

Artículo de Revisión

Mitocondria y envejecimiento: su rol en el Corazón

Mitochondria and aging: their role in the heart

Lila Alicia Echevarría Sifontes¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1701-1163>

María de los Ángeles López Fernández¹ ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8395-8650>

¹Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico "Comandante Manuel Fajardo", La Habana, Cuba.

RESUMEN:

El envejecimiento constituye un proceso biológico de causa multifactorial. Los radicales libres de oxígeno podrían desempeñar un papel destacado en este proceso. La mitocondria es el principal productor de radicales libres de oxígeno en el humano y provee la energía necesaria para los procesos celulares. El músculo cardíaco por su función contráctil mantiene vitales órganos y tejidos, sus células presentan gran número de mitocondrias, para suplir la gran demanda energética requerida para el buen funcionamiento cardíaco. Los adultos mayores tienen un número variable de delecciones del ADN mitocondrial en los tejidos donde existe un metabolismo oxidativo muy acentuado como el cerebro como el músculo esquelético y el miocardio, debido a dichas alteraciones se da paso a la muerte de los cardiomiocitos y a la aparición de enfermedades como la insuficiencia cardíaca. Existen terapéuticas novedosas para impedir las consecuencias al miocardio del proceso de envejecimiento dado por disfunción mitocondrial.

Palabras claves: mitocondria, envejecimiento, estrés oxidativo, envejecimiento cardíaco, radicales libres.

ABSTRACT:

Aging constitutes a biological process with multifactorial causes. Oxygen free radicals could play a prominent role in this process. The mitochondria is responsible for the production of the energy necessary for all cellular processes and through such processes it is the main producer of oxygen free radicals in human beings. The cardiac muscle, due to its contractile function, maintains vital organs and tissues. For such vital function the cardiac myocytes possess a large number of mitochondria to compensate for the large energy demands required for proper cardiac functioning. Older adults have a variable number of mitochondrial DNA deletions in tissues resulting in a very marked oxidative metabolism. These deletions occur in organs of great functional importance such as the brain, skeletal muscle and myocardium. These alterations result in cardiomyocyte death and the appearance of diseases such as cardiac insufficiency. Today exists novel therapies to prevent said consequences to the myocardium of the aging process caused by mitochondrial dysfunction.

Key Words: mitochondria, aging, oxidative stress, Mitochondrial DNA Deletions, Oxygen free radical.

INTRODUCCIÓN:

El envejecimiento constituye un proceso biológico de causa multifactorial que se caracteriza por un deterioro general de las funciones fisiológicas y bioquímicas que conlleva a una disminución de la capacidad de respuesta frente a diversos estímulos, con el consiguiente aumento de la morbilidad y, finalmente, el inevitable fallecimiento del individuo. ⁽¹⁾

En 1956, Harman sugirió por primera vez que los radicales libres de oxígeno podrían desempeñar un papel destacado en el proceso del envejecimiento. En el ser humano, la mitocondria es el principal productor de radicales libres de oxígeno y, al mismo tiempo, constituye el proveedor de energía necesaria para todos los procesos celulares. Las mitocondrias son organelas celulares que participan en diversas vías biosintéticas y catabólicas, como: la oxidación de ácidos grasos, carbohidratos y proteínas, y los

procesos de transporte de electrones y fosforilación oxidativa. Mediante dichos procesos, se genera la energía necesaria para suplir las demandas energéticas de los diferentes tejidos aerobios. ⁽²⁾ Las mitocondrias no solo hacen de “cronómetro celular” sino también desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis celular mediante la regulación del metabolismo energético, la supervivencia y la proliferación celular. ⁽³⁾

Las células del músculo cardíaco participan en los procesos de contracción y relajación; dichas células presentan un gran número de mitocondrias, con el fin de suplir la gran demanda energética requerida para el buen funcionamiento del corazón. ⁽⁴⁾

La actividad del miocardio se ve afectada, cuando diversas condiciones, generan mitocondrias con grandes alteraciones estructurales y funcionales, lo que conlleva, a la activación de los procesos de control de calidad mitocondrial y de muerte celular (autofagia). Cuando dichos procesos no son efectuados de forma apropiada, se genera la proliferación de mitocondrias disfuncionales en las células del corazón. ⁽⁵⁾ Se ha identificado en pacientes con insuficiencia cardíaca, la presencia de mitocondrias cardíacas con disfunciones en la cadena transportadora de electrones. ⁽⁶⁾

En la presente revisión se tratan los aspectos etiológicos y patogénicos que atañe la relación entre la mitocondria y el proceso del envejecimiento, y su repercusión en el sistema cardiovascular.

