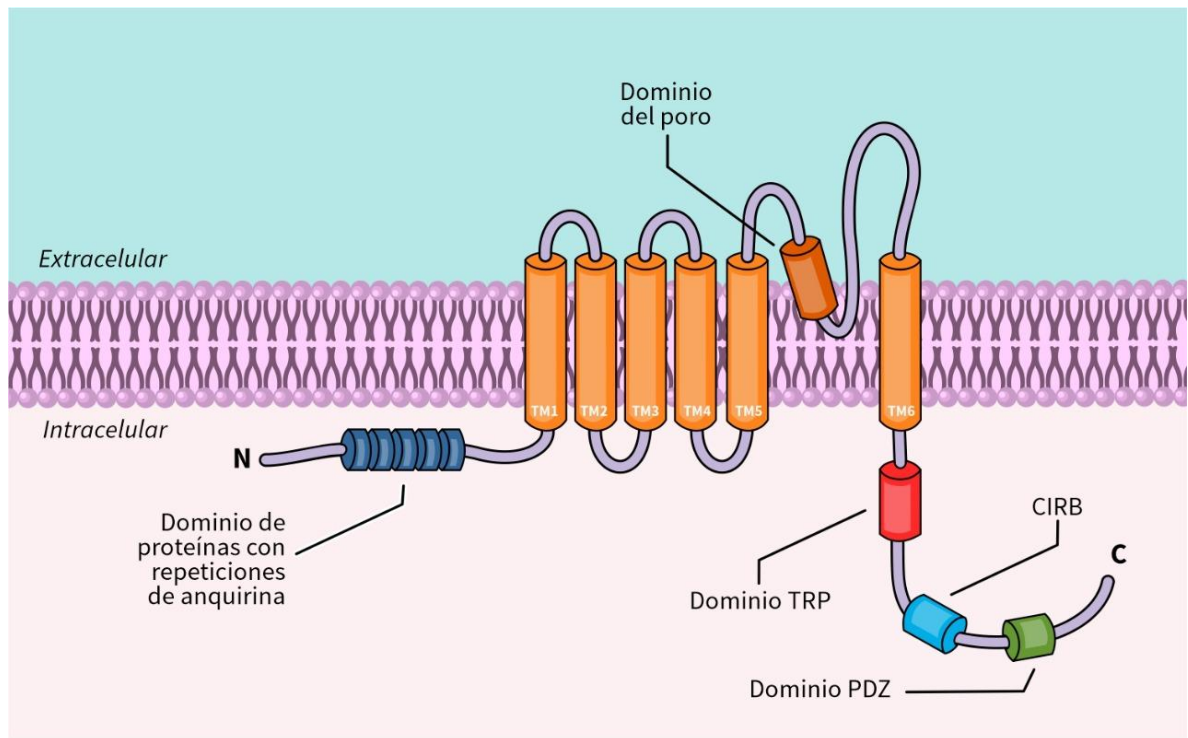


Figura 14. Representación de los canales TRPC en la que se esquematizan sus 6 dominios transmembranales y el poro que se encuentra entre el segmento 5 y 6. Además se evidencian los dominios con repeticiones de anquirina, los dominios, TRP, PDZ y CIRB los cuales permiten la interacción con otras proteínas y para algunas funciones celulares como: la asociación con el citoesqueleto, la señalización célula-célula, regulación de la transcripción, desarrollo del ciclo celular o el incremento en la translocación del canal a la superficie celular (Feng, 2017). La imagen de la figura 14 es creación propia.

La actividad de esta familia de canales se ve mediada por estímulos físicos como temperatura, tensión mecánica, presión osmótica, así como por estímulos químicos como pH, Ca^{2+} , especies reactivas de oxígeno y receptores acoplados a proteínas G. Debido a que estos canales están presentes en muchas poblaciones celulares y se activan mediante un “*mecanismo de activación universal*”, como puede observarse en la figura 15 la cual fue obtenida y modificada de Jin & Hong, 2019, se ha descrito su participación en múltiples

procesos celulares como la diferenciación, proliferación y muerte celular (Numaga-Tomita et al., 2017; Wang et al., 2020).

