

26 Marzo 2015

## “HEMICANALES DE CONEXINAS EN LAS DISTROFIAS MUSCULARES:

¿Un posible mecanismo patogénico común?”

**LUIS C. BARRIO**

**Unidad de Neurología Experimental**



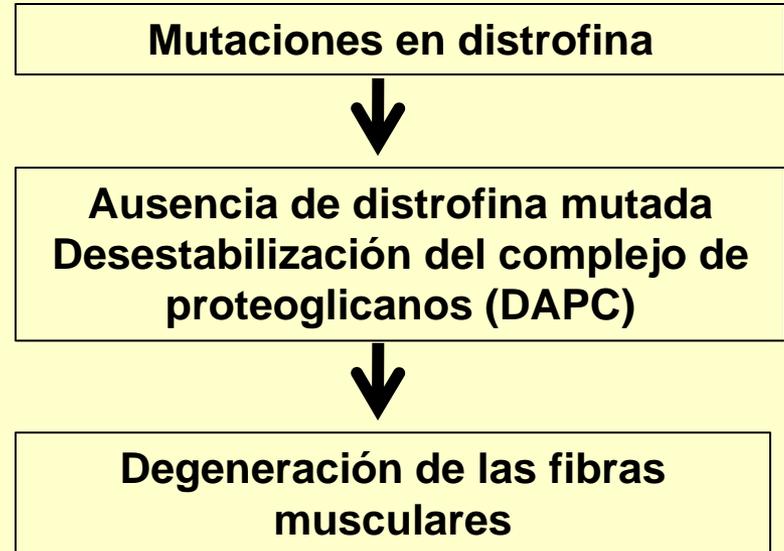
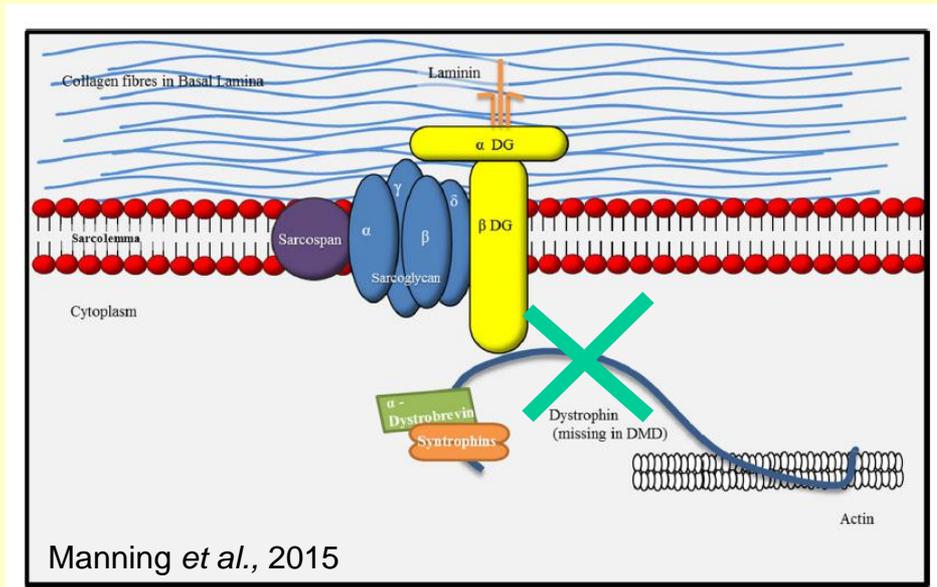
**Hospital Ramón y Cajal**



**Madrid**

[luis.c.barrio@hrc.es](mailto:luis.c.barrio@hrc.es)

