Fundació La Marató de TV3
21è SIMPOSIUM Malalties del cor

PAPER DELS PRODUCTES DE GLICACIÓ AVANÇADA (AGES) EN EL DANY PER ISQUÈMIA-REPERFUSIÓ DEL COR ENVELLIT I DIABÈTIC: DEL RATOLÍ A L'HUMÀ

Marisol Ruiz Meana
Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron
Vicente Andrés García
Centre Nacional d'Investigacions Cardiovasculars Carlos III – Madrid

Quin era l'objectiu del projecte?

L'edat avançada s'associa a un mida més gran de l'infart i a un pronòstic més dolent, amb insuficiència cardíaca i mortalitat, per causes que no es coneixen bé. L'objectiu d'aquest projecte ha estat identificar dianes moleculars implicades en la mort dels cardiomiòcits durant el dany isquèmic en els pacients ancians que permetin desenvolupar estratègies terapèutiques específicament dirigides a reduir la mida de l'infart, una de les principals causes de mort i discapacitat a tot el món. En particular, hem investigat la contribució dels productes avançats de la glicació (AGEs) en la (dis)funció dels cardiomiòcits durant l'envelliment, ja que aquests productes s'han vinculat a diverses patologies de l'envelliment.

Què han descobert?

Que l'envelliment provoca un cúmul intracel·lular de productes tòxics de la glicació en els cardiomiòcits i que això és a causa d'un dèficit en el sistema endogen d'eliminació dels

precursors químics altament reactius (dèficit en el sistema de la glioxalasa). Hem identificat el receptor de rianodina (RyR) del reticle sarcoplàsmic, una proteïna essencial per a la regulació de la funció contràctil dels cardiomiòcits, com una de les molècules víctimes d'aquest dany glicatiu durant l'envelliment. La glicació de l'RyR provoca una fuga espontània de calci des del reticle sarcoplàsmic que acaba afavorint un dany als mitocondris circumdants que estan crònicament exposats a un excés de calci. Com que els mitocondris són els encarregats de proveir l'energia que necessita el cor per dur a terme la seva activitat mecànica, aquest dany mitocondrial té conseqüències pernicioses en reduir la capacitat aeròbica del miocardi i alterar la capacitat de les cèl·lules cardíaques per ajustar la demanda a l'aportació energètica (desajust energètic en circumstàncies d'esforç o d'estrès). Els resultats d'aquest projecte identifiquen un mecanisme d'envelliment del cor que pot ser universal, ja que es idèntic en ratolins i humans, i que podria explicar la menor tolerància de les cèl·lules cardíaques dels pacients ancians al dany isquèmic (infart de miocardi).

Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

Hem establert un mecanisme fisiopatològic totalment nou, responsable de la disfunció dels cardiomiòcits durant l'envelliment, que es produeix per l'acumulació de productes de glicació a l'espai intracel·lular. Els nostres resultats indiquen que aquests productes s'acumulen perquè la via de detoxificació dels precursors químics responsables de la seva formació està defectuosa. Per tant, els resultats obtinguts obren la possibilitat de desenvolupar estratègies farmacològiques que ajudin a reduir la càrrega dels precursors químics que finalment porten a la glicació (quelants dels compostos dicarbonílics). Per altra banda, la determinació de productes de glicació en altres òrgans o teixits podria ser utilitzada com un biomarcador de risc en el context de la isquèmia-reperfusió miocàrdica i, possiblement, altres contextos patològics.