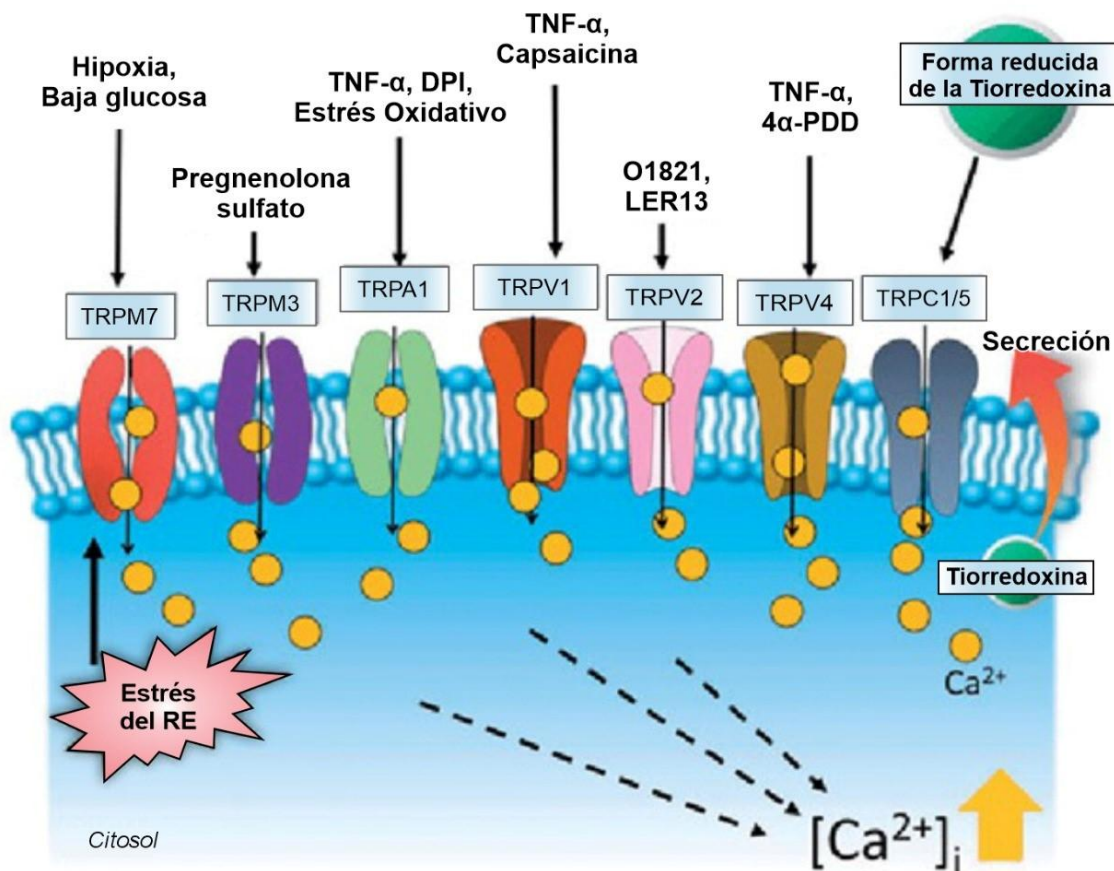


Figura 15. En esta imagen se representan algunas sustancias y/o condiciones bajo las cuales algunos miembros de la familia de canales TRP son activados. Como puede observarse en la imagen la activación de estos canales permite el influjo de calcio al interior celular, lo cual provoca un aumento en la $[Ca^{2+}]_i$; este ion está implicado en diversos procesos celulares como la expresión de genes, la mitosis o la contracción muscular (Bagur & Hajnóczy, 2017; Jin & Hong, 2019). (Imagen obtenida y modificada de Jin & Hong, 2019).

Este trabajo de investigación centra su atención en los canales TRPC por lo que se describirá a continuación su participación en la fisiología celular y en la fisiopatología asociada a la DM2.

Se han identificado 7 subtipos de canales TRPC 1-7 los cuales se conforman como tetrámeros homoméricos o heteroméricos. Estas isoformas se expresan en múltiples tejidos, así como en las células que los conforman, por ejemplo: células endoteliales, musculares y en los fibroblastos (Numaga-Tomita et al., 2017).

Los TRPC contribuyen a dos funciones fisiológicas principales:

- a) Actúan como un componente importante de los canales activados por estiramiento o de los canales de la entrada de calcio operada por almacenes.
- b) Funcionan como una plataforma de señalización para amplificar la señal de calcio activada por receptor por medio de la interacción con moléculas de señalización intracelular (Nishida et al., 2006).

La entrada de calcio operada por almacenes intracelulares (SOCE por sus siglas en inglés: Store-Operated Calcium Entry) es de suma importancia en las células ya que el ion calcio está relacionado con diferentes funciones celulares como el crecimiento, diferenciación, expresión de genes y contracción, es por ello que en las células existen diversos mecanismos que controlan la homeostasis del calcio intracelular.

Con cada latido los cardiomiocitos se contraen sincrónicamente para llevar a cabo la función más importante del corazón: enviar sangre oxigenada a todo el cuerpo. Para ello con cada impulso eléctrico generado en el sistema de conducción, la membrana de los cardiomiocitos se despolariza, esto activará a los canales de calcio dependientes de voltaje, lo cual propiciará que se genere una corriente entrante de calcio al interior celular, esto desencadena un mecanismo conocido como *“liberación de calcio inducida por calcio”*, el cual consiste en activar mediante la entrada de calcio al interior celular a los receptores de rianodina los cuales están expresados en la membrana del retículo sarcoplásmico, estos receptores de rianodina permitirán la salida de calcio del

retículo sarcoplásmico, esta liberación y aumento de calcio es necesaria para cada contracción cardíaca y al existir una disminución en la $[Ca^{2+}]$ de los almacenes intracelulares se activa la SOCE y otros mecanismos como la activación de la PMCA, SERCA y del intercambiador sodio-calcio (NCX) con la finalidad de reestablecer los niveles basales de calcio intracelular (Bers, 2008; Fearnley et al., 2011).

La SOCE se propicia por la acción de un complejo proteico entre el retículo sarcoplásmico quien aporta a la proteína STIM que funcionará como un sensor de la $[Ca^{2+}]$ del retículo sarcoplásmico, y la membrana plasmática aportará a este complejo a Orai, esta proteína forma un poro en la membrana plasmática de los cardiomiocitos, el cual permite el flujo de calcio al interior celular, esta corriente funciona para controlar finamente los niveles de calcio intracelular en los almacenes intracelulares, este mecanismo de regulación de calcio es relevante para estas células ya que está directamente implicado en la contracción sincrónica de los miocitos del corazón (Bers, 2008; Fearnley et al., 2011).

En los fibroblastos el calcio funciona como un segundo mensajero ubicuo; funciona para señalización celular, expresión de genes, proliferación, diferenciación, crecimiento, migración y muerte celular, es por ello que también es necesario y sumamente relevante controlar adecuadamente la homeostasis de este ion, que en similitud con los cardiomiocitos, está activada por la entrada de calcio mediada por los canales permeables a Ca^{2+} en la membrana plasmática, la salida de Ca^{2+} de los almacenes intracelulares y los mecanismos que regulan la concentración intracelular de calcio como las ATPasas del retículo plasmático y de la membrana plasmática así como otros mecanismos de transporte iónico como el NCX (Feng et al., 2019).

La SOCE en los fibroblastos ha sido estudiada como partícipe del desarrollo de insuficiencia cardíaca ya que de acuerdo con Ross y colaboradores, se ha encontrado que en fibroblastos provenientes de pacientes con insuficiencia

cardíaca la entrada de calcio está aumentada en comparación con el grupo control y también demostraron que la expresión de Orai1 está elevada en estos fibroblastos cardíacos (Ross et al., 2017).

En los fibroblastos, a diferencia de los cardiomiocitos, no se ha reportado una participación de los receptores de rianodina como mediadores del proceso de liberación de calcio (Feng et al., 2019).