# MECANISMOS PATOGENÉTICOS DE LA DMD



## “Aumento precoz de la permeabilidad del sarcolema”

### i) Alteración de los gradientes electroquímicos:

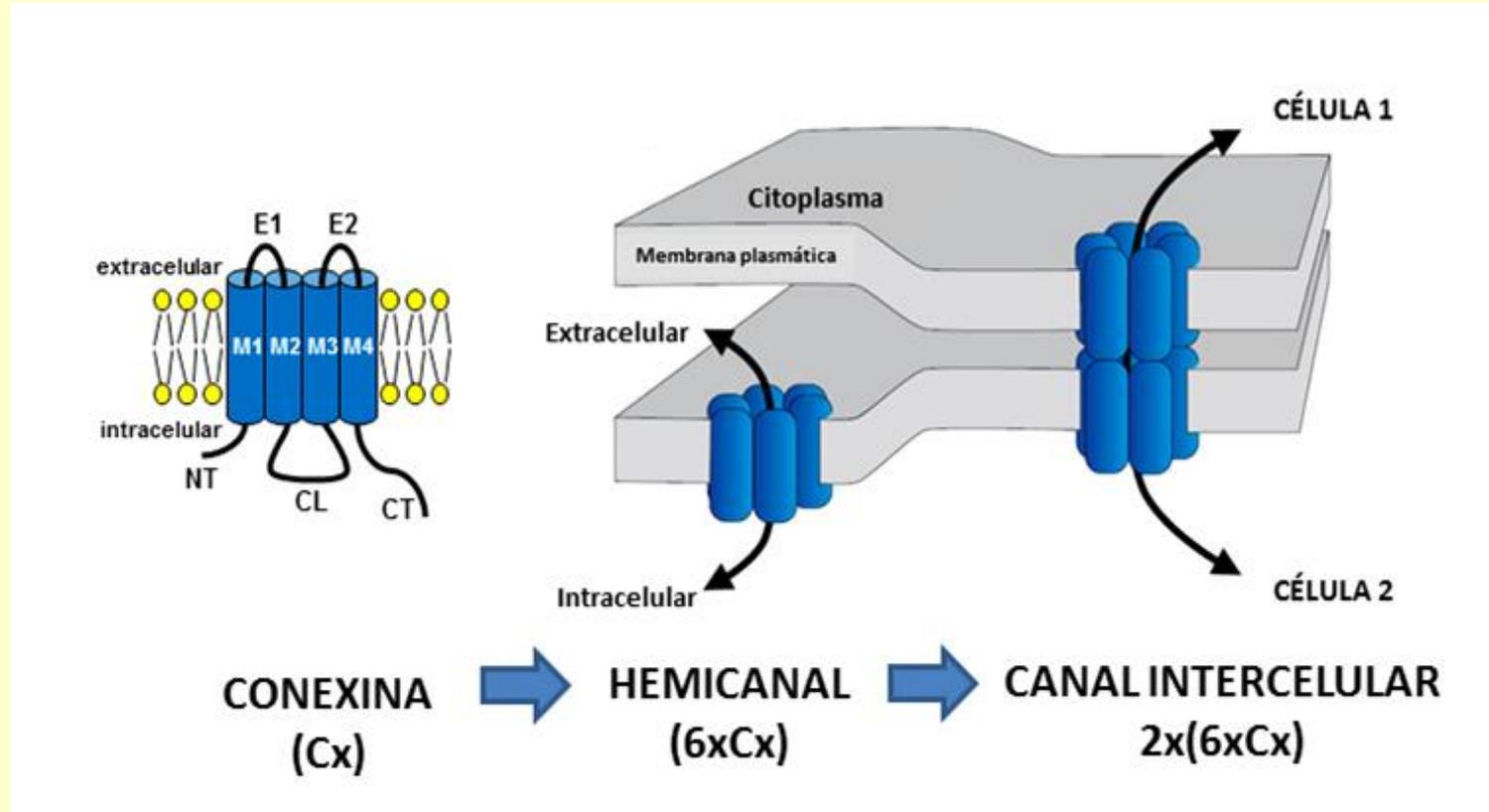
Despolarización,  $\uparrow$   $[Ca^{2+}]$  y  $[Na^+]$  intracelular,  $\downarrow$   $[K^+]$  intracelular

### ii) Incremento de la permeabilidad a moléculas de mayor tamaño: colorante Evans blue (EB, -4, 960 Da)

## MECANISMOS:

1. Inespecífico: Daño de la membrana celular
2. Específicos mediados por transportadores/canales iónicos:
  - i) Transportador  $Na^+/Ca^{2+}$
  - ii) Canales de estiramiento (bloqueo captación EB por estreptomicina)
  - iii) Canales TRPV2 ( $\uparrow$   $[Ca^{2+}]$  intracelular; permean colorantes ???)
  - iv) Hemicanales de panexina-1 y receptores purinérgicos P2X7
  - v) Hemicanales de conexinas ???

