Rol de la Mitocondria en la Sarcopenia

Verónica Rojas
Departamento Geriatría
Hospital Clínico Universidad Católica
Chile



Sarcopenia

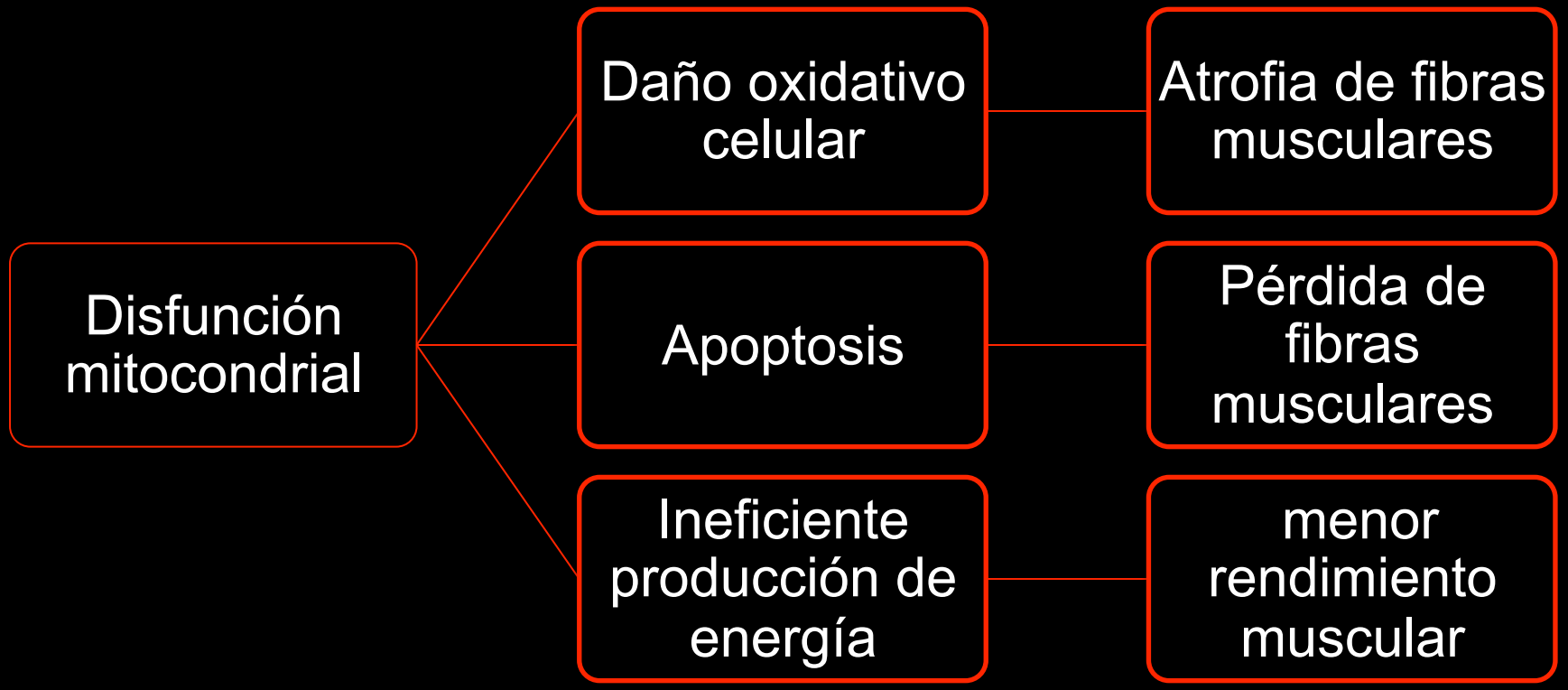
Producción de energía
Generación ROS
Modulación apoptosis
Homeostasis celular



Disfunción mitocondrial

Tiempo

Mecanismo propuesto

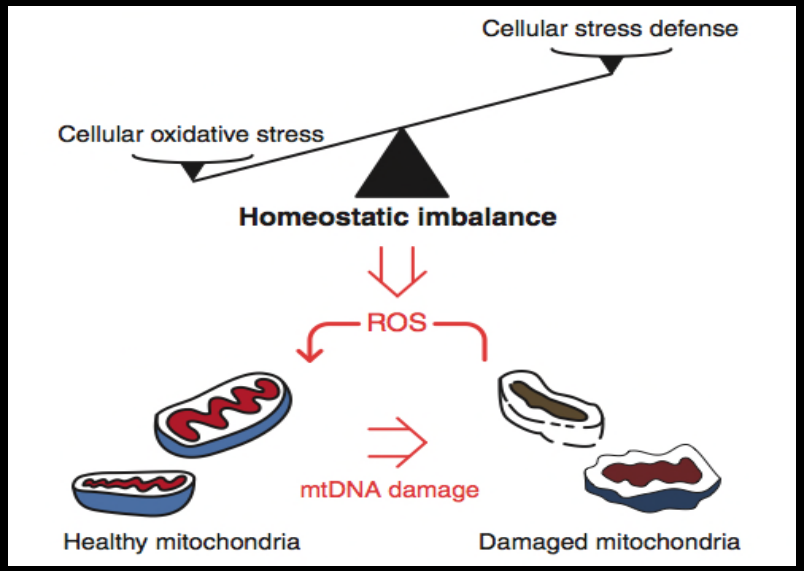


Oxidative Stress, Molecular Inflammation and Sarcopenia. Int. J. Mol. Sci. 2010
Mechanism Underlying changes in Function of Aging Skeletal Muscle.. 2010

Teorías sobre disfunción mitocondrial en músculo esquelético

1. Daño oxidativo
2. Mutaciones en ADN mitocondrial
3. Biogénesis mitocondrial
4. Dinámica mitocondrial
5. Apoptosis celular

I. Daño oxidativo



Daño en macromoléculas:

- Bases nitrogenadas (ADN)
- Acidos grasos (membranas)
- Proteínas (receptores, canales)

Free radical theory of aging. Triangle 1973

The role of mitochondrial DNA mutations in aging and sarcopenia: implications for the mitochondrial vicious cycle theory of aging. Exp. Gerontol 2008

En músculo esquelético:

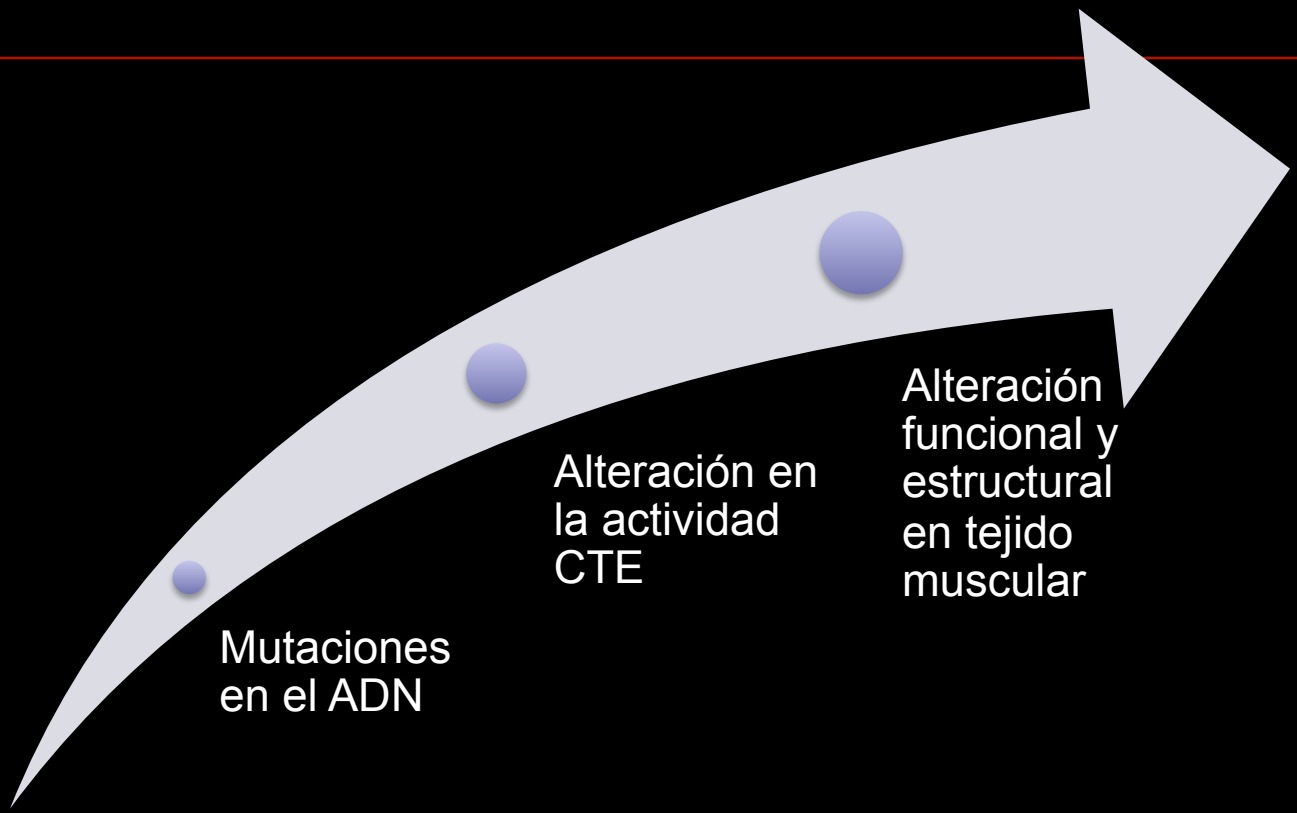
- La edad y el reposo predisponen a mayor daño oxidativo
- El daño oxidativo se asocia a inflamación, catabolismo proteico y menor rendimiento muscular
- El daño oxidativo mitocondrial induce la apoptosis de miocitos y atrofia muscular

Oxidative stress, chronic disease,and muscle wasting. *Muscle Nerve.**2007***
Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women livingin the community. *J. Appl. Physiol* ***2007***
Age-related activation of mitochondrial caspase-independent apoptotic signaling in rat gastrocnemiusmuscle. Mech Ageing Dev. 2008

Teorías sobre disfunción mitocondrial en músculo esquelético

1. Daño oxidativo
2. Mutaciones en ADN mitocondrial
3. Biogénesis mitocondrial
4. Dinámica mitocondrial
5. Apoptosis celular

II. Mutación del ADN mitocondrial



Mitochondrial DNA deletion mutations colocalize with segmental electron transport system abnormalities, muscle fiber atrophy, fiber splitting, and oxidative damage in sarcopenia. Faseb J 2001

Mitochondrial DNA- deletion mutations accumulate intracellularly to detrimental levels in aged human skeletal muscle fibers. Am J Hum Genet 2006

Evidencia





Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. Nature 2004

Teorías sobre disfunción mitocondrial en músculo esquelético

1. Daño oxidativo
2. Mutaciones en ADN mitocondrial
3. Biogénesis mitocondrial
4. Dinámica mitocondrial
5. Apoptosis celular

III. Biogénesis mitocondrial

- Proceso indispensable para:

Responder a mayores demandas energéticas

Reemplazar mitocondrias dañadas

- En el músculo esquelético senescente:

