

Disfunción mitocondrial inducida por hiperfosfatemia: efectos en la beta-oxidación y papel modulador de la L-carnitina.

Ariadna Moreno Piedra^{1,2}, María Martos Elvira², Javier Sanz Zamora², Sergio García Villoria^{1,2}, Alberto Guerrero Méndez², Ana Asenjo Bueno², Edurne Gómez Maroto³, Patricia Martínez de Miguel⁴, María Piedad Ruiz Torres^{1,2}, Elena Alcalde Estévez².

¹Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal (FIBioHRC), 28034, Madrid, España.

²Universidad de Alcalá, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Dpto. de Biología de Sistemas, Alcalá de Henares, Madrid, España.

³Unidad de Investigación de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, 28805, España.

⁴Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, 28805, Alcalá de Henares, Madrid, España.

Introducción

La sarcopenia es un trastorno caracterizado por la pérdida progresiva de masa y función muscular, presente comúnmente tanto en el proceso de envejecimiento como en enfermedades asociadas, como la enfermedad renal crónica (ERC). Investigaciones previas del grupo de investigación han evidenciado que la hiperfosfatemia, una condición frecuente en ambos casos, agrava la disfunción muscular relacionada con la sarcopenia en modelos murinos envejecidos.

Este estudio tiene como **objetivo** analizar si la hiperfosfatemia afecta la β-oxidación mitocondrial en el músculo esquelético, alterando la actividad o expresión de la carnitina palmitoiltransferasa 1A (CPT1A), una enzima clave en este proceso, y explorar si la L-carnitina puede mitigar estos efectos.

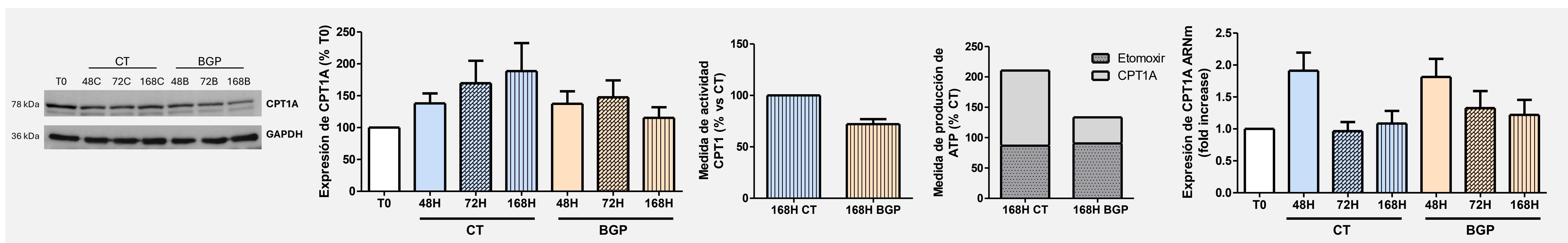
Métodos

Se utilizaron mioblastos de ratón **C2C12 en cultivo**. Con el fin de simular la condición de hiperfosfatemia se les añadió un donante exógeno de fósforo (BGP, 10 mM) durante el proceso de diferenciación hacia miotubos maduros. La expresión de CPT1A se evaluó mediante Western Blot y RT-qPCR, y su actividad se determinó mediante un ensayo espectrofotométrico utilizando el reactivo Ellman. Asimismo, se midieron los niveles de ATP como un indicador de la función mitocondrial; en estos experimentos se añadió el inhibidor de CPT1A etomoxir, para estimar qué parte de la producción de ATP tiene lugar vía β-oxidación. Para evaluar el efecto de la L-carnitina en la diferenciación, se añadió este compuesto a las células en cultivo y se analizó la expresión de la cadena pesada de la miosina (MHC), como marcador de miotubo maduro, mediante Western Blot.

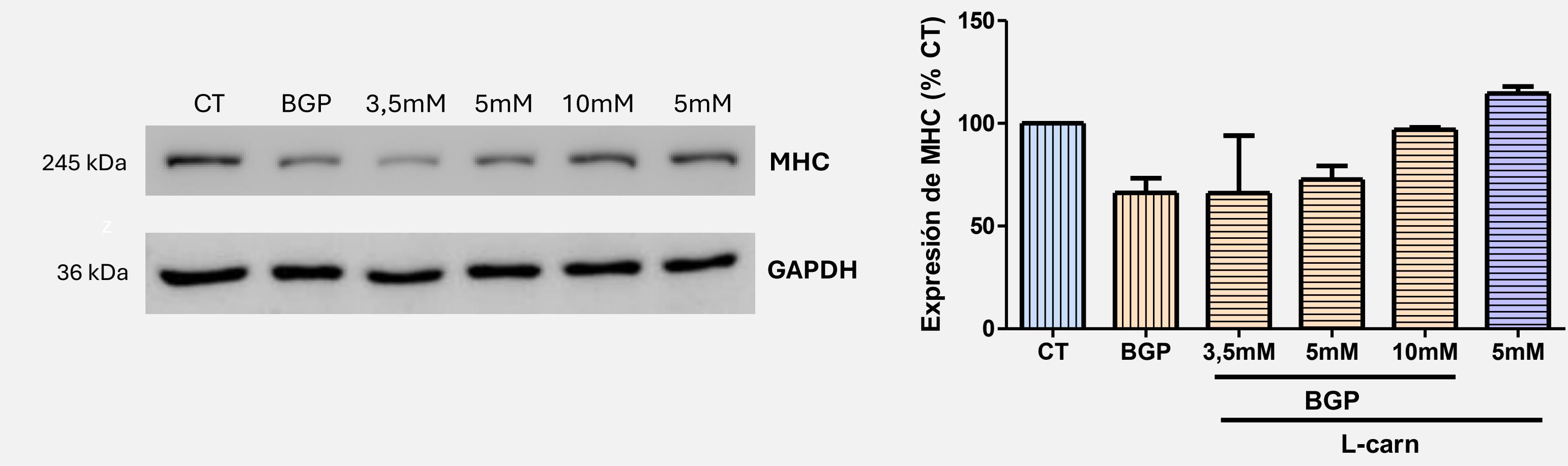
Además, se estudió la expresión de CPT1A por RT-qPCR en gastrocnemio de **ratones C57BL6** jóvenes, viejos y viejos alimentados con una dieta hipofosfatémica durante los últimos tres meses de vida. Antes del sacrificio, se realizó una prueba de agarre para medir la fuerza muscular como indicador de sarcopenia.