De acuerdo con lo reportado en la literatura, el principal mecanismo de liberación de calcio en los fibroblastos es el que está mediado por el IP_3 , este se forma por la acción de un receptor acoplado a proteína G_q , la activación de la proteína G_q promoverá la hidrólisis catalizada del PIP_2 por la acción de la PLC (Fosfolipasa C), al hidrolizarse el PIP_2 se forma IP_3 (Inositol Trifosfato) y DAG (Diacilglicerol) el cual va a interactuar con los TRPC. El inositol trifosfato difunde por el citoplasma hasta encontrar a su receptor situado en la membrana del retículo endoplásmico lo que provoca una salida de calcio de este organelo y un aumento en el calcio intracelular (Feng et al., 2019).

Los canales TRPC se activan por la acción del DAG el cual es producto de la escisión del PIP_2 , ocasionada por la acción de la proteína G_q , no difunde hacia el citosol sino que permanece anclada a la membrana plasmática lo cual permite que interactúe directamente con el canal TRPC y permita el flujo de calcio al citosol (Bacsá et al., 2020).

4.12 TRPC y fibrosis cardíaca asociada a la DM2

Las investigaciones sugieren que los canales TRPC median la remodelación cardíaca por medio de diferentes vías de señalización y efectores moleculares, a pesar de ello hace falta desarrollar y ejecutar procesos experimentales que permitan dilucidar los mecanismos que están participando puntualmente en el desarrollo de la fibrosis cardíaca asociada a la DM2 (Numaga-Tomita et al., 2017).

En diferentes estudios se ha relacionado a los TRPC, como reguladores de la función cardíaca, así como agentes reguladores de la patogénesis de hipertrofia, arritmias, infarto y fibrosis cardíaca, es por ello que se ha postulado a estos canales como un objetivo clínico para prevenir el remodelado cardíaco patológico pues en estudios experimentales la inhibición de estos canales generó una importante respuesta antifibrótica y antihipertrófica, además, se ha demostrado que en pacientes con insuficiencia cardíaca los canales TRPC 1,3,4,5 y 6 están expresados en grandes cantidades en comparación con los pacientes con corazones sanos (Falcón et al., 2019; Kinoshita, 2010).

En especial los canal TRPC3 y el TRPC6 han sido implicados en el desarrollo de diferentes cardiomiopatías como la hipertrofia cardíaca, los infartos al miocardio, la fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca, todo esto mediante el ingreso de calcio a través de este canal lo cual promueve un estado patológico en los cardiomiocitos y en los fibroblastos; de hecho, en estos últimos, su importancia es mayor ya que al promoverse la entrada de calcio mediante este canal, se incrementa la migración y la proliferación de estas células (He et al., 2019).

De acuerdo con la evidencia disponible los fibroblastos y los cardiomiocitos han desarrollado mecanismos de comunicación intercelular que funcionan para mantener un adecuado funcionamiento del corazón aunque también se ha

demostrado que estos mecanismos de comunicación se activan en respuesta a estímulos fisiopatológicos (Pellman et al., 2016).

Los mecanismos de comunicación cardiomiocito-fibroblasto pueden ser directos o indirectos mediante comunicación paracrina, interacciones mediante la MEC, mediante moduladores eléctricos como las uniones en hendidura y también uniones adherentes. Es por ello que diversos estímulos provocados en un cardiomiocito pueden desencadenar una respuesta celular en el fibroblasto cardiaco (Pellman et al., 2016).

En el corazón sano uno de los mediadores paracrinicos es el TGF- β , es una citocina pleiotrópica secretada en bajas cantidades por diferentes tipos celulares, incluidos los fibroblastos y los cardiomiocitos, esta citocina participa promoviendo diversos procesos celulares como la migración, diferenciación, proliferación y apoptosis (Thompson et al., 1989; Wu et al., 2018).

Se ha demostrado que la entrada de calcio a través de los canales TRPC promueve la expresión del TGF- β . Bajo condiciones patológicas esta citocina tiene una participación sumamente relevante en el desarrollo de la fibrosis cardiaca como se explicará en los párrafos siguientes (Falcón et al., 2019; Wu et al., 2018).

Bajo condiciones patológicas esta citocina es expresada por los miofibroblastos y por los macrófagos que arriban al tejido cardíaco para fagocitar a los cardiomiocitos apoptóticos, estos macrófagos son una fuente importante de TGF- β ; esta citocina promueve la apoptosis de los cardiomiocitos y propicia la activación de fibroblastos en miofibroblastos. Se ha demostrado que en modelos animales de DM2 los niveles de TGF- β están elevados y se propone que las condiciones hiperglucémicas podrían inducir la transcripción de los genes que codifican para el TGF- β , aunque el mecanismo que describe la activación del

TGF- β en los corazones diabéticos todavía no está completamente descrito (Wu et al., 2018; Yue et al., 2017).

El efecto pro-fibrótico del TGF- β se lleva a cabo cuando este se une a su receptor situado en la membrana plasmática del fibroblasto, esto permite la activación de un segundo mensajero conocido como Smad, el cual se unirá a una Co-Smad, este complejo Smad/Co-Smad será translocado al núcleo celular para promover la transcripción de genes relacionados con la síntesis de colágeno, lo cual resulta en un estado pro-fibrótico a nivel órgano, lo descrito anteriormente se encuentra esquematizado en la figura 16 la cual fue obtenida y modificada de Falcón et al., 2019, la cual se mostrará en las páginas siguientes (Saadat et al., 2020; Wu et al., 2018).

De acuerdo con lo reportado por Davis y colaboradores, en un cultivo de fibroblastos cardiacos de ratón el silenciamiento del canal TRPC6 disminuyó la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos inducida por el TGF- β y también reportaron que la sobreexpresión de este canal indujo la activación de los fibroblastos cardiacos demostrando así que los canales TRPC tienen una participación directa en el desarrollo del proceso fibrótico mediado por el TGF- β (Davis et al., 2012).

