

La inducción autofágica cardíaca por espermidina, ¿clave para prolongar la vida?

Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, Primessnig U, Stekovic S, Pendl T, et al. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nat Med* 2016;22:1428-8. <http://doi.org/f3t5hg>

El envejecimiento se asocia con un incremento del riesgo cardiovascular, que lleva a las enfermedades cardíacas en los ancianos a proporciones epidémicas, constituyéndose en las principales causas de muerte a nivel mundial. El envejecimiento humano se acompaña de una remodelación hipertrófica del corazón y un deterioro progresivo de la función diastólica. La falta de un tratamiento adecuado hace que una proporción importante de estos pacientes evolucionen a la insuficiencia cardíaca sintomática. Posiblemente, el limitado conocimiento de la ultraestructura y la función del corazón del anciano pongan un límite en lograr mejores oportunidades terapéuticas.

En los últimos años se demostró que la autofagia es capaz de minimizar el deterioro funcional de los cardiomiocitos envejecidos a través del reciclado de proteínas viejas y componentes citoplasmáticos u organelas deterioradas, por ejemplo, las mitocondrias. La acumulación de mitocondrias disfuncionales aumenta los efectos nocivos del estrés oxidativo, por aumento en la producción de radicales libres con consecuencias nefastas para la función y la supervivencia celular. Las células que dependen de un alto nivel de metabolismo oxidativo tienen un gran potencial de realizar autofagia de las mitocondrias alteradas, proceso conocido como mitofagia. Por lo tanto, la estimulación de la autofagia induce efectos citoprotectores que se oponen al deterioro estructural y funcional del corazón en envejecimiento.

En el trabajo que se comenta en esta oportunidad, los autores de distintos laboratorios de varios países realizaron un estudio muy interesante sobre cómo la suplementación oral de espermidina en ratones es capaz de prolongarles la vida a través del aumento de la autofagia en los cardiomiocitos. La mayor supervivencia se asoció con un efecto cardioprotector, con menor hipertrofia cardíaca y menor deterioro de la función ventricular diastólica en ratones viejos. Estos beneficios fueron atribuidos a una serie de mecanismos estudiados por los autores, como el aumento de la autofagia y la mitofagia, que redundó en una mejoría de la respiración mitocondrial. Las mejoras en las propiedades elásticas

del ventrículo fueron atribuidas a una mayor fosforilación de la titina (proteína clave en las propiedades mecánicas del corazón) y una reducción de la respuesta inflamatoria. Como contrapunto de estos resultados, la inhibición transgénica de la autofagia bloqueó todos estos efectos beneficiosos antes descritos. Además, observaron efectos similares en un modelo de insuficiencia cardíaca en ratas hipertensas que presentaron niveles más bajos de presión arterial, menor hipertrofia miocárdica, aumento en la fosforilación de la titina y retraso en la aparición de la disfunción ventricular izquierda. Interesantemente, en un estudio en pacientes mayores, estos autores también lograron una correlación entre aquellos que expresaron una mayor ingesta de espermidina en su dieta habitual con niveles menores de presión arterial y una incidencia menor de eventos cardiovasculares.

La autofagia es un proceso catabólico muy especializado que funciona como un sistema de control cualitativo de las células eucariotas. A través de la formación de vacuolas autofágicas, las células pueden descomponer y reciclar moléculas y otros contenidos citoplasmáticos como organelas en exceso o disfuncionales, siendo un sistema muy eficiente para el ahorro de energía y la adaptación celular a momentos de gran estrés orgánico, como enfermedades, ayunas prolongadas y el envejecimiento. La autofagia recién comenzó a estudiarse con más detalle en los años noventa. Desde entonces, el interés fue creciendo a raíz de haberla involucrado en numerosos procesos celulares fisiológicos y patológicos. Tanto es así, que el Premio Nobel de Medicina de 2016 lo recibió el Dr. Yoshinori Ohsumi por sus contribuciones al estudio de los mecanismos de la autofagia.

La espermidina es una poliamida descrita en el contenido del semen, pero que se encuentra en forma abundante en algunos alimentos, sobre todo en algunas verduras y algunos lácteos. Sus propiedades beneficiosas han sido bien demostradas en el correcto funcionamiento de diversos órganos, por ejemplo, el cerebro, y su administración a nivel experimental ha demostrado capacidad de prolongar la vida. Eisenberg y colaboradores asociaron por primera vez esta capacidad de la espermidina de prolongar la vida con efectos cardioprotectores en el envejecimiento mediados por una inducción de autofagia en los cardiomiocitos. Esto abre camino para futuras investigaciones en la búsqueda de una opción terapéutica nueva de la insuficiencia cardíaca en un grupo de la población en franco crecimiento.