Resultados

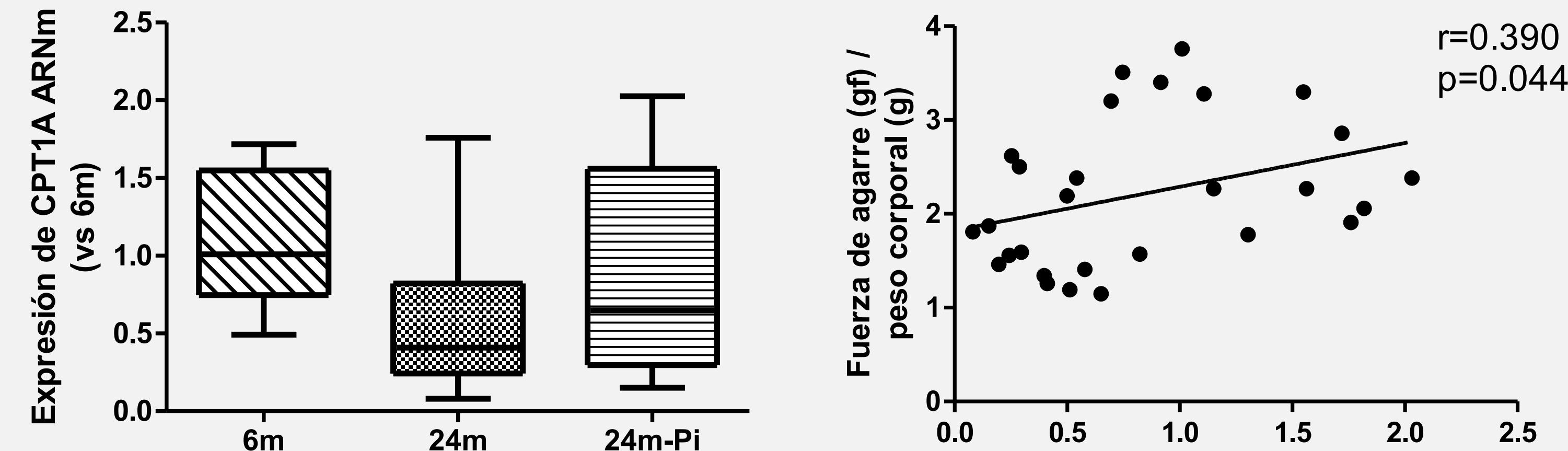
La hiperfosfatemia afecta la oxidación mitocondrial de los mioblastos en diferenciación, reduciendo tanto la expresión proteica como la actividad de **CPT1A**. La producción de **ATP** vía β-oxidación se ve disminuida con el BGP. La expresión de ARN de CPT1A no mostró cambios con el tratamiento.



La suplementación con **L-carnitina** mejora la diferenciación de los mioblastos en cultivo, lo que podría contrarrestar el efecto del BGP.



En ratones, se observa una tendencia a la disminución de la expresión de CPT1A en gastrocnemio con la edad, aunque esta disminución parece prevenirse con una **dieta baja en fósforo**. Además, la expresión de CPT1A en gastrocnemio muestra una correlación con la fuerza muscular en ratones viejos, lo que podría ser relevante en el desarrollo de **sarcopenia**.



Conclusiones

Los resultados indican que la hiperfosfatemia disminuye la expresión y actividad de CPT1A, reduciendo la disponibilidad de ATP, lo que podría favorecer el desarrollo de sarcopenia relacionada con el envejecimiento y la ERC. La suplementación con L-carnitina podría prevenir estos efectos.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) a través del proyecto PI22/01714 y cofinanciado por la Unión Europea, por los proyectos RETIC REDinREN y RICORS 2040 (RD21/0005/0023, RD21/0005/0002, RD24/0004/0020), por la Comunidad Autónoma de Madrid (S2022/BMD-7221 - INNOREN-CM) y por la Universidad de Alcalá (PIUAH24/CCS-036). AMP y SGV tienen un contrato predoctoral del ISCIII (FI23/00265 y FI24/00014, respectivamente), AAB tiene un contrato predoctoral de la Universidad de Alcalá (FPI-2021), MME tiene un contrato asociado a un proyecto de la CAM (S2022/BMD-7221 INNOREN-CM), JSZ y AGM tienen un contrato de Garantía Juvenil de la CAM y EGM tiene un contrato Investigo de la CAM.