



La enzima degradadora de insulina (IDE) modula la dinámica y bioenergética mitocondrial en hepatocitos

Silvia Hernández de la Red, Patricia Cámara-Torres, Jaime Santo-Domingo, Andrés Alonso, Irene Cózar-Castellano, Germán Perdomo

Instituto de Biomedicina y Genética Molecular (CSIC-UVA), 47003 Valladolid, España.

@DiabetesLabIBGM
@SilviaHdezRed

silvia.hernandez@uva.es

INTRODUCCIÓN

En diabetes tipo 2 (DM2), las alteraciones en la morfología y función mitocondrial contribuyen a la resistencia a la insulina y la disfunción metabólica hepática. Estos defectos se agravan durante la transición ayuno-alimentación, afectando a la flexibilidad bioenergética del hígado. En estos pacientes, los niveles de la enzima degradadora de insulina (IDE) están disminuidos en el hígado, lo que altera la homeostasis de insulina y compromete la adaptación mitocondrial de los hepatocitos a distintos estados nutricionales. IDE existe en dos isoformas principales, citoplasmática (cIDE) y mitocondrial (mIDE), cuya contribución diferencial a esta regulación permanece aún por elucidar.

OBJETIVO

Determinar el papel de las isoformas de IDE en la modulación de la dinámica y bioenergética mitocondrial en hepatocitos.

MATERIALES

Líneas celulares: HepG2 con knockout de IDE vía CRISPR/Cas9 (HepG2-IDE-KO).

Modelos animales: hepatocitos primarios de ratones con knockout de IDE específico de hígado (L-IDE-KO).

Constructos génicos: plásmidos de isoformas de IDE (cIDE y mIDE); mutantes catalíticamente inactivos de IDE (mIDE^{E111Q} y cIDE^{E111Q}); marcador mitocondrial (mit-RFP).

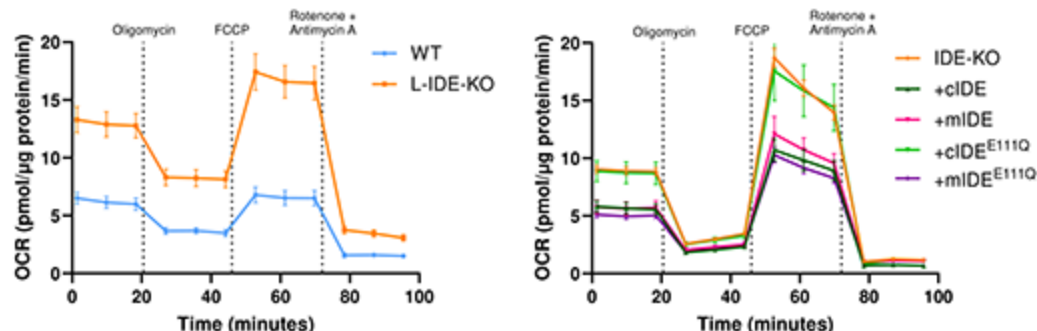
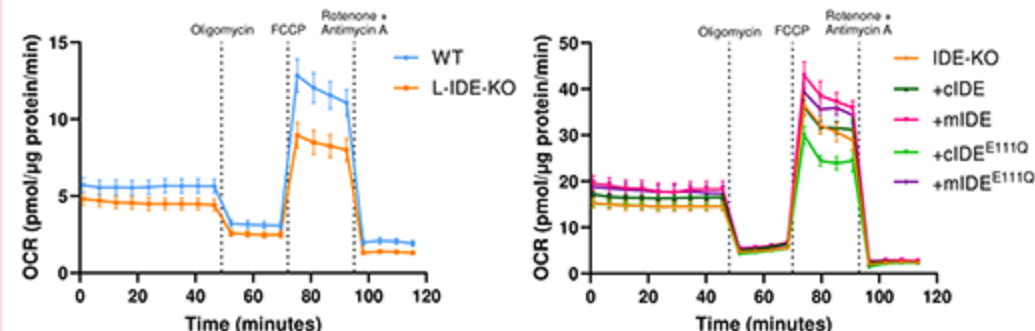
MÉTODOS

Análisis morfológico mitocondrial: Z-stacks de microscopía confocal en HepG2 para análisis tridimensional.

Análisis bioenergético: Mitostress en Seahorse para evaluación de respiración mitocondrial, acoplamiento a producción de ATP y capacidad de reserva.