# “La familia de las CONEXINAS forma HEMICANALES y CANALES INTERCELULARES”

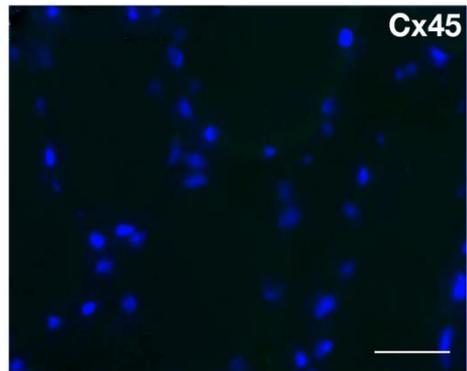
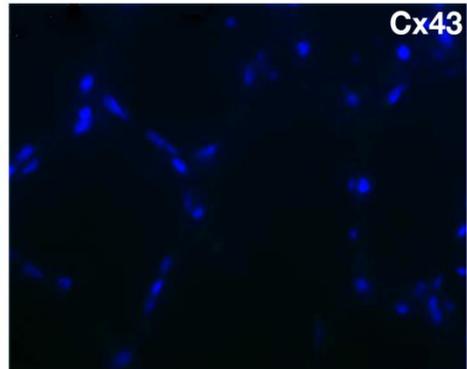
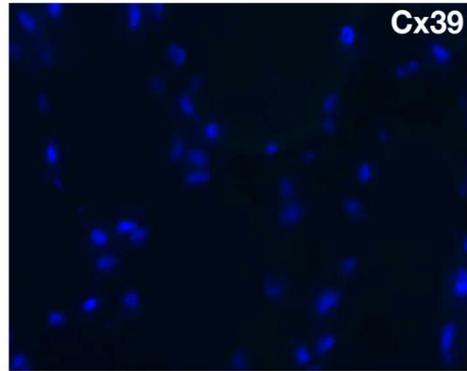
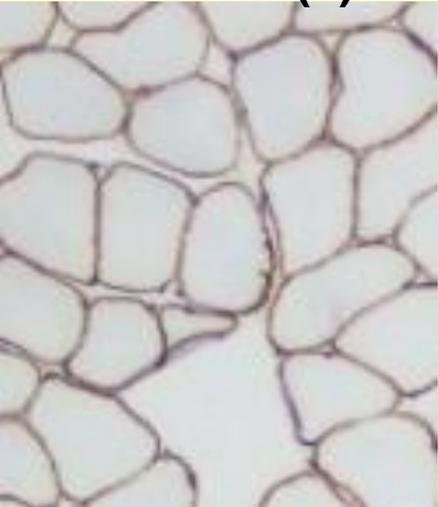


# Control

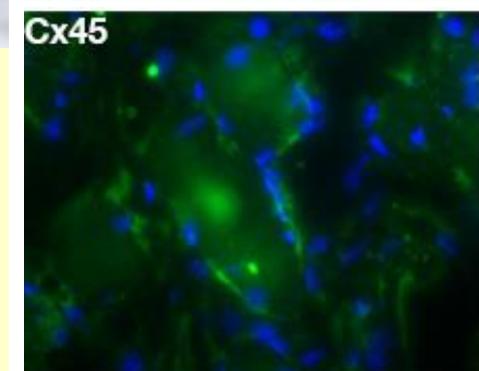
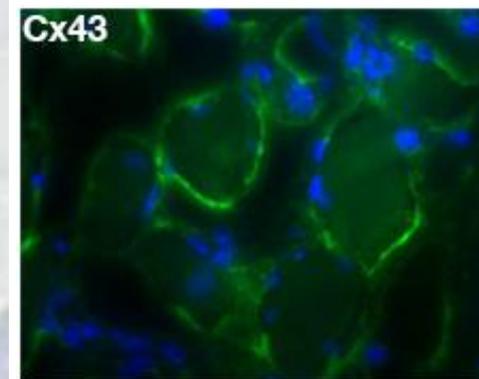
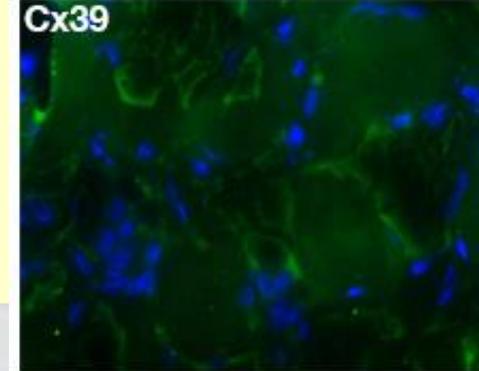
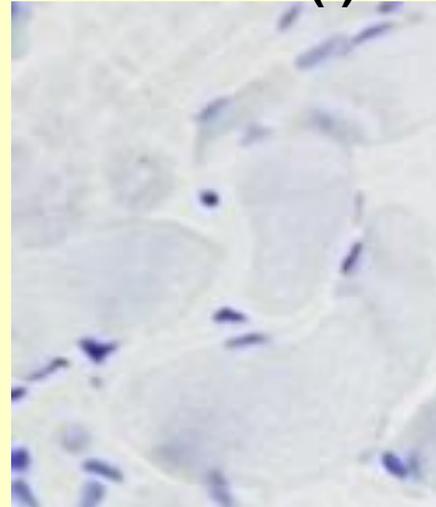
# Caso DMD-1073

