



DIANAS TERAPÉUTICAS BASADAS EN EL METABOLISMO MITOCONDRIAL PARA EL TRATAMIENTO DE INFARTO DE MIOCARDIO

Inés Turón Gómez

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

INTRODUCCIÓN

En el infarto agudo de miocardio (IAM) se produce la muerte de los cardiomiocitos de forma intensa. Aunque la reoxigenación miocárdica es la única alternativa posible para la supervivencia de las células, una parte de la muerte celular se precipita por la propia restauración del flujo, fenómeno conocido como lesión por isquemia-reperfusión (IR). Esta lesión se inicia con el daño oxidativo por la generación de las especies reactivas de oxígeno (ROS).

ISQUEMIA MIOCÁRDICA ($\downarrow O_2$)

Respiración anaeróbica: sobrecarga $[Ca^{2+}]_c$.

Inhibición fosforilación oxidativa: disminución potencial de membrana mitocondrial y aumento ratio NADH/NAD⁺.

Acumulación metabolitos: hipoxantina, xantina y succinato.

Firma universal de la isquemia: ACUMULACIÓN SUCCINATO

- **Actividad inversa SDH a través del transporte inverso de electrones (RET):** fumarato \rightarrow succinato.
- **Reacción impulsada por el NADH acumulado** que cede sus e⁻ al CoQ a través del complejo I y posteriormente al complejo II.

Transición estado activo/inactivo complejo I

- Condiciones hipóxicas: **cambio conformacional:** estado activo \rightarrow inactivo.
- Bloqueo de la transferencia de electrones desde el complejo I al CoQ \rightarrow **acumulación NADH.**
- No todo el centro activo es desactivado \rightarrow permite el **flujo lento de electrones** necesario para la acumulación de succinato.

REPERFUSIÓN MIOCÁRDICA ($\uparrow O_2$)

Respiración aeróbica: normalización del pH.

Reactivación fosforilación oxidativa: producción masiva de ROS por el complejo I.

Rápida restauración potencial de membrana: sobrecarga $[Ca^{2+}]_m$.

APERTURA mPTP

- Colapso potencial de membrana mitocondrial
 - Liberación citocromo c
 - Agotamiento reservas ATP
- Muerte celular por necrosis y apoptosis**

ROS

- Principal fuente: **complejo I** a través del **RET** durante la reperfusión.
- Fuente de e⁻: **oxidación succinato** isquémico acumulado.
- **Daño oxidativo directo** sobre componentes celulares e **inducción apertura mPTP.**