El grupo de He y colaboradores demostró la participación del canal TRPC3 y la vía de señalización del TGF- β en el desarrollo de la fibrosis auricular en un modelo murino de hipertensión espontánea. Realizaron un cultivo primario de fibroblastos auriculares los cuales fueron sometidos a diversas técnicas de laboratorio que permitieron probar las hipótesis planteadas por este grupo de investigadores, los resultados obtenidos demostraron que el canal TRPC3 tiene una participación directa en el desarrollo de la fibrosis cardiaca al mediar la expresión del TGF- β , esto se comprobó mediante el uso de un vector lentiviral que llevaba consigo un el gen shTRPC3 el cual sirvió para silenciar la expresión del canal TRPC3, se usaron 3 grupos experimentales: un grupo sin vector

lentiviral, el grupo que contenía un SH (Short Hairpin) sin el gen del TRPC3 y un grupo que contenía el vector viral con el gen shRNA TRPC3, mediante un ensayo de Western Blot se midió la expresión del canal TRPC3 y del TGF- β , los dos primeros grupos no mostraron alteraciones en la expresión del TRPC3 y del TGF- β , sin embargo el grupo que contenía al gen shRNA TRPC3 mostró una reducción significativa en la expresión del TRPC3 y del TGF- β . Además este grupo demostró que al bloquear al canal TRPC3 con el compuesto Pyr3, un bloqueador selectivo de este canal, se suprimió la vía de señalización del TGF- β /Smad. De acuerdo con los resultados presentados por este grupo de investigadores, al bloquear el canal TRPC3 con Pyr3 se inhibió el desarrollo de la fibrosis auricular mediante la vía del TGF- β /Smad (He et al., 2019).

Otro mecanismo pro-fibrótico en el cual los TRPC están implicados es el que está mediado por el estrés oxidativo y las ROS (por sus siglas en inglés Reactive Oxygen Species) que pueden ser peróxidos como el H_2O_2 y el superóxido O_2^- , estos se producen principalmente por acción de la mitocondria y también pueden ser producidas por la acción de la NADPH oxidasa 2 (Nox2), esta será particularmente relevante pues se ha demostrado que está involucrada en el desarrollo de la fibrosis cardíaca asociada a los TRPC (Kitajima et al., 2016).

El estrés oxidativo se define como la producción excesiva de ROS y se presenta cuando el sistema antioxidante intrínseco de las células, el cual está compuesto por diferentes enzimas como la Superóxido dismutasa, la enzima Catalasa o el Glutatión, no es capaz de mantener la homeostasis entre la producción y la destrucción de las ROS. El estrés oxidativo es un factor importante en la fisiopatología de la DM2 ya que se ha descrito que es partícipe del desarrollo de la resistencia a la insulina, este efecto es provocado cuando las ROS activan unas cinasas sensibles al estrés, al activarse estas cinasas se produce la fosforilación del receptor a insulina lo cual atenúa la señalización de la insulina, provocando así una resistencia a la insulina en los tejidos sensibles a ella y

también participa en el desarrollo de la cardiomiopatía diabética (Adhya & Sharma, 2019; Asmat et al., 2016).

En especial se ha determinado la participación del canal TRPC3 en el desarrollo de la fibrosis cardiaca mediada por ROS y estrés oxidativo, de acuerdo por lo reportado por Kitajima y colaboradores el canal TRPC3 participa en el desarrollo de la fibrosis cardiaca mediada por ROS al formar un complejo proteico con Nox2 incrementando así su estabilidad, además de regular positivamente su expresión, se destaca la participación de Nox2 en el desarrollo de la fibrosis cardiaca ya que al silenciar la expresión de esta proteína la se redujo la fibrosis en un modelo de ligadura de aorta. La expresión de Nox2 conduce a un estado fibrótico en el corazón ya que esta proteína genera ROS y estas, a su vez, activan la vía de señalización de RhoA tanto en cardiomiocitos como en fibroblastos, esta vía de señalización está implicada en la expresión de genes pro-fibróticos (Falcón et al., 2019; Kitajima et al., 2016).

RhoA es una proteína de unión a GTP, que al activarse envía señales a sus efectores que son ROCK-1 y ROCK-2, se ha demostrado que en los fibroblastos la activación de RhoA desencadena la síntesis de las fibras de estrés de actina, es decir las fibras de α -SMA las cuales son el marcador de fibrosis más representativo, de acuerdo con lo reportado por Lauriol y colaboradores el silenciamiento de RhoA en cardiomiocitos resultó en un decremento de la fibrosis cardiaca, y también ha sido reportado que la inhibición farmacológica de ROCK-1 ha resultado en una disminución de la fibrosis cardiaca en un biomodelo de roedor con insuficiencia cardiaca congestiva (Lauriol et al., 2014).