DESARROLLO:

Mitocondrias

Las mitocondrias son orgánulos que se encuentran en la mayoría de las células eucariotas. Se caracterizan por presentar una doble membrana que consta de una membrana externa, un espacio intermembrana, una membrana interna, además de una cresta y la matriz. Son orgánulos móviles, que de forma continua desarrollan eventos de fusión y fisión.

Las mitocondrias tienen su propio genoma, el ADN mitoconrial (ADNmt), que es pequeño, circular y de doble cadena, y en los seres humanos consta de 37 genes: 13 genes

codifican subunidades del sistema de fosforilación oxidativa, 22 codifican ARN de transferencia (ARNt), y 2 codifican ARN ribosomal (ARNr).⁽⁷⁾ Las funciones mitocondriales están bajo el control de dos genomas: ADNmt y ADN nuclear (ADNn)⁽⁸⁾

Una sola mitocondria o diferentes mitocondrias en la misma célula pueden contener múltiples variantes de ADNmt. Este fenómeno se denomina heteroplasma.⁽⁹⁾

Mitocondrias y radicales libre de oxígeno

Las fuentes celulares de RLO, además de los sistemas enzimáticos específicos involucrados en la fagocitosis, metabolismo de eicosanoides y producción de óxido nítrico, son: sistemas citoplasmáticos como la xantina-oxidasa, oxigenasas P450 microsomales y quinonas-reductasas, y la cadena respiratoria mitocondrial (CRM).⁽¹⁰⁾ La CRM se halla ubicado en la membrana interna de la mitocondria y se compone de 5 complejos enzimáticos lipoprotéicos. Dichos complejos (I, II, III, IV y V) están formados por distintas subunidades que son codificadas en su mayor parte por el ADNn y en menor proporción por el ADNmit.⁽¹⁰⁾ Los cofactores reducidos (NADH y FADH₂) que se liberan durante la serie de reacciones que tienen lugar en el ciclo de Krebs proporcionan, cada uno, un par de electrones a la CRM, que se halla especializada en el transporte de electrones. Este requerimiento de oxígeno es lo que conlleva la denominación de cadena respiratoria y representa la mayor parte de oxígeno consumido por el organismo. A medida que los electrones pasan de un componente al otro, pierden la mayor parte de su energía, la cual puede ser capturada y almacenada en forma de ATP a partir del ADP y de fosfato inorgánico (Pi). Este proceso se denomina fosforilación oxidativa.⁽¹⁰⁾

La CRM es una fuente muy importante de RLO, en especial de radical superóxido y, por tanto, también de peróxido de hidrógeno. Los lugares donde principalmente ocurre la producción de RLO es en el complejo I (NADH-coenzima Q reductasa) y en el complejo III (ubiquinona-citocromo c reductasa). En condiciones normales, el complejo III constituye el principal productor de RLO.

La mitocondria como diana de los radicales libres del oxígeno

Aun siendo grandes productoras de RLO y disponiendo de los sistemas de defensa apropiados, las mitocondrias están expuestas a altas concentraciones de RLO y pueden ser muy susceptibles a su ataque. El daño debido al estrés oxidativo puede ser en forma de peroxidación de los lípidos de las membranas, oxidación de proteínas y mutaciones del ADNmit.⁽¹⁰⁾ Los RLO inducen fragmentación y deleciones del ADNmit. Dado que el ADNmit sólo codifica proteínas que integran los complejos I, III, IV y V de la CRM, el daño oxidativo del primero redundará en una mayor disfunción de estos últimos.