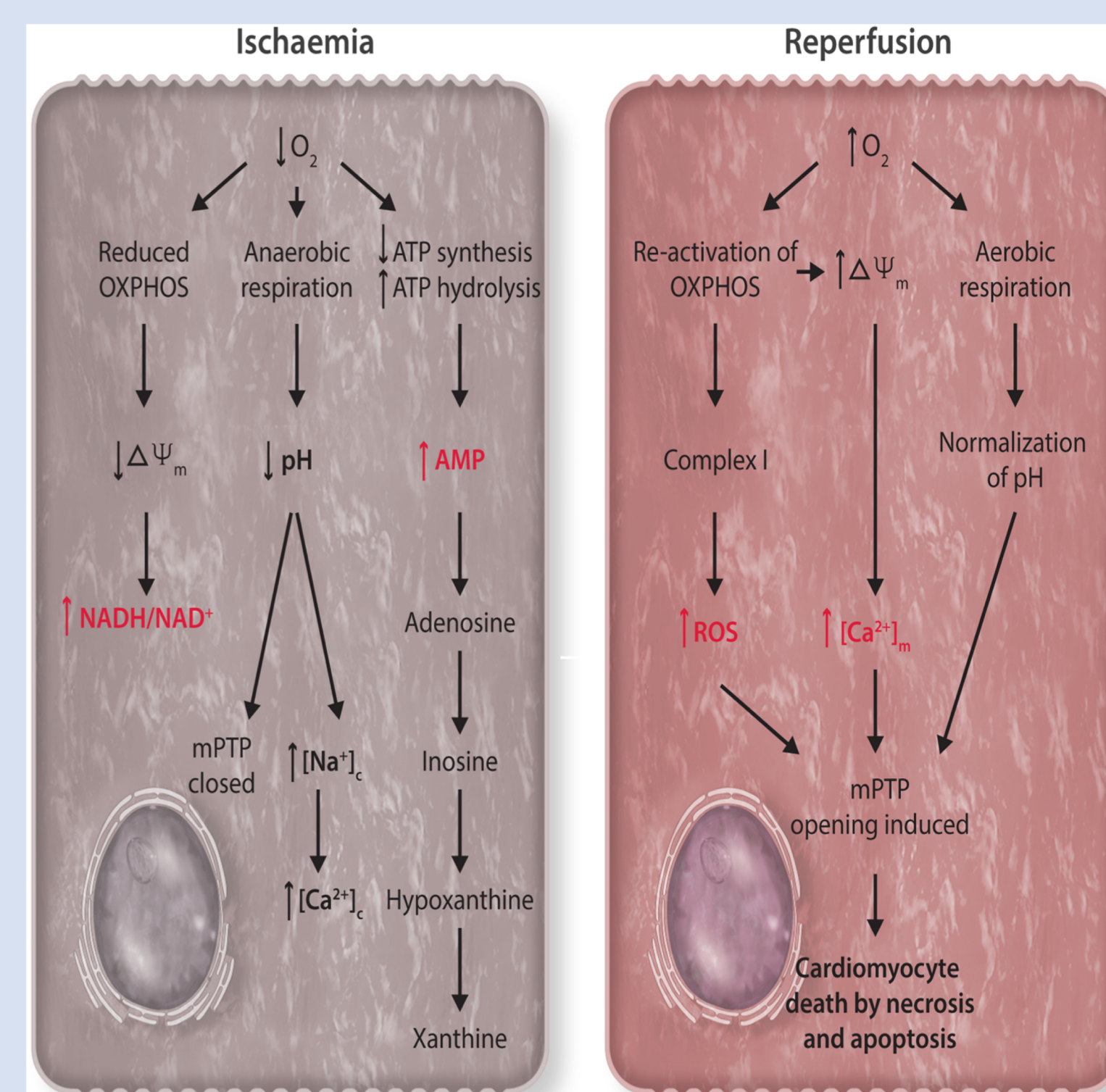


Figura 1. Ilustración esquemática de los principales componentes de la lesión por IR.

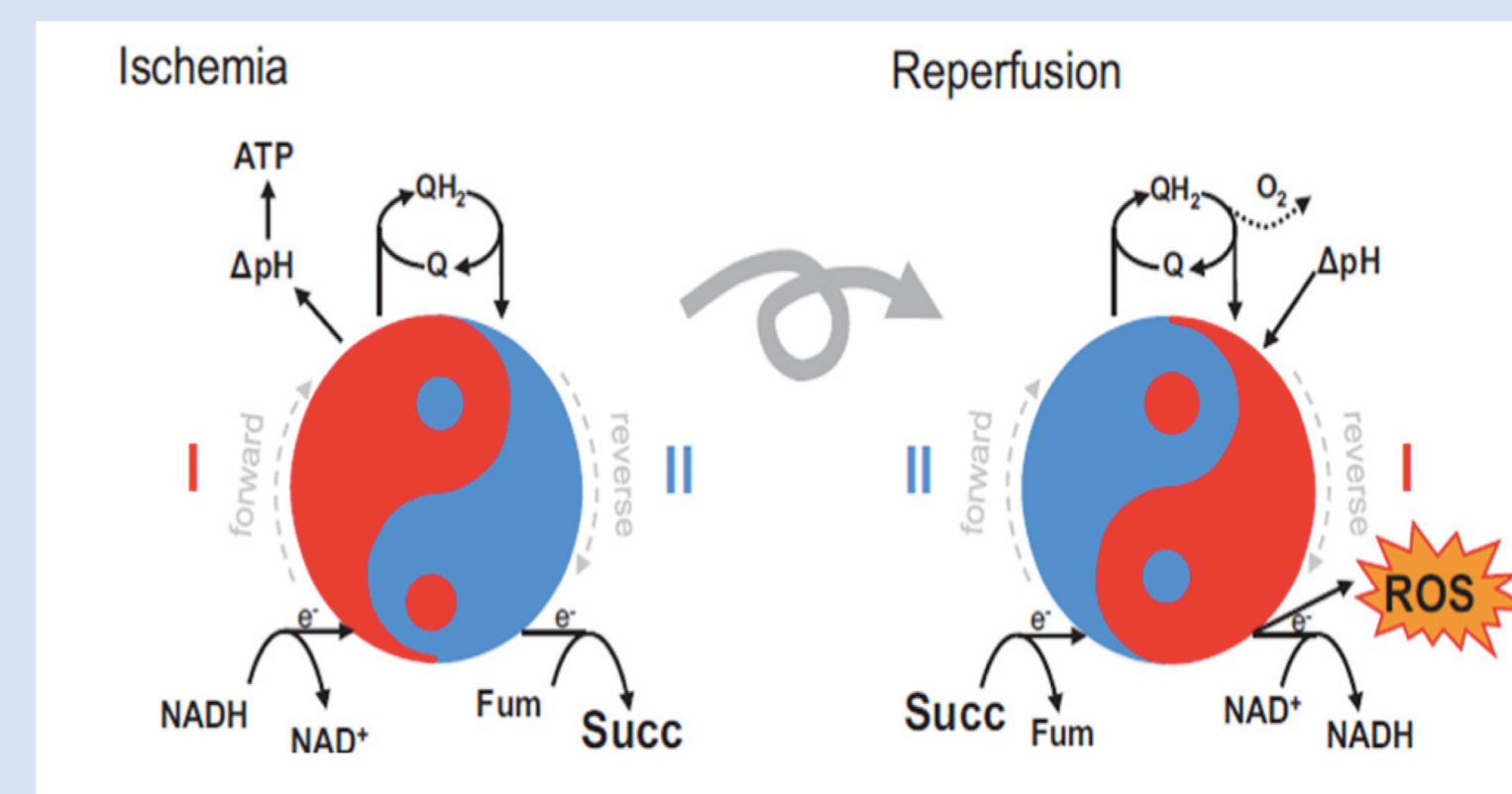


Figura 2. Complejos I y II en isquemia y reperfusión.

