

Director/a: FERRERO, Paola

Título del Trabajo Final: “*Drosophila melanogaster* como modelo para el estudio de enfermedades cardiovasculares humanas. Incidencia de la vía TOR y del efector eIF4E en la fisiopatología cardiovascular.”

Tesista: SANTALLA, Manuela

Resumen: *Drosophila melanogaster* es ampliamente utilizada como modelo de estudio de diversas patologías humanas, y en este trabajo se empleó para el estudio de la fisiopatología cardíaca humana. La elección de este modelo reside en la alta homología entre sus genes y los de humanos y, la amplia capacidad para tolerar modificaciones genéticas de este organismo, hechos que lo convierten en un organismo competente para el estudio de la fisiología cardiovascular a través de modificaciones en diversos genes de interés. Analizamos la fisiopatología de *Drosophila melanogaster* en distintas líneas transgénicas, haciendo principal énfasis en la generación de arritmias y el manejo del calcio intracelular (Ca^{2+}), componente fundamental del acoplamiento excito-contráctil (AEC). Contamos con una línea portadora de un sistema reportero que detecta los cambios en los niveles de Ca^{2+} , a quien llamaremos ‘línea control’ ya que no posee otra alteración genética. Estudiamos el rol arritmogénico del factor eucariota de inicio de la traducción (eIF4E-1/2) y de la quinasa TOR a edades tempranas (7 días) y tardías (60 días). Para ello, utilizamos una línea transgénica que sobreexpresa la quinasa TOR y otra que presenta una reducción sistémica de eIF4E-1/2. Los individuos de estas líneas fueron cruzados con los de la línea control. La F1 resultante, portadora tanto del sistema reportero como de los transgenes propios de cada línea, fue utilizada para los estudios fisiológicos y moleculares. Caracterizamos la función cardíaca de *Drosophila melanogaster* a dos edades distintas. La reducción de los niveles de expresión de eIF4E tiene impacto sobre la función cardíaca: reduce las arritmias, aumenta la frecuencia y reduce la amplitud. No modifica la cinética del transitorio de Ca^{2+} . La sobreexpresión de la quinasa TOR reduce las arritmias, aumenta la frecuencia, tiende a reducir la amplitud del transitorio de Ca^{2+} y no modifica la cinética. TOR y eIF4E participarían en vías distintas de señalización, o un intermediario no conocido activado por TOR promovería un efecto inhibitorio sobre eIF4E cuando TOR se encuentra sobreexpresada.

Palabras claves: fisiología cardiovascular, arritmias, calcio intracelular

Año de la defensa: 2013