Función mitocondrial y su rol en el corazón

Las mitocondrias poseen diferentes mecanismos que permiten el control de su calidad; entre estos se encuentran la fisión y la fusión mitocondrial. Los procesos de fusión, fisión y mitofagia mitocondrial son necesarios para regular la homeostasis cardíaca y la adaptación al estrés. Los autores reconocieron que los niveles de PINK1 son cada vez menores en mitocondrias de corazón humano con falla cardíaca. Por tanto, la pérdida de los mecanismos de control mitocondrial junto con la inhibición de la mitofagia ocasionada por el envejecimiento, estrés hemodinámico o diversos inductores externos, conllevan, al aumento del estrés oxidativo y a la acumulación de mitocondrias disfuncionales, las cuales, presentan una serie de anormalidades funcionales y estructurales, que disminuyen la eficiencia del proceso de respiración celular y por ende, la síntesis de ATP, influyendo así; en la generación de diferentes afecciones cardíacas. La pérdida de la función mitocondrial, así como, de cardiomiocitos genera una reducción en la producción de la energía necesaria para el funcionamiento del corazón la estabilidad del complejo III es esencial para mantener la bioenergética del miocardio. De igual forma, se ha determinado que niveles bajos de coenzima Q, están presentes en enfermedades cardíacas, como: insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica y angina de pecho, dicho transportador móvil, es considerado un captador de radicales libres y un protector celular. A nivel fisiológico, se ha observado que las enfermedades cardiovasculares se caracterizan, por: cambios morfológicos en las células cardíacas, cambios bioquímicos en los procesos de señalización y en las propiedades

eletromecánicas, así como, cambios en los componentes de la matriz extracelular, con un subsecuente aumento de la rigidez del tejido cardíaco. ⁽¹¹⁾

Inflamaciones cardíacas y su implicación en diversas alteraciones mitocondriales

La presencia de virus, bacterias, hongos y parásitos en el ambiente, contribuyen con la generación de infecciones cardíacas caracterizadas por la inflamación del corazón. ⁽¹²⁾

Diferentes procesos infecciosos generan alteraciones mitocondriales, mediante la manifestación de procesos inmunológicos, como la producción de citocinas y óxido nítrico, que combaten la acción de diversos patógenos, pero también, generan disfunciones mediante la producción de inflamación y estrés oxidativo. ^(11,12)

Inflamaciones cardíacas y su implicación en diversas alteraciones mitocondriales		
Tipo de inflamación	Características	Alteración Mitocondrial
Miocarditis	Disfunción cardíaca, Cardiomiopatía dilatada, Insuficiencia Cardíaca	Disfunción de cadena respiratoria(Complejo III), Baja producción de ATP, Inactivación apoptosis por señalización mitocondrial, Alteración membrana y ADN mitocondrial
Pericarditis	Dolor en el pecho, Angina de pecho, Taponamiento cardíaco	Aumento de estrés oxidativo, decrecimiento del potencial de membrana, disfunción bioenergética, baja actividad enzimática
Endocarditis	Daño de las válvulas cardíacas, Falla cardíaca	Baja actividad enzimática: citocromo oxidasa, succinato deshidrogenasa, citrato sintasa y la ATP sintasa.

Tratamientos enfocados en la recuperación de la función mitocondrial

El correcto funcionamiento del corazón, depende en esencia, de un correcto funcionamiento mitocondrial. Por consiguiente, desde hace algún tiempo, diversas investigaciones se han enfocado en la mitocondria como objetivo para el tratamiento de disfunciones cardíacas.

Los fármacos se dirigen especialmente, hacia la optimización de la expresión de diferentes proteínas o cofactores como: el factor de transcripción mitocondrial A (TFAM), la proteína quinasa activada por adenosina monofosfato (AMPK) y la proteína 1a activadora del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PGC1a). Por consiguiente, los tratamientos pretenden mejorar la función mitocondrial mediante la restauración funcional de los complejos mitocondriales, la potencialización frente la captación de diferentes iones como el Ca y estabilización de la membrana plasmática, y de fosfolípidos como la cardiolipina, que intervienen en la bioenergética mitocondrial. Los fármacos evaluados a la fecha han sido considerados como cardioprotectores, ya que pretenden reducir los efectos adversos que impiden el correcto funcionamiento del corazón. ⁽¹¹⁾

