



Los antioxidantes mitocondriales podrían reducir las alteraciones cardiacas causadas por la obesidad



El ácido palmítico, el principal ácido graso acumulado en el corazón de animales obesos, estimula el estrés oxidativo mitocondrial de las células del músculo cardíaco y altera sus funciones esenciales. Investigadores del CIBERCV de la Universidad Complutense de Madrid- Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM) y del IBGM (CSIC)-Hospital Clínico Universitario de Valladolid apuntan a la estrecha interacción entre el estrés oxidativo de origen mitocondrial y la lipotoxicidad en el corazón



Investigadores e investigadoras que han participado en el estudio. / V. Cachafeiro

Madrid, 21 de mayo de 2020.- Investigadores del CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), de la Universidad Complutense de Madrid-Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM) y del IBGM (CSIC)-Hospital Clínico Universitario de Valladolid han dado un paso más en la comprensión de cómo la obesidad afecta a la función cardíaca al confirmar las interacciones entre la toxicidad asociada a la acumulación de lípidos y el estrés oxidativo mitocondrial en las células del músculo cardíaco, que conduce en último término a alteraciones en el corazón.



Los resultados de esta investigación, que publica la revista *Cells*, demuestran el potencial de los fármacos antioxidantes que bloquean el estrés oxidativo mitocondrial para reducir el impacto de las alteraciones cardiacas observadas en pacientes obesos.

Efectos de la obesidad sobre el corazón

La obesidad se caracteriza por una acumulación de tejido adiposo y lípidos en diferentes tejidos, incluido el corazón, que se asocia a un mayor riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular, aumentando el riesgo de muerte entre dos y tres veces en el paciente obeso. Además, el exceso de adiposidad aumenta el riesgo de padecer un primer infarto a edades más jóvenes.

La acumulación de lípidos en el corazón (cardiolipotoxicidad) puede causar alteraciones celulares, ya que la exposición del corazón a niveles plasmáticos elevados de ácidos grasos libres ocasiona la acumulación de especies lipídicas tóxicas dentro de las células del músculo cardiaco (cardiomiocitos) que puede tener diferentes consecuencias sobre la función y que se manifiestan entre otros aspectos con cambios en el uso de sustratos metabólicos.

La oxidación de ácidos grasos es la principal fuente de energía del corazón aunque éste también puede utilizar otros sustratos como la glucosa. En la obesidad, el exceso de ácidos grasos altera la acción de la insulina y disminuye el empleo de la glucosa por el corazón, reduciendo con ello la eficacia cardiaca, pues, al aumentar el uso de ácidos grasos, el corazón va a consumir más oxígeno por cada molécula de ATP producida.

Las mitocondrias, responsables de la respiración celular, comprenden casi un tercio del volumen de las células del músculo cardiaco y juegan un papel esencial en el suministro de energía al corazón. Las mitocondrias tienen un papel clave en la homeostasis del calcio necesario para mantener la viabilidad y contractilidad de los cardiomiocitos. Pero, además, son también la principal fuente de especies reactivas de oxígeno (EROs), que pueden exacerbarse en diferentes condiciones patológicas, entre ellas la obesidad.

Obesidad, cardiolipotoxicidad y estrés oxidativo mitocondrial

En este trabajo, los investigadores se centraron en caracterizar las interacciones entre la cardiolipotoxicidad y el estrés oxidativo mitocondrial en modelos animales de ratas obesas y cultivos celulares, demostrando una estrecha relación entre ambos procesos.

En este sentido, encontraron que el ácido palmítico, el principal ácido graso acumulado en el corazón de los animales obesos, puede estimular la producción de estrés oxidativo mitocondrial de las células del músculo cardiaco, alterando algunas proteínas mitocondriales implicadas en funciones esenciales del órgano.

“Nuestros resultados revelaron que el aumento de lípidos en las mitocondrias, así como cambios en su perfil lipídico en las células cardiacas observado en ratas obesas, estuvo acompañado de una exacerbación del estrés oxidativo, una captación reducida de glucosa en el miocardio, fibrosis e hipertrofia



cardiacas y alteraciones en las proteínas mitocondriales del corazón”, explica Victoria Cachofeiro, una de las coordinadoras del estudio e investigadora del Departamento de Fisiología de la UCM.

Fármacos antioxidantes para reducir el impacto cardiaco de la obesidad

Tras confirmar que un aumento del estrés oxidativo, principalmente de origen mitocondrial, está relacionada con la remodelación de los lípidos mitocondriales y, en consecuencia, con el daño cardiaco asociado a la obesidad, los investigadores evaluaron el efecto de un fármaco antioxidante dirigido a las mitocondrias (MitoQ®). Esta fase del estudio comprobó que la administración de MitoQ permitió normalizar la cardiolipototoxicidad, las alteraciones mitocondriales y las consecuencias cardiacas de la obesidad.

“Nuestros datos indican el interés terapéutico del uso de fármacos antioxidantes que bloqueen el estrés oxidativo mitocondrial para reducir el impacto de las alteraciones cardiacas observadas en pacientes obesos”, concluyen los investigadores.



Referencia bibliográfica: Jiménez-González, S.; Marín-Royo, G.; Jurado-López, R.; Bartolomé, M.V.; Romero-Miranda, A.; Luaces, M.; Islas, F.; Nieto, M.L.; Martínez-Martínez, E.; Cachofeiro, V. The Crosstalk between Cardiac Lipotoxicity and Mitochondrial Oxidative Stress in the Cardiac Alterations in Diet-Induced Obesity in Rats. *Cells* 2020, 9, 451. DOI: [10.3390/cells9020451](https://doi.org/10.3390/cells9020451).