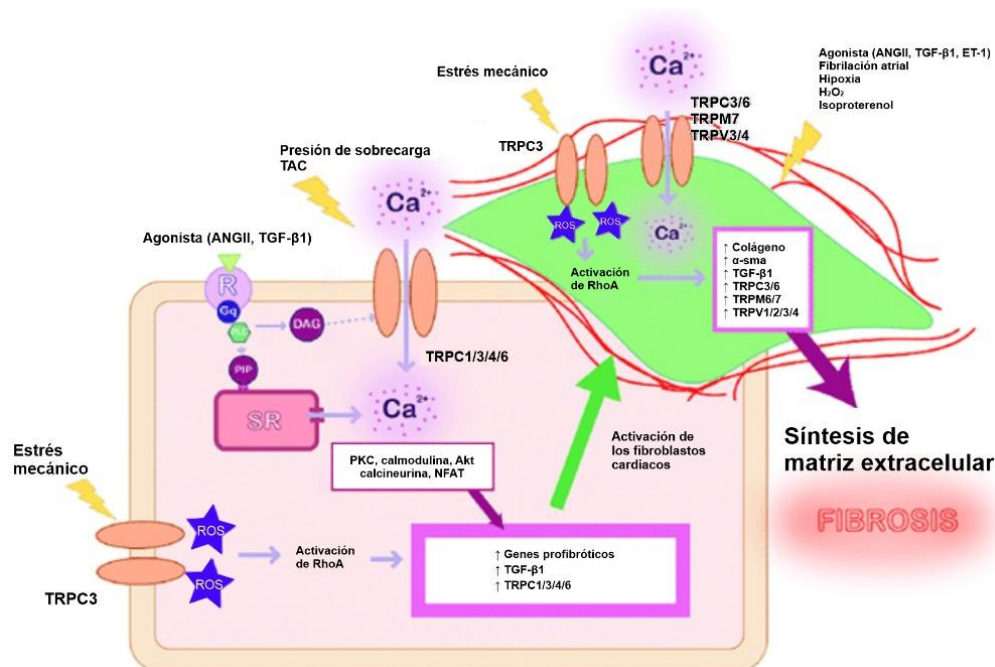


Figura 16. Esquema donde se resume la participación de los canales TRPC en el desarrollo de la fibrosis cardíaca, en el cual se muestra la interacción cardiomiocito-fibroblasto, así como los estímulos que pueden, desde el cardiomiocito, desencadenar una respuesta fibrótica al activar a los fibroblastos los cuales son las células efectoras de esta patología. Se hace énfasis en las vías de señalización de RhoA y TGF-β, las cuales ya han sido objetos de estudio para la resolución de la fibrosis cardíaca en biomodelos y que han demostrado resultados alentadores (Imagen obtenida y modificada de Falcón et al., 2019).

La expresión y función eléctrica de TRPC3 Y TRPC6 ha sido detectada en fibroblastos cardíacos y juegan un rol en la fibrosis cardíaca ya que son activados por diversos estímulos y al permitir el paso de calcio al interior celular desencadenan vías de señalización pro-fibróticas como la vía del TGF-β/Smad o estos canales pueden activar la vía de señalización de RhoA la cual está mediada por las ROS, las cuales son un componente importante de la fisiopatología de la DM2. Hasta el momento de la realización de este trabajo no se han encontrado referencias en los repositorios online acerca del posible rol de los TRPC como dianas terapéuticas que ayuden a la resolución o la ralentización del desarrollo de la fibrosis cardíaca asociada a la DM2.

5. Conclusiones

- a) La diabetes mellitus tipo 2 induce cambios importantes en la morfología cardíaca a nivel celular y de órgano, los cuales son potencialmente mortales.
- b) La fibrosis cardíaca es un evento importante en el desarrollo de la cardiomiopatía diabética y dilucidar los mecanismos fisiopatológicos que están involucrados en los cambios celulares y moleculares de esta patología es relevante para la investigación biomédica.
- c) Los canales TRPC juegan un papel preponderante en el desarrollo de la fibrosis cardíaca al permitir el paso de calcio al interior celular, lo cual resulta en la activación de vías de señalización pro-fibróticas como la vía del TGF- β /Smad o la vía de RhoA. Realizar investigación experimental para conocer las alteraciones que la DM2 pueda inducir sobre la fisiología de estos canales es relevante porque estos canales podrían funcionar como dianas terapéuticas.

6. Perspectivas

La participación de los canales TRPC en el desarrollo de la fibrosis cardíaca asociada a variables que no sean la diabetes mellitus está bien documentada, sin embargo, su rol en la fibrosis presente en la cardiomiopatía diabética aún no se ha esclarecido.

De acuerdo con lo planteado a lo largo de este trabajo, se pueden realizar diferentes procedimientos experimentales con la finalidad de establecer el papel que tienen los canales TRPC en el desarrollo de la fibrosis cardíaca asociada a la DM2.

El diseño experimental consistiría en utilizar los dos fenotipos de la cepa ZDF (LZDF y OZDF) y otro biomodelo de la cepa LE con la finalidad de realizar comparaciones entre los resultados obtenidos de los tres grupos experimentales. Las ratas ZDF es un biomodelo de DM2 cuya progresión temporal asemeja al desarrollo de la enfermedad en los humanos.

Deberá realizarse la extracción del corazón para realizar cultivos primarios de fibroblastos ventriculares provenientes de distintas cepas y mediante el uso de técnicas de biología molecular determinar la presencia de los canales TRPC en los fibroblastos cardíacos provenientes de cada modelo experimental.

Posteriormente se pueden realizar ensayos de rasguño en los cultivos celulares para propiciar la activación de los fibroblastos, estos ensayos permiten cuantificar el tiempo en el que estas células recubren la zona dañada.

Los canales TRPC participan en la regulación de la $[Ca^{2+}]_i$, por ello se puede evaluar, mediante una técnica de microscopía de fluorescencia, teniendo como fluoróforo al Fura 2-AM o Fluo 4-AM para evaluar la actividad del mecanismo de entrada de calcio operada por almacenes en presencia o ausencia de un bloqueador de los canales TRPC.

7. Bibliografía

1. Adhya, P., & Sharma, S. S. (2019). Redox TRPs in diabetes and diabetic complications: Mechanisms and pharmacological modulation. *Pharmacological Research*, 146, 104271. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104271>
2. American Diabetes Association. (2021, 1 enero). 2. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. Diabetes Care. <https://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc21-S002>
3. Asmat, U., Abad, K., & Ismail, K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 24(5), 547–553. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013>
4. Athithan, L., Gulsin, G. S., McCann, G. P., & Levelt, E. (2019). Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, theories and evidence to date. *World journal of diabetes*, 10(10), 490–510. <https://doi.org/10.4239/wjd.v10.i10.490>
5. Bacsá, B., Tiapko, O., Stockner, T., & Groschner, K. (2020). *Mechanisms and significance of Ca²⁺ entry through TRPC channels*. *Current Opinion in Physiology*. doi:10.1016/j.cophys.2020.06.005
6. Bagur, R., & Hajnóczky, G. (2017). Intracellular Ca²⁺ Sensing: Its Role in Calcium Homeostasis and Signaling. *Molecular cell*, 66(6), 780–788. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.05.028>

7. Barsotti, A., Giannoni, A., Di Napoli, P., & Emdin, M. (2009). *Energy Metabolism in the Normal and in the Diabetic Heart. Current Pharmaceutical Design*, 15(8), 836–840. doi:10.2174/138161209787582066

8. Bers D. M. (2008). Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. *Annual review of physiology*, 70, 23–49. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.70.113006.100455>

9. Borg TK, Caulfield JB. (1981) The collagen matrix of the heart. *Federation Proceedings*. May;40(7):2037-2041. PMID: 7227559.