RESULTADOS

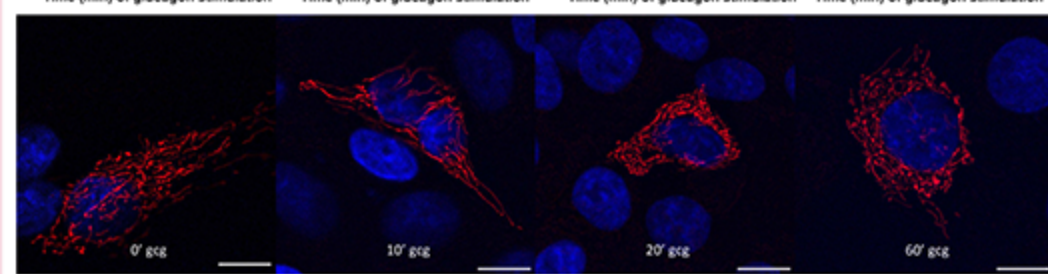
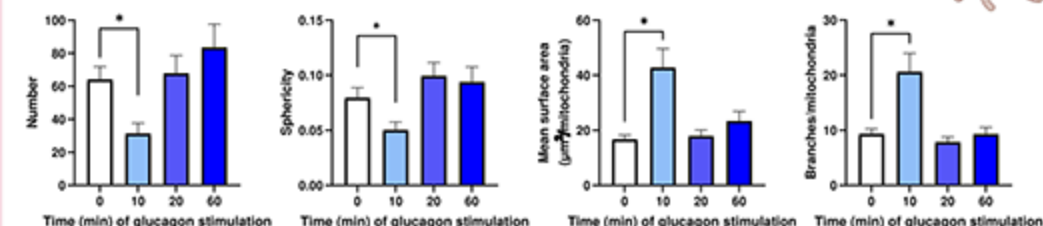
IDE regula la bioenergética mitocondrial en la transición ayuno-realimentación



La isoforma mitocondrial de IDE (mIDE) regula la morfología mitocondrial en hepatocitos en ayuno

Hepatocitos WT

Fusión de la red mitocondrial en respuesta a glucagón



CONCLUSIONES

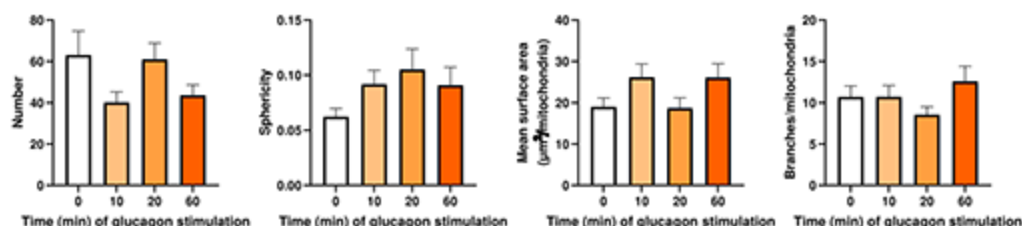
IDE regula la adaptación metabólica hepática en la transición del estado ayuno-alimentación.

La isoforma mitocondrial es necesaria para la regulación bioenergética hepática en ayunas, cuando el hígado se encuentra respondiendo a glucagón, mientras que en situación posprandial las dos isoformas son necesarias para una correcta función mitocondrial.

Niveles inferiores de IDE en hepatocitos en pacientes de DM2 pueden conllevar una alteración de la flexibilidad de adaptación de la función mitocondrial, que contribuye a la fisiopatología de la enfermedad.

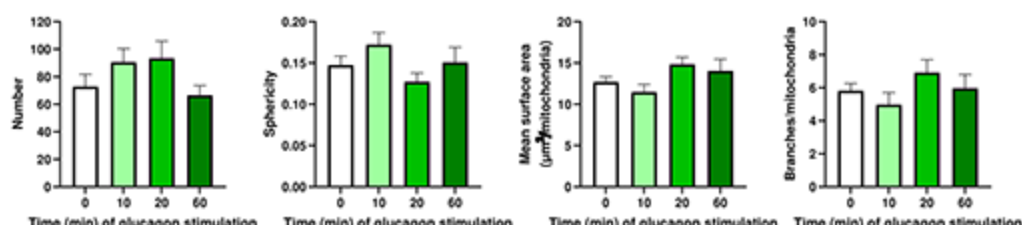
IDE-KO

Red mitocondrial fragmentada y sin cambios morfológicos o de conectividad en respuesta a glucagón.



IDE-KO + cIDE

Red mitocondrial fragmentada y sin cambios morfológicos o de conectividad en respuesta a glucagón.



IDE-KO + mIDE

Solo la isoforma mitocondrial rescata el fenotipo de fusión mitocondrial en respuesta a glucagón

