

Cambios en el metabolismo y la mitocondria del músculo esquelético inducidos por altos niveles de fósforo asociados a la enfermedad renal crónica y envejecimiento



María Martos Elvira¹, Ariadna Moreno Piedra^{1,3}, Alberto Guerrero-Méndez¹, Sergio García Villoria^{1,3}, Javier Sanz Zamora¹, Ana Asenjo Bueno¹, Patricia Martínez de Miguel², Elena Alcalde-Estevez¹, M^a Piedad Ruiz-Torres¹, Gemma Olmos Centenera¹



¹Universidad de Alcalá, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, dpto. Biología de Sistemas Alcalá de Henares, Madrid, España.

²Unidad de Nefrología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España.

³Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal (FIBioHRC), 28034, Madrid.

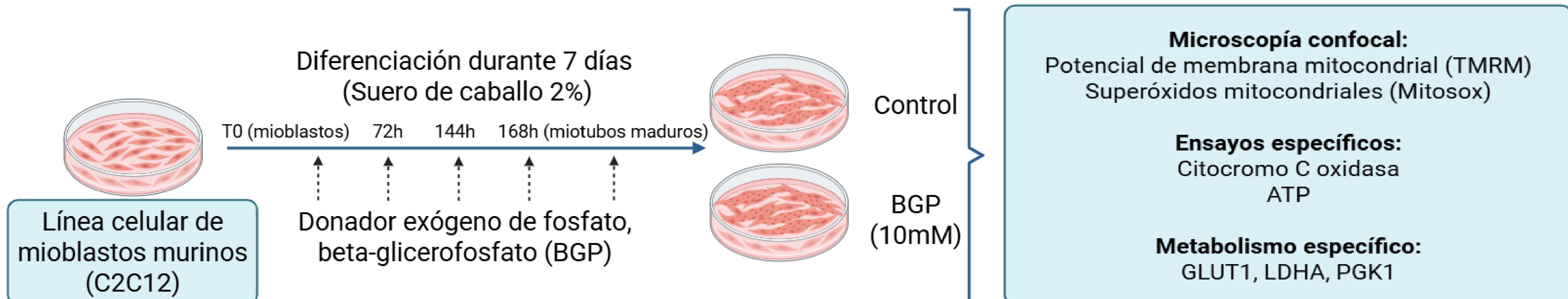


Introducción

La hiperfosfatemia se asocia tanto a la enfermedad renal crónica (ERC) como al envejecimiento. Ambas condiciones se encuentran relacionadas con un declive de la función muscular. Resultados previos de nuestro grupo de investigación, demuestran que ratones envejecidos con altos niveles de fósforo sérico presentan signos de sarcopenia, los cuales revierten con una restricción de fósforo en la dieta. Una de las alteraciones clave en el desarrollo de la sarcopenia es la disfunción mitocondrial, caracterizada por el aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y alteraciones de la cadena transportadora de electrones. Estas alteraciones condicionan el metabolismo de las células del músculo esquelético. El objetivo del presente estudio es analizar el efecto sobre la función mitocondrial y el metabolismo del músculo esquelético, inducida por la hiperfosfatemia, asociada a la ERC y envejecimiento.

