

## Recomendaciones de Ciencia Básica

### **La Conexina 43 Facilita la Transferencia Mitocondrial para la Miogénesis Después de Lesión por Isquemia-Reperfusión**

<https://www.ors.org/transactions/2024/2180.pdf>

La lesión por isquemia-reperfusión (LIR) conlleva a daño mitocondrial a través del aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno, requiriendo consecuentemente la regeneración de la red mitocondrial para la regeneración muscular. Los progenitores fibro-adipogénicos (FAPs) son células madre residentes en el músculo que han demostrado jugar un papel central en la regeneración muscular y transferir mitocondrias a las fibras musculares durante la regeneración. Adicionalmente, tratamiento con agonistas beta-adrenérgicos de los FAPs ha demostrado inducirlos a un fenotipo de adipocitos beige, aumentando la transferencia mitocondrial de los FAPs y la regeneración muscular después de LIR. Sin embargo, los mecanismos específicos para la transferencia mitocondrial de los FAPs aún no se han determinado. Este estudio investigó si la Conexina 43 (Cx43), una proteína de unión comunicante codificada por el gen *Gja1*, facilita la transferencia de mitocondrias de los FAPs a las fibras musculares tras LIR, y si el beta-adrenérgico de los FAPs aumenta la expresión de Cx43 para permitir una mayor transferencia mitocondrial.

Se realizó una LIR en la extremidad posterior de ratones. Los músculos tibialis anterior lesionados (derecho, TAD) y no lesionados (izquierdo, TAI) fueron recolectados en diferentes días tras la lesión, junto con controles bilaterales de ratones no lesionados. Las células vivas de estas muestras fueron enviadas para secuenciación de ARN de cada célula (scRNAseq). Ex vivo, usando muestras recolectadas de ratones *PdgfraCreERT/MitoTag*, se realizó una tinción de inmunofluorescencia para detectar la expresión de la proteína Cx43 a los 3, 7, 14 y 28 días post-LIR. In vitro, los FAPs murinos aislados (mFAPs) fueron cultivados y tratados durante 72 horas con mirabegrón, un agonista adrenérgico  $\beta_3$ , y teñidos para Cx43.

El análisis de la scRNAseq mostró mayor expresión de *Gja1* en los FAPs y células endoteliales en comparación con las otras poblaciones celulares en los grupos de LIR, en todos los días estudiados. La tinción de inmunofluorescencia ex vivo reveló un aumento significativo en la expresión de Cx43 en el músculo tras LIR en comparación con el lado contralateral no lesionado correspondiente. Este aumento unilateral alcanza su punto máximo aproximadamente a los 3 días después de la lesión y disminuye a los niveles basales después de 28 días. No hubo diferencias significativas entre TAD y TAI en ratones no lesionados o a los 28 días después de LIR. Adicionalmente, el tratamiento beta-adrenérgico de los FAPs in vitro mostró una mayor expresión de Cx43 en comparación con los FAPs en medio de cultivo estándar.

Este estudio demuestra que una función de la Cx43 podría ser facilitar la transferencia mitocondrial dentro del músculo para la miogénesis tras LIR. Los FAPs expresan Gja1 altamente en comparación con otras células, y hay un aumento significativo de la expresión de Cx43 en el músculo lesionado tan pronto como 3 días después de LIR, lo que sugiere que los FAPs pueden estar utilizando uniones comunicantes mediadas por Cx43 para donar mitocondrias a las fibras musculares en regeneración tras LIR. El tratamiento beta-adrenérgico de los FAPs aumenta la expresión de Cx43 para posiblemente permitir mayores niveles de transferencia mitocondrial y, por consiguiente, puede mejorar la miogénesis. Esta vía podría ser un objetivo terapéutico potencial en conjunto con el tratamiento adrenérgico beta-agonista para mejorar la miogénesis tras LIR.

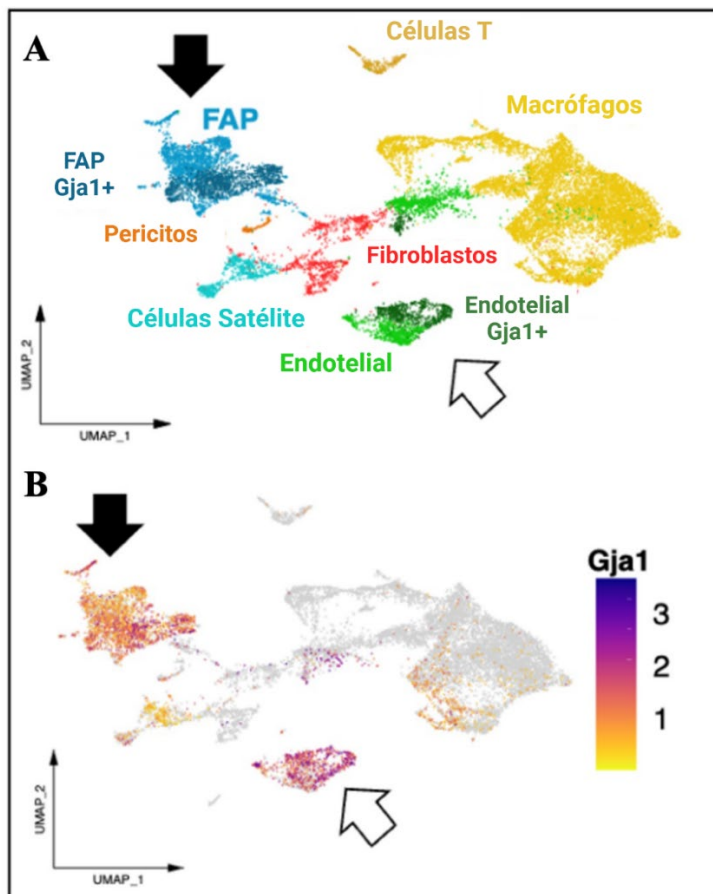


Figura 1. (A) Gráfico UMAP de células combinadas de muestras no lesionadas a los 3 días y a los 14 días post-LIR, agrupadas por tipo celular. (B) Gráfico UMAP que muestra la expresión de Gja1 en diferentes tipos celulares. Se observa un aumento de la expresión de Gja1 principalmente en FAPs y células endoteliales (flechas). Se aceptó la expresión génica diferencial si  $p < 0.05$ .

Thanks to Rodolfo de la Vega and Hugo Giambini for providing this translation.

If you would like to help translate Basic Science Tips to other languages, please contact Mia Huang at [mh2467@cornell.edu](mailto:mh2467@cornell.edu). We are currently seeking additional Spanish translators.