10. Borghetti, G., von Lewinski, D., Eaton, D. M., Sourij, H., Houser, S. R., & Wallner, M. (2018). Diabetic Cardiomyopathy: Current and Future Therapies. Beyond Glycemic Control. *Frontiers in Physiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01514>

11. Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (2017). *Fisiología médica (3a edición) (+StudentConsult en español)* (3.a ed.). Elsevier España, S.L.U.

12. Burr, S. D., & Stewart, J. A., Jr (2021). Rap1a Regulates Cardiac Fibroblast Contraction of 3D Diabetic Collagen Matrices by Increased Activation of the AGE/RAGE Cascade. *Cells*, 10(6), 1286. <https://doi.org/10.3390/cells10061286>

13. Camelliti P, Borg TK, Kohl P. (2005) Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts. *Cardiovascular Research*. 65(1):40-51.

14. Chen, Y., Hua, Y., Li, X., Arslan, I. M., Zhang, W., & Meng, G. (2020). Distinct Types of Cell Death and the Implication in Diabetic Cardiomyopathy. *Frontiers in pharmacology*, 11, 42. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00042>
15. Davis, J., Burr, A., Davis, G., Birnbaumer, L., & Molkentin, J. (2012). A TRPC6-Dependent Pathway for Myofibroblast Transdifferentiation and Wound Healing In Vivo. *Developmental Cell*, 23(4), 705–715. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2012.08.017>
16. DeFronzo, R., Ferrannini, E., Groop, L. *et al.* (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15019 <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
17. Falcón, D., Galeano-Otero, I., Calderón-Sánchez, E., del Toro, R., Martín-Bórnez, M., Rosado, J. A., Hmadcha, A., & Smani, T. (2019). TRP Channels: Current Perspectives in the Adverse Cardiac Remodeling. *Frontiers in Physiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00159>
18. Fearnley, C. J., Roderick, H. L., & Bootman, M. D. (2011). Calcium signaling in cardiac myocytes. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 3(11), a004242. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004242>
19. Feng, J., Armillei, M. K., Yu, A. S., Liang, B. T., Runnels, L. W., & Yue, L. (2019). Ca²⁺ Signaling in Cardiac Fibroblasts and Fibrosis-Associated Heart Diseases. *Journal of cardiovascular development and disease*, 6(4), 34. <https://doi.org/10.3390/jcdd6040034>
20. Feng, S. (2017). TRPC Channel Structure and Properties. *Transient Receptor Potential Canonical Channels and Brain Diseases*, 9–23. doi:10.1007/978-94-024-1088-4_2

21. Filippo Perbellini, Thomas Thum, (2020) Living myocardial slices: a novel multicellular model for cardiac translational research, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 25, Pages 2405–2408, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz779>
22. Fowlkes, V., Clark, J., Fix, C., Law, B. A., Morales, M. O., Qiao, X., Ako-Asare, K., Goldsmith, J. G., Carver, W., Murray, D. B., & Goldsmith, E. C. (2013). Type II diabetes promotes a myofibroblast phenotype in cardiac fibroblasts. *Life sciences*, 92(11), 669–676. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.01.003>
23. Frangogiannis N. G. (2021). Cardiac fibrosis. *Cardiovascular research*, 117(6), 1450–1488. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa324>
24. Frustaci, A., Kajstura, J., Chimenti, C., Jakoniuk, I., Leri, A., Maseri, A., Nadal-Ginard, B., & Anversa, P. (2000). Myocardial cell death in human diabetes. *Circulation research*, 87(12), 1123–1132. <https://doi.org/10.1161/01.res.87.12.1123>
25. Galderisi, M., Anderson, K. M., Wilson, P. W. F., & Levy, D. (1991). *Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (The Framingham Heart Study)*. *The American Journal of Cardiology*, 68(1), 85–89. doi:10.1016/0002-9149(91)90716-x
26. Goldin, A., Beckman, J. A., Schmidt, A. M., & Creager, M. A. (2006). Advanced Glycation End Products. *Circulation*, 114(6), 597–605. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.621854>
27. Halliday, B. P., & Prasad, S. K. (2019). The Interstitium in the Hypertrophied Heart. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 12(11), 2357–2368. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.05.033>

28. He, C., Zhu, H., Li, H., Zou, M.-H., & Xie, Z. (2013). *Dissociation of Bcl-2-Becn1 Complex by Activated AMPK Enhances Cardiac Autophagy and Protects Against Cardiomyocyte Apoptosis in Diabetes*. *Diabetes*, 62(4), 1270–1281. doi:10.2337/db12-0533
29. He, R., Zhang, J., Luo, D., Yu, Y., Chen, T., Yang, Y., Yu, F., & Li, M. (2019). Upregulation of Transient Receptor Potential Canonical Type 3 Channel via AT1R/TGF- β 1/Smad2/3 Induces Atrial Fibrosis in Aging and Spontaneously Hypertensive Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2019/4025496>
30. He, R., Zhang, J., Luo, D., Yu, Y., Chen, T., Yang, Y., Yu, F., & Li, M. (2019). Upregulation of Transient Receptor Potential Canonical Type 3 Channel via AT1R/TGF- β 1/Smad2/3 Induces Atrial Fibrosis in Aging and Spontaneously Hypertensive Rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, 4025496. <https://doi.org/10.1155/2019/4025496>
31. Hillsley, A., Santos, J.E. & Rosales, A.M (2021) A deep learning approach to identify and segment alpha-smooth muscle actin stress fiber positive cells. *Sci Rep* 11, 21855. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01304-4>
32. Ivey, M. J., & Tallquist, M. D. (2016). Defining the Cardiac Fibroblast. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 80(11), 2269–2276. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1003>
33. Kinoshita, H., Kuwahara, K., Nishida, M., Jian, Z., Rong, X., Kiyonaka, S., Kuwabara, Y., Kurose, H., Inoue, R., Mori, Y., Li, Y., Nakagawa, Y., Usami, S., Fujiwara, M., Yamada, Y., Minami, T., Ueshima, K., & Nakao, K. (2010). Inhibition of TRPC6 Channel Activity Contributes to the Antihypertrophic Effects of Natriuretic Peptides-Guanylyl Cyclase-A Signaling in the Heart. *Circulation Research*, 106(12), 1849–1860. <https://doi.org/10.1161/circresaha.109.208314>

