Science: Investigadores del CNIC descubren cómo un defecto en la mitocondria causa insuficiencia cardíaca

03/12/2015

Un defecto en un proceso mitocondrial vital para las células del corazón causa un tipo de miocardiopatía dilatada, enfermedad del corazón que en la mayoría de los casos en humanos termina en insuficiencia cardiaca y muerte prematura.

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) de Madrid en colaboración con el Centro de Investigación CECAD de la Universidad de Colonia/Instituto Max Planck (Alemania) y la participación del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y el CEU de Madrid, cuyo trabajo se publica hoy en la prestigiosa revista Science, desvelan el papel clave de la proteína YME1 en la regulación del número, tipo y forma de las mitocondrias, y cómo su ausencia favorece un tipo de metabolismo deletéreo y típico de los pacientes con insuficiencia cardiaca. El estudio muestra también que el empleo de estrategias metabólicas ha sido suficiente para reinstaurar el funcionamiento correcto del corazón, lo que abre la posibilidad de, en un futuro, tratar a los pacientes con esta enfermedad.

El corazón es el órgano responsable de bombear sangre y abastecer de nutrientes y oxígeno a todos los órganos y células del cuerpo. Las células encargadas de dicha función son los cardiomiocitos, explica Jaime García-Prieto, co-primer firmante del trabajo junto a su homólogo en Alemania, Timothy Wai. Y para que funcione correctamente, señala, precisa una gran cantidad de energía -cada día quema aproximadamente 20 veces su peso en forma de ATP (fuente de energía molecular), late más de 100.000 veces y bombea aproximadamente 8 toneladas de sangre-, por lo que cualquier fallo en el abastecimiento energético supone un deterioro de la función de bombeo seguido de insuficiencia cardiaca y finalmente la muerte.

Las mitocondrias son las estructuras celulares encargadas de suministrar la mayor parte de la energía necesaria para la actividad celular. Actúan, como ‘centrales energéticas’ de la célula y producen energía a partir del metabolismo de ‘carburantes’ orgánicos como son los azúcares, lípidos (ácidos grasos) y aminoácidos. Si por cualquier motivo hay una falta de sustrato disponible o un fallo en la coordinación de los procesos bioquímicos que intervienen en la producción de energía, las consecuencias son letales para cualquier célula, y en el caso de los cardiomiocitos, para el paciente.

Enfermedad frecuente

La miocardiopatía dilatada es una enfermedad relativamente frecuente en humanos donde el corazón sufre una dilatación importante y pierde fuerza de contracción. En la mayoría de los casos,

desemboca en insuficiencia cardiaca (el corazón no es capaz de bombear sangre de manera adecuada), y en estadios terminales causa la muerte o la necesidad de realizar un trasplante cardiaco. Aunque puede aparecer a cualquier edad, es más común en personas de entre 40-50 años y su incidencia es de 3 a 10 casos por cada 100.000 habitantes.

Debido a que no hay tratamientos específicos, resulta imprescindible “entender los mecanismos fundamentales que la ocasionanpara diseñar estrategias terapéuticas o preventivas en el futuro”, explica el Dr. Borja Ibáñez, investigador del CNIC y cardiólogo del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, y autor senior del trabajo junto a Thomas Langer, del Instituto CECAD.

En personas sanas, se sabe que los cardiomiocitos de un corazón normal consumen más ácidos grasos que azúcares como sustrato para la producción de energía por su mayor rendimiento energético; sin embargo, los niveles de captación en pacientes con insuficiencia cardiaca se invierten. “Hasta ahora se consideraba que este fenómeno era un mecanismo de defensa en insuficiencia cardiaca, pero podría ser que la utilización prolongada de glucosa por los cardiomiocitos causara la enfermedad”, comenta el Dr. Ibáñez.

Con el fin de revertir dicha disfunción en la mitocondria y así evitar la miocardiopatía dilatada, los investigadores probaron distintos abordajes genéticos y dietéticos. Uno de ellos consistió en modificar la dieta de los animales por otra con alto contenido en ácidos grasos, con el objetivo de “forzar a las células del corazón con el problema mitocondrial a consumir más ácidos grasos que azúcares y así ‘bypasear’ su anomalía mitocondrial”, explica García-Prieto. Así los investigadores observaron que las células retomaban su metabolismo normal y que, pese amantener el defecto mitocondrial, el corazón recuperaba su función. Los resultados del estudio muestran que se ha logrado impedir el desarrollo de la enfermedad y alargar la vida de los ratones mediante este abordaje.

Implicaciones terapéuticas

El empleo experimental de una dieta grasa como medida terapéutica en un modelo de miocardiopatía dilatada supone un hallazgo que avanza en el conocimiento de los mecanismos que intervienen en la insuficiencia cardiaca y que puede tener implicaciones terapéuticas futuras para posibles tratamientos frente a miocardiopatías dilatadas. “Este resultado confirma la necesidad de dedicar más recursos a la investigación básica que avance en el conocimiento de los sistemas biológicos a nivel molecular para entenderlos mejor y así ser capaces de resolver los problemas que desencadenan enfermedades en los pacientes” indica el Dr. Ibáñez.

En este sentido, el Director General del CNIC, Valentín Fuster, sugiere prudencia en la interpretación de los resultados: “Está sobradamente demostrado que una dieta rica en grasas es a grandes rasgos perjudicial para la salud, ya que aumenta la incidencia de aterosclerosis. La posibilidad de que ante ciertos casos de insuficiencia cardiaca esta dieta pueda beneficiar al paciente es muy provocativo y atractivo, pero todavía queda mucha investigación traslacional por hacer antes de valorarlo como definitivo. Aun así, esta línea de investigación multicéntrica debe continuar y quizá, en un futuro a medio plazo, estemos en disposición de contestar a esta pregunta y eventualmente derribar otro paradigma establecido”.

El siguiente paso es investigar el papel de las intervenciones dietéticas en pacientes con miocardiopatía dilatada, proyecto que se desarrollará en los próximos años, indica el Dr. Ibáñez, gracias los programas creados entre el CNIC y hospitales especializados, como el programa bilateral existente entre el CNIC y el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, coordinado por el propio cardiólogo, que persigue la aplicación y el beneficio para los pacientes con insuficiencia cardiaca u otras patologías. Para el Dr. Fuster, “este es un ejemplo de la investigación por la que apuesta el CNIC, colaborativa y traslacional, en la que dos grupos de investigadores con intereses y perspectivas completamente diferentes colaboran en el abordaje de un problema con implicaciones clínicas, que difícilmente podría resolverse trabajando por separado”.

Science 4 December 2015:
Vol. 350 no. 6265
DOI: 10.1126/science.aad0116

RESEARCH ARTICLE
Imbalanced OPA1 processing and mitochondrial fragmentation cause heart failure in mice

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/science-investigadores-cnic-descubren-como-un-defecto-mitocondria-causa-insuficiencia