OBJETIVOS

Conocer con detalle las dianas terapéuticas hacia las que se dirigen los tratamientos para la lesión por isquemia-reperfusión (IR) en el infarto agudo de miocardio (IAM).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Reducir el daño derivado de la reperfusión miocárdica es un factor clave para preservar la función cardíaca tras un IAM.

1. INHIBICIÓN REVERSIBLE DEL COMPLEJO II

- Inhibición oxidación succinato por la SDH.
- Dimetilmalonato:** reversible y permeable.
- Administración intracoronaria** al inicio de la reperfusión: aumenta acumulación succinato en esta fase, disminuye producción ROS, aumenta retención calceína \rightarrow **apertura mPTP.**

2. INHIBICIÓN REVERSIBLE DEL COMPLEJO I

- Inhibición reactivación complejo I en la reperfusión.
- S-nitrosación reversible** de la Cys39 de la ND3. Solo **expuesta en condiciones isquémicas.**
- MitoSNO:** selectividad mitocondrial \rightarrow se evitan efectos adversos derivados NO.

3. ACTIVADORES DE LOS CANALES DE K⁺ DEPENDIENTES DE ATP

- Apertura canales mitoKATP:** disminución apertura de los mPTP.
- Posacondicionamiento isquémico:** periodos breves isquemia al inicio de la reperfusión \rightarrow apertura mitoKATP.
- Efectos reproducibles con **diazóxido** \rightarrow acorta la duración del potencial de acción, limita entrada de Ca²⁺ y la consecuente apertura de los mPTP.

4. INDUCCIÓN DE UNA HIPOTERMIA LEVE TARDÍA

- Hipotermia leve** antes de la reperfusión en modelos experimentales.
- Dificultad técnica de enfriar al paciente** de forma rápida y selectiva.
- 5'-AMP:** inducción de un estado hipometabólico \rightarrow disminución ROS y estrés oxidativo: **apertura mPTP.**

METODOLOGÍA

- Búsqueda bibliográfica de publicaciones científicas en **bases de datos:**
- Consulta de **revistas médicas:** REC
- Revisión de **ensayos clínicos y patentes:**

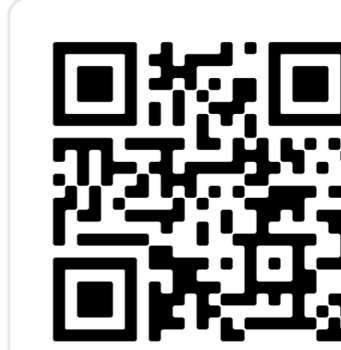
CONCLUSIONES

- Dianas terapéuticas: **oxidación del succinato** por el complejo II, **reactivación del complejo I** y **apertura de los mPTP** durante la reperfusión.
- **Terapia** que combine **estrategias farmacológicas y mecánicas** dirigidas a **varias vías mecanicistas** \rightarrow terapia atractiva para conferir protección al miocardio.
- A pesar de la **evidente necesidad** de encontrar una **terapia efectiva**, hasta la fecha **no hay ningún tratamiento** que forme parte de la práctica clínica estándar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz Meana M, García Dorado D. Fisiopatología del daño miocárdico por isquemia-reperfusión: nuevas oportunidades terapéuticas en el infarto agudo de miocardio. Revista Española de Cardiología. 2020;(62):199-209.
2. Pell VR, Chouchani ET, Frezza C, Murphy MP, Krieg T. Succinate metabolism: a new therapeutic target for myocardial reperfusion injury. Cardiovasc Res. 2016;111(2):134-141.
3. Chouchani ET, Pell VR, James AM, et al. A Unifying Mechanism for Mitochondrial Superoxide Production during Ischemia-Reperfusion Injury. Cell Metab. 2016;23(2):254-263.
4. Dröse S, Stepanova A, Galkin A. Ischemic A/D transition of mitochondrial complex I and its role in ROS generation. Biochim et Biophys Acta. 2016; 1857 (7): 946-957.
5. Babot M, Birch A, Labarbuta P, Galkin A. Characterisation of the active/de-active transition of mitochondrial complex I. Biochim et Biophys Acta. 2014;1837(7):1083-1092.

Para consultar el resto de bibliografía:



Escáname