Tratamientos dirigidos a la mitocondria para el control de la disfunción cardíaca		
Tratamiento	Descripción	Efecto
Resveratrol	Antioxidante presente en el vino tinto	Estimulación de la expresión de TFAM y PGC1, Reducción el estrés oxidativo, Inhibición de la expresión de angiotensina cardíaca
CoQ10 coenzima Q10	Transportador móvil de la cadena transportadora de electrones	Mayor estabilidad del PPTm, Protección contra apoptosis celular
Mitoquinona (MitoQ)	Antioxidante(Vitamina E y coenzima Q acoplados al catión trifenilfosfonio)	Reduce el estrés oxidativo, Restaura la actividad de complejos mitocondriales

CONCLUSIONES:

Consideramos el envejecimiento ocurre a todos los niveles: al nivel molecular, nivel celular y nivel de órgano y que estos fenómenos no los puede explicar un mecanismo único. Cambios en la estructura y función mitocondrial, así como un aumento de alteraciones en el ADN en edades avanzadas, indican su intervención directa o indirectamente, en el proceso de envejecimiento. El gradual aumento de RLO y el estrés oxidativo generan alteraciones en los sistemas fisiológicos claves para el mantenimiento de la homeostasis. La disfunción mitocondrial conduce a una disminución del funcionamiento de muchos órganos, principalmente aquellos que requieren altas demandas de energía y, en consecuencia, a la aparición de enfermedades típicas de la vejez como las enfermedades neurodegenerativas, neoplásicas, endocrinas y cardiovasculares.

Cuba cuenta con pocas investigaciones relacionadas con el tema, es por ello que conocer y entender los diferentes mecanismos involucrados en la generación de cardiomiopatías, permite seguir estimulando la creación de equipos, enfocados en el diagnóstico y prevención de enfermedades cardíacas, mediante la estabilización de la función mitocondrial. Con el propósito de mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir los costos a largo plazo generados por dichas enfermedades.

La sociedad debe incorporar una nueva mirada científica e integradora coordinada para el mantenimiento de una Longevidad Activa y Saludable.

REFERENCIAS:

1-Jang JY, Blum A, Liu J, Finkel T. The role of mitochondria in aging. J Clin Invest [Internet]. 31 de agosto de 2018; 128(9):3662–70. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI120842>.

2-J. Marín-García, A. Akhmedov, and G. W. Moe, "Introduction to Mitochondria in the Heart," *Mitochondria and Their Role in Cardiovascular Disease*, vol. 1, pp. 3–9, 2013. 235, 236, 238, 244

3-Moro L. Mitochondrial Dysfunction in Aging and Cancer. *J Clin Med* [Internet]. 15 de noviembre de 2019;8(11):1983. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/11/1983/htm>

4-C. H. Babette and B. G. Asa, "Mitochondrial quality control in the myocardium: Cooperation between protein degradation and mitophagy," *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 75, pp. 122–130, 2014.

5-C. R. Ventura, A. Garnier, V. Veksler, and F. Joubert, "Bioenergetics of the failing heart," *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*, vol. 1813, pp. 1360–1372, 2011.

6-M. Rosca, I. Okerec, N. Sharmac, W. Stanley, F. Recchia, and C. Hoppel, "Altered expression of the adenine nucleotide translocase isoforms and decreased ATP synthase activity in skeletal muscle mitochondria in heart failure," *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 46, pp. 927–935, 2009.

7-Friedman JR, Nunnari J. Mitochondrial form and function. *Nature*. 2014;505(7483):335-43.

8-Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health. *Cell*. 2012;148(6):1145-59.

9-Stefano GB, Bjenning C, Wang F, Wang N, Kream RM. Mitochondrial Heteroplasmy. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 982:577-594.

10-Cardellach F., Miró O. Papel de la mitocondria en el proceso de envejecimiento. *Clin Invest Arterioscl* 2004;16(1):29-37

11-Cañas Arboleda M., Franco-Sierra N.D. Rol de la función mitocondrial en el corazón y sus implicaciones en disfunciones cardíacas. *Ing. cienc.*, 2017 vol. 13, no. 26, pp. 233–268 doi:10.17230/ingciencia.13.26.9

12-Martín-Fernández B, Gredilla R. Estrés oxidativo mitocondrial y envejecimiento cardíaco. *Clin Investg Arterioscler*. 2018;30(2):74-83

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.