c.7585>T  
Glu2529stop

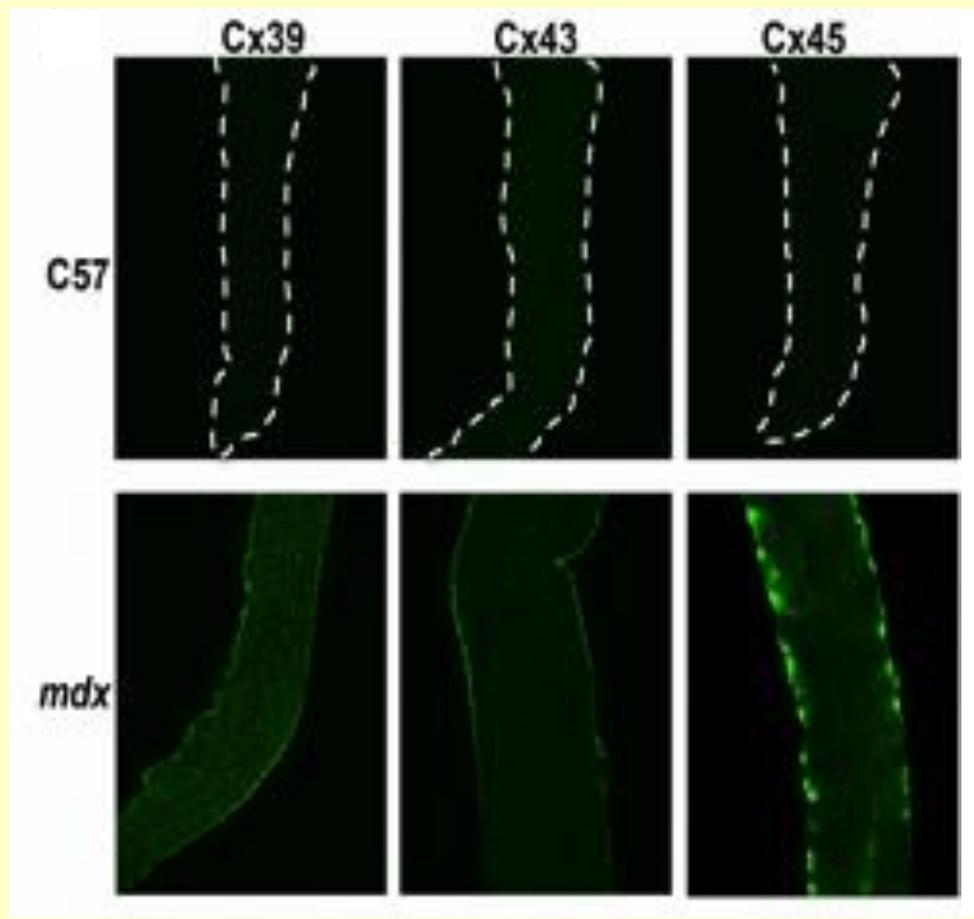
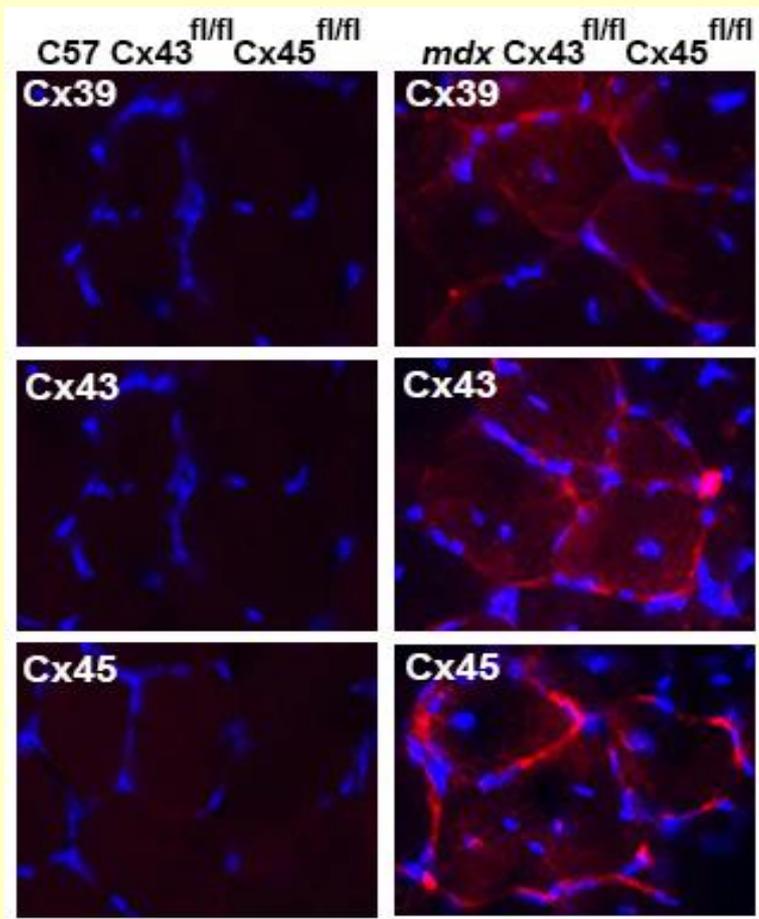
DYS1 (+)



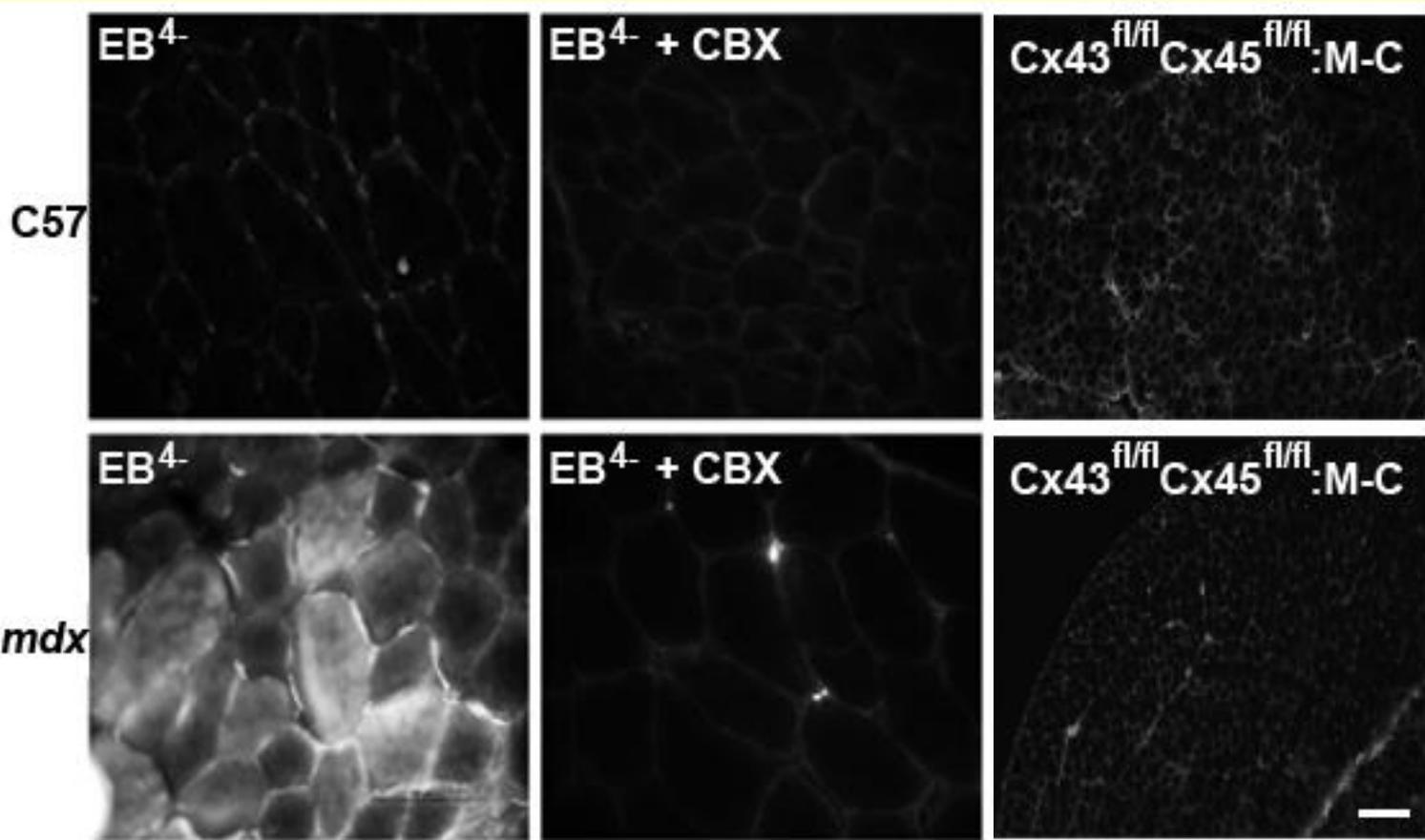
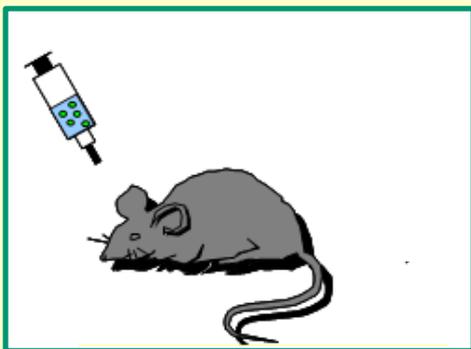
DYS1 (-)



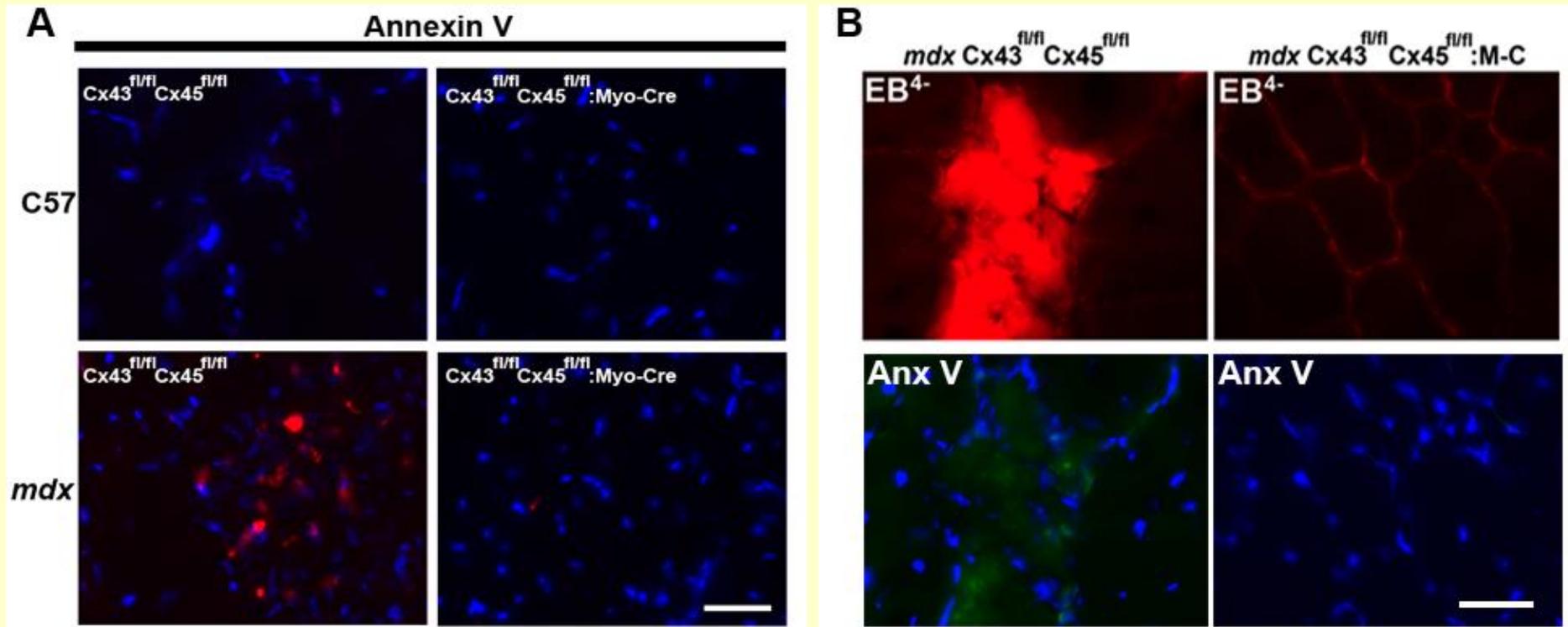
# Expresión de “novo” de Cx’s en el modelo animal de DMD: el ratón mdx



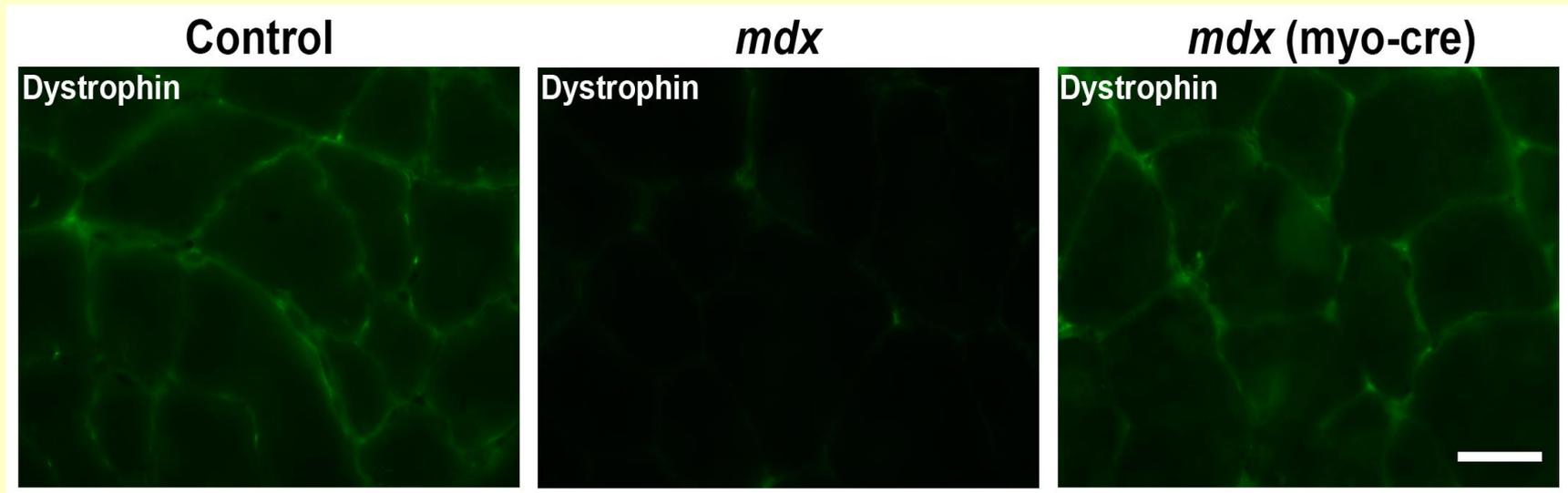
# “Permeabilidad a colorantes “in vivo” (Evans blue) en los ratones mdx depende de los hemicanales de Cx43 y Cx45”



“La ausencia de expresión de Cx43 y Cx45 en los ratones mdx reduce dramáticamente la apoptosis de las fibras con permeabilidad alterada”



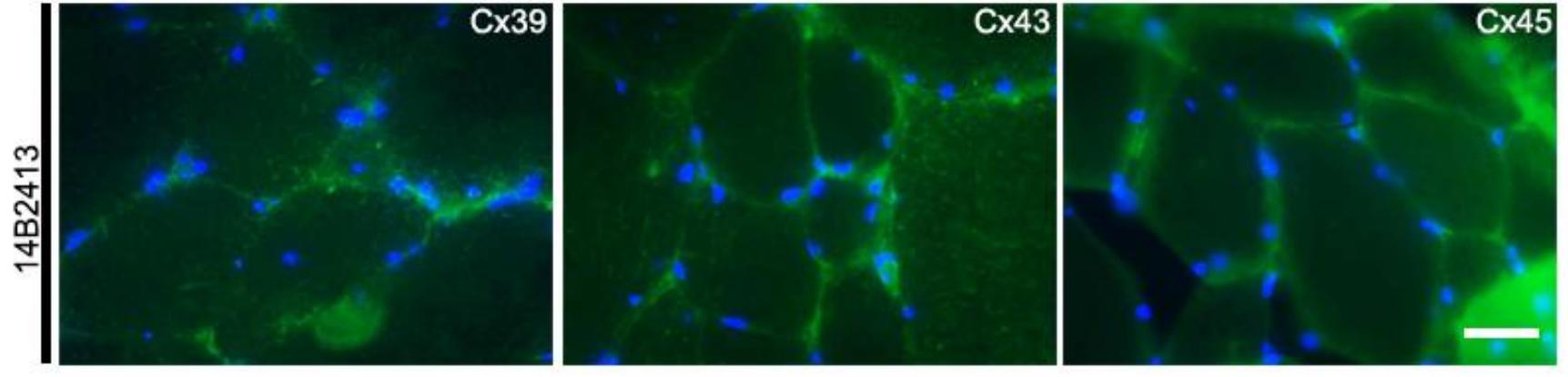
“La ausencia de expresión de Cx43 y Cx45 en los ratones mdx previene la desaparición de la distrofina”



# **RESUMEN:**

- 1. Expresión de “novo” de hemicanales de conexina en las fibras musculares de los pacientes con DMD y en los ratones mdx.**
- 2. En el modelo de ratón mdx, el incremento de la permeabilidad anormal del sarcolema está principalmente mediado por los hemicanales de Cx43 y de Cx45.**
- 3. La supresión génica de la expresión de los hemicanales de Cx43 y de Cx45 en el modelo del ratón mdx normaliza la permeabilidad alterada de las fibras musculares, reduce drásticamente su apoptosis e induce la reaparición de la distrofina mutada.**

**DISTROFIA MUSCULAR TIPO EMERY-DREIFUSS  
(2640 nt deletion EMD gene)**



**Juan C. Sáez**

Luis A. Cea

Carlos Puebla

Aníbal Vargas

Marina Frank

Universidad Católica de Chile

Klaus Willecke

Universidad de Bonn

Pia Gallano

Hospital Santa Creu i Sant Pablo

Paloma Martínez-Montero

Carmen Prior

Jesús Molano

Isabel Esteban-Rodríguez

Ignacio Pascual-Pascual

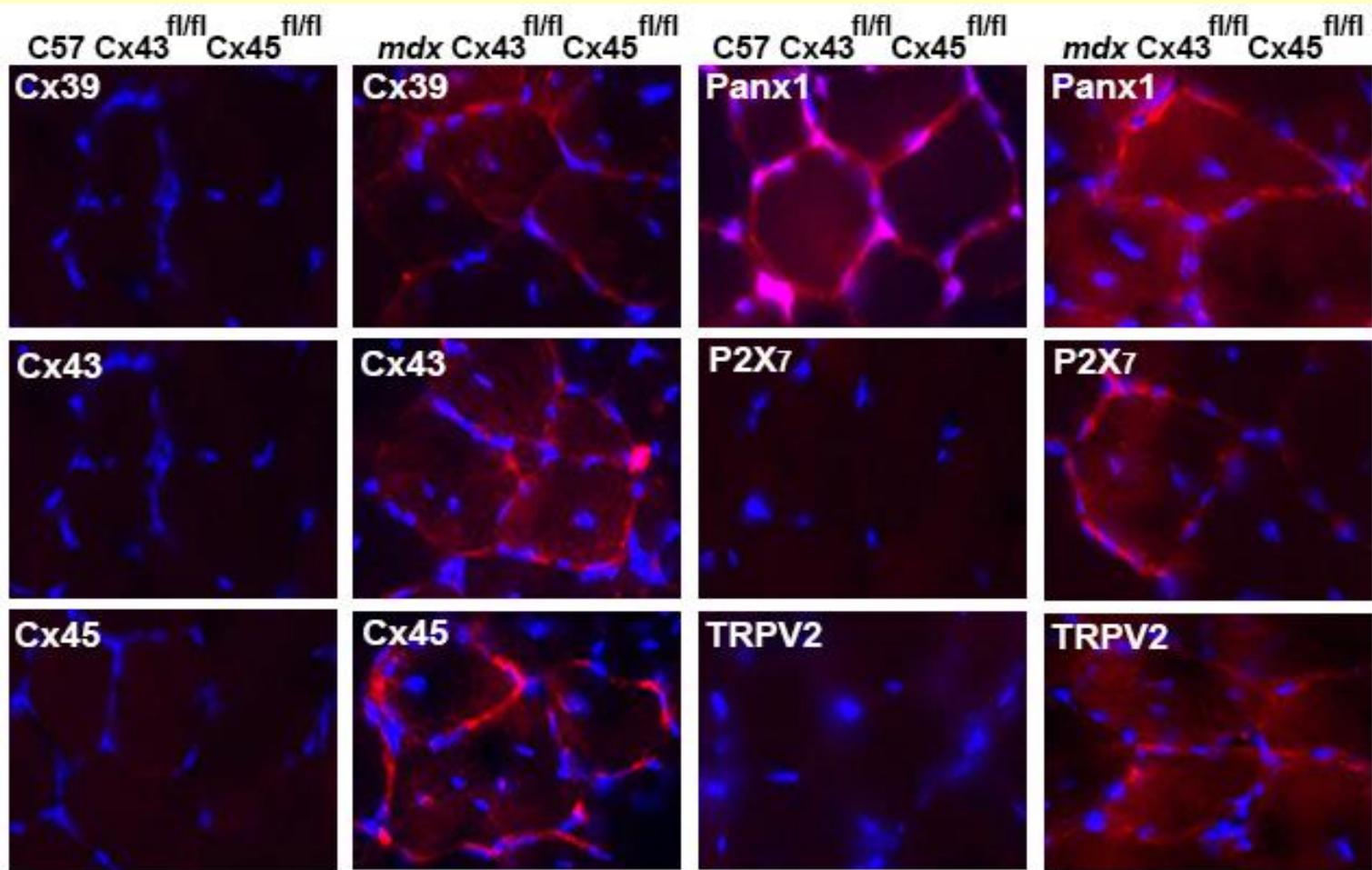
Hospital Universitario “La Paz”

Luis C. Barrio

Gustavo Lorenzo

Héctor Píán

Hospital “Ramón y Cajal”



*mdx* Cx43<sup>fl/fl</sup> Cx45<sup>fl/fl</sup> :Myo-Cre