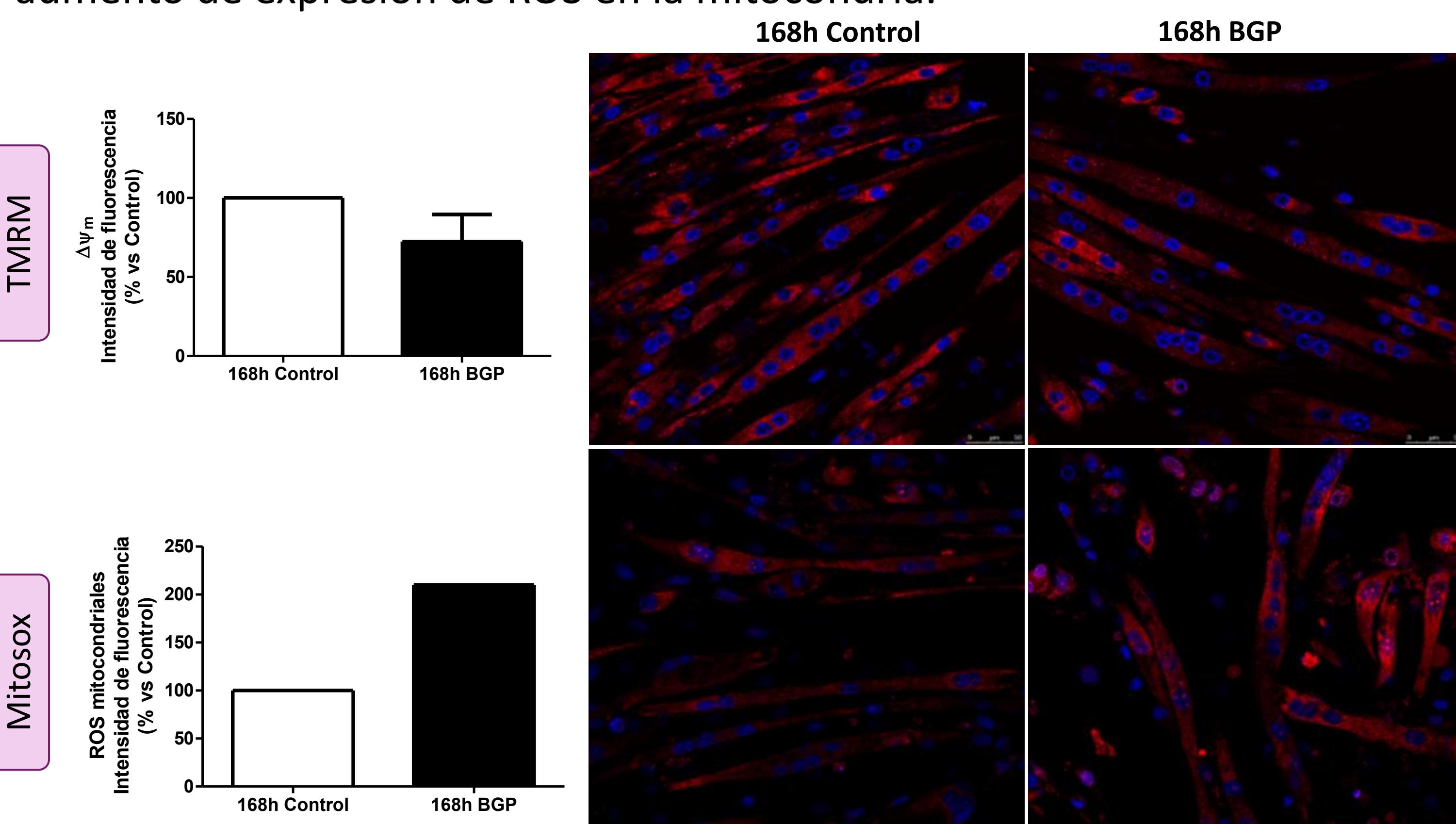
Material y métodos

Se utilizaron mioblastos de ratón (C2C12) diferenciados a miotubos durante 168 horas complementando el medio de cultivo con Horse serum 2%, en presencia o ausencia de un donador exógeno de fósforo (BGP, 10mM). Se analizaron el potencial de membrana mitocondrial y la cantidad de ROS mediante microscopía confocal, utilizando las sondas fluorescentes TMRM y MitoSOX, respectivamente. Se llevaron a cabo ensayos específicos para analizar la actividad de la Citocromo C oxidasa. Para conocer el estado metabólico de la célula se midió la producción de ATP mediante un ensayo específico; y se analizaron proteínas y genes relacionados con el metabolismo glucolítico (Transportador de glucosa 1, Lactato deshidrogenasa A y fosfoglicerato quinasa 1) mediante Western Blot y RT-PCR.

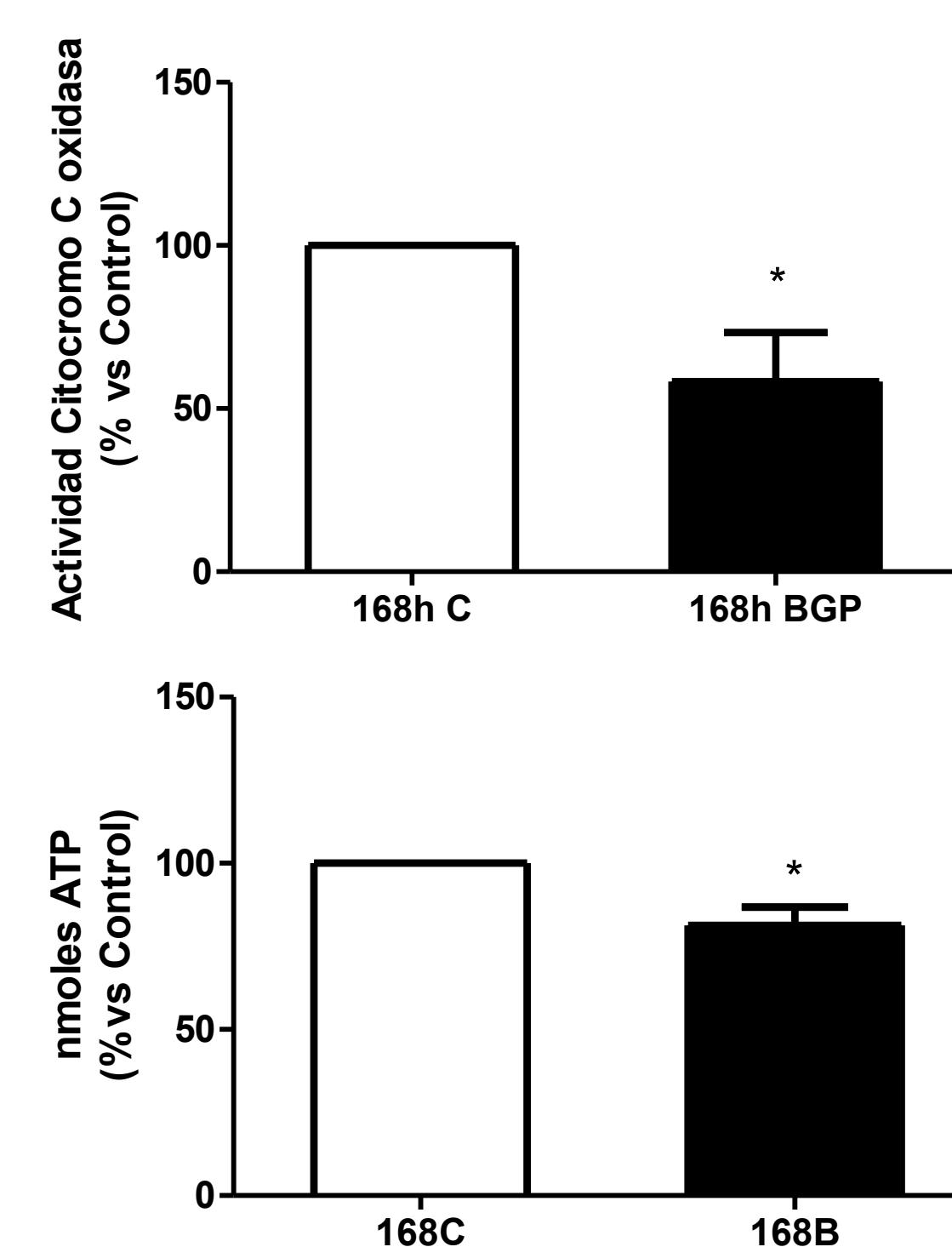


Resultados

Se observa una disminución del potencial de membrana mitocondrial y un aumento de expresión de ROS en la mitocondria.



Las células tratadas presentan una disminución en la actividad de la citocromo C oxidasa y de la cantidad de ATP producida.



Observamos también un aumento en la expresión de algunos genes y proteínas relacionados con el metabolismo glucolítico.



Conclusión

En base a estos resultados, se concluye que la hiperfosfatemia asociada a la ERC y el envejecimiento, parece inducir alteraciones sobre la función mitocondrial, pudiendo condicionar el metabolismo del músculo esquelético.

Agradecimientos: 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.