34. Krenning, G., Zeisberg, E. M., & Kalluri, R. (2010). The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis. *Journal of Cellular Physiology*, 225(3), 631–637. <https://doi.org/10.1002/jcp.22322>

35. Kyrylkova, K., Kyryachenko, S., Leid, M., & Kioussi, C. (2012). Detection of apoptosis by TUNEL assay. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 887, 41–47. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-860-3_5

36. Lauriol, J., Keith, K., Jaffré, F., Couvillon, A., Saci, A., Goonasekera, S. A., McCarthy, J. R., Kessinger, C. W., Wang, J., Ke, Q., Kang, P. M., Molkentin, J. D., Carpenter, C., & Kontaridis, M. I. (2014). RhoA signaling in cardiomyocytes protects against stress-induced heart failure but facilitates cardiac fibrosis. *Science signaling*, 7(348), ra100. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2005262>

37. Majno, G., Gabbiani, G., Hirschel, B. J., Ryan, G. B., & Statkov, P. R. (1971). Contraction of granulation tissue in vitro: similarity to smooth muscle. *Science (New York, N.Y.)*, 173(3996), 548–550. <https://doi.org/10.1126/science.173.3996.548>

38. Matzinger, M., Fischhuber, K., & Heiss, E. H. (2018). Activation of Nrf2 signaling by natural products-can it alleviate diabetes?. *Biotechnology advances*, 36(6), 1738–1767. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.12.015>

39. Min Jeong Ji & Jeong Hee Hong (2019) An overview of carbonic anhydrases and membrane channels of synoviocytes in inflamed joints, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34:1, 1615-1622, DOI:10.1080/14756366.2019.1659791

40. Nishida, M., Hara, Y., Yoshida, T., Inoue, R., & Mori, Y. (2006). TRP Channels: Molecular Diversity and Physiological Function. *Microcirculation*, 13(7), 535–550. <https://doi.org/10.1080/10739680600885111>
41. Numaga-Tomita, T., Oda, S., Shimauchi, T., Nishimura, A., Mangmool, S., & Nishida, M. (2017). TRPC3 Channels in Cardiac Fibrosis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 4, 56. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00056>
42. Pellman, J., Zhang, J., & Sheikh, F. (2016). Myocyte-fibroblast communication in cardiac fibrosis and arrhythmias: Mechanisms and model systems. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 94, 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.03.005>
43. Petar M. Seferović, Walter J. Paulus, Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes, *European Heart Journal*, Volume 36, Issue 27, 14 Julio 2015, Páginas 1718–1727, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv134>
44. Pinto, A. R., Illykh, A., Ivey, M. J., Kuwabara, J. T., D'Antoni, M. L., Debuque, R., Chandran, A., Wang, L., Arora, K., Rosenthal, N. A., & Tallquist, M. D. (2016). Revisiting Cardiac Cellular Composition. *Circulation Research*, 118(3), 400–409. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.307778>
45. Querejeta, R. (2004). *Increased Collagen Type I Synthesis in Patients With Heart Failure of Hypertensive Origin: Relation to Myocardial Fibrosis*. *Circulation*, 110(10), 1263–1268. doi:10.1161/01.cir.0000140973.609
46. Revenga, J. (2020, 8 enero). *Prevalencia de la diabetes en adultos (20–79 años) en las regiones de la FID, por prevalencia comparativa ajustada por edad* [Ilustración]. Atlas de la diabetes 2019. <https://www.patiadiabetes.com/atlas-la-diabetes-2019/>

47. *Risk Factors for Type 2 Diabetes*. (2021, 5 noviembre). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/risk-factors-type-2-diabetes>
48. Ross, G. R., Bajwa, T., Jr, Edwards, S., Emelyanova, L., Rizvi, F., Holmuhamedov, E. L., Werner, P., Downey, F. X., Tajik, A. J., & Jahangir, A. (2017). Enhanced store-operated Ca²⁺ influx and ORAI1 expression in ventricular fibroblasts from human failing heart. *Biology open*, 6(3), 326–332. <https://doi.org/10.1242/bio.022632>
49. Rubler, S., Dlugash, J., Yuceoglu, Y. Z., Kumral, T., Branwood, A. W., & Grishman, A. (1972). *New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. The American Journal of Cardiology*, 30(6), 595–602. doi:10.1016/0002-9149(72)90595-4
50. Russo, I., & Frangogiannis, N. G. (2016). *Diabetes-associated cardiac fibrosis: Cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 90, 84–93. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.12.011
51. Saadat, S., Nouredini, M., Mahjoubin-Tehran, M., Nazemi, S., Shojaie, L., Aschner, M., Maleki, B., Abbasi-Kolli, M., Rajabi Moghadam, H., Alani, B., & Mirzaei, H. (2021). Pivotal Role of TGF- β /Smad Signaling in Cardiac Fibrosis: Non-coding RNAs as Effectual Players. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 588347. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.588347>

52. Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., Williams, R., & IDF Diabetes Atlas Committee (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
53. Saldarriaga-Giraldo, C., Navas, V., & Morales, C. (2020). *De la diabetes a la insuficiencia cardíaca ¿Existe la miocardiopatía diabética?* *Revista Colombiana de Cardiología*, 27, 12–16. doi:10.1016/j.rccar.2019.12.006
54. Shah, A. D., Langenberg, C., Rapsomaniki, E., Denaxas, S., Pujades-Rodriguez, M., Gale, C. P., Deanfield, J., Smeeth, L., Timmis, A., & Hemingway, H. (2015). Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 3(2), 105–113. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70219-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0)
55. Shimizu, M., Umeda, K., Sugihara, N., Yoshio, H., Ino, H., Takeda, R., Okada, Y., & Nakanishi, I. (1993). Collagen remodeling in myocardial of patients with diabetes. *Journal of Clinical Pathology*, 46(1), 32–36. <https://doi.org/10.1136/jcp.46.1.32>
56. Suwannaphant, K., Laohasiriwong, W., Puttanapong, N., Saengsuwan, J., & Phajan, T. (2017). Association between Socioeconomic Status and Diabetes Mellitus: The National Socioeconomics Survey, 2010 and 2012. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 11(7), LC18–LC22. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/28221.10286>

57. Thompson, N. L., Flanders, K. C., Smith, J. M., Ellingsworth, L. R., Roberts, A. B., & Sporn, M. B. (1989). Expression of transforming growth factor-beta 1 in specific cells and tissues of adult and neonatal mice. *The Journal of cell biology*, 108(2), 661–669. <https://doi.org/10.1083/jcb.108.2.661>
58. Tomasek, J. J., Gabbiani, G., Hinz, B., Chaponnier, C., & Brown, R. A. (2002). Myofibroblasts and mechano- regulation of connective tissue remodeling. *Molecular Cell Biology*, 3(May), 349–363. <https://doi.org/10.1038/nrm809>
59. Travers, J. G., Kamal, F. A., Robbins, J., Yutzey, K. E., & Blaxall, B. C. (2016). *Cardiac Fibrosis. Circulation Research*, 118(6), 1021–1040. doi:10.1161/circresaha.115.306565
60. Van Heerebeek, L., Borbély, A., Niessen, H. W., Bronzwaer, J. G., van der Velden, J., Stienen, G. J., Linke, W. A., Laarman, G. J., & Paulus, W. J. (2006). Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*, 113(16), 1966–1973. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.587519>
61. Wang, Hongbo; Cheng, Xiaoding; Tian, Jinbin; Xiao, Yuling; Tian, Tian; Xu, Fuchun; Hong, Xuechuan; Zhu, Michael X. (2020). *TRPC channels: Structure, function, regulation and recent advances in small molecular probes. Pharmacology & Therapeutics*, 209(), 107497–. doi:10.1016/j.pharm therap.2020.107497
62. Wei, M., Gaskill, S. P., Haffner, S. M., & Stern, M. P. (1998). *Effects of Diabetes and Level of Glycemia on All-Cause and Cardiovascular Mortality: The San Antonio Heart Study. Diabetes Care*, 21(7), 1167–1172. doi:10.2337/diacare.21.7.1167

63. Wong, N. D., Zhao, Y., Patel, R., Patao, C., Malik, S., Bertoni, A. G., Correa, A., Folsom, A. R., Kachroo, S., Mukherjee, J., Taylor, H., & Selvin, E. (2016). Cardiovascular Risk Factor Targets and Cardiovascular Disease Event Risk in Diabetes: A Pooling Project of the Atherosclerosis Risk in Communities Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and Jackson Heart Study. *Diabetes Care*, 39(5), 668 LP – 676. <https://doi.org/10.2337/dc15-2439>
64. Wu, J., Jackson-Weaver, O., & Xu, J. (2018). The TGF β superfamily in cardiac dysfunction. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 50(4), 323–335. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmy007>
65. Wu, W., Liu, X., & Han, L. (2019). Apoptosis of cardiomyocytes in diabetic cardiomyopathy involves overexpression of glycogen synthase kinase-3 β . *Bioscience reports*, 39(1), BSR20171307. <https://doi.org/10.1042/BSR201713071>.
66. Yue, Y., Meng, K., Pu, Y., & Zhang, X. (2017). Transforming growth factor beta (TGF- β) mediates cardiac fibrosis and induces diabetic cardiomyopathy. *Diabetes research and clinical practice*, 133, 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.08.018>
67. Zhao, J., Randive, R., & Stewart, J. A. (2014). Molecular mechanisms of AGE/RAGE-mediated fibrosis in the diabetic heart. *World journal of diabetes*, 5(6), 860–867. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i6.860>

8. Infografía



TRPC'S Y FIBROSIS CARDIACA

Los canales TRPC's podrían funcionar como dianas terapéuticas para la resolución o la ralentización del proceso fibrótico en el corazón pues se ha demostrado que los canales TRPC's tienen una participación importante en el desarrollo de la fibrosis cardíaca asociada a otros factores distintos a la DM2, pues estos desencadenan vías de señalización pro-fibróticas como la vía del TGF- β .

Es necesario diseñar y ejecutar procedimientos experimentales que permitan entender mejor el funcionamiento de los canales TRPC's en los fibroblastos cardíacos bajo una condición de DM2.

Comprender el funcionamiento de los TRPC's bajo condiciones patológicas coadyuvaría al diseño de fármacos con funciones antifibróticas que ayuden a mejorar la calidad de vida de los pacientes con DM2.

2/2

Referencias

- 1) Numaga-Tomita, T., Oda, S., Shimauchi, T., Nishimura, A., Mangmool, S., & Nishida, M. (2017). TRPC3 Channels in Cardiac Fibrosis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 4, 56. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00056>
- 2) Wang, Hongbo; Cheng, Xiaoding; Tian, Jinbin; Xiao, Yuling; Tian, Tian; Xu, Fuchun; Hong, Xuechuan; Zhu, Michael X. (2020). TRPC channels: Structure, function, regulation and recent advances in small molecular probes. *Pharmacology & Therapeutics*, 209, 107497-. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107497
- 3) Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., Williams, R., & IDF Diabetes Atlas Committee (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- 4) Frangogiannis N. G. (2021). Cardiac fibrosis. *Cardiovascular research*, 117(6), 1450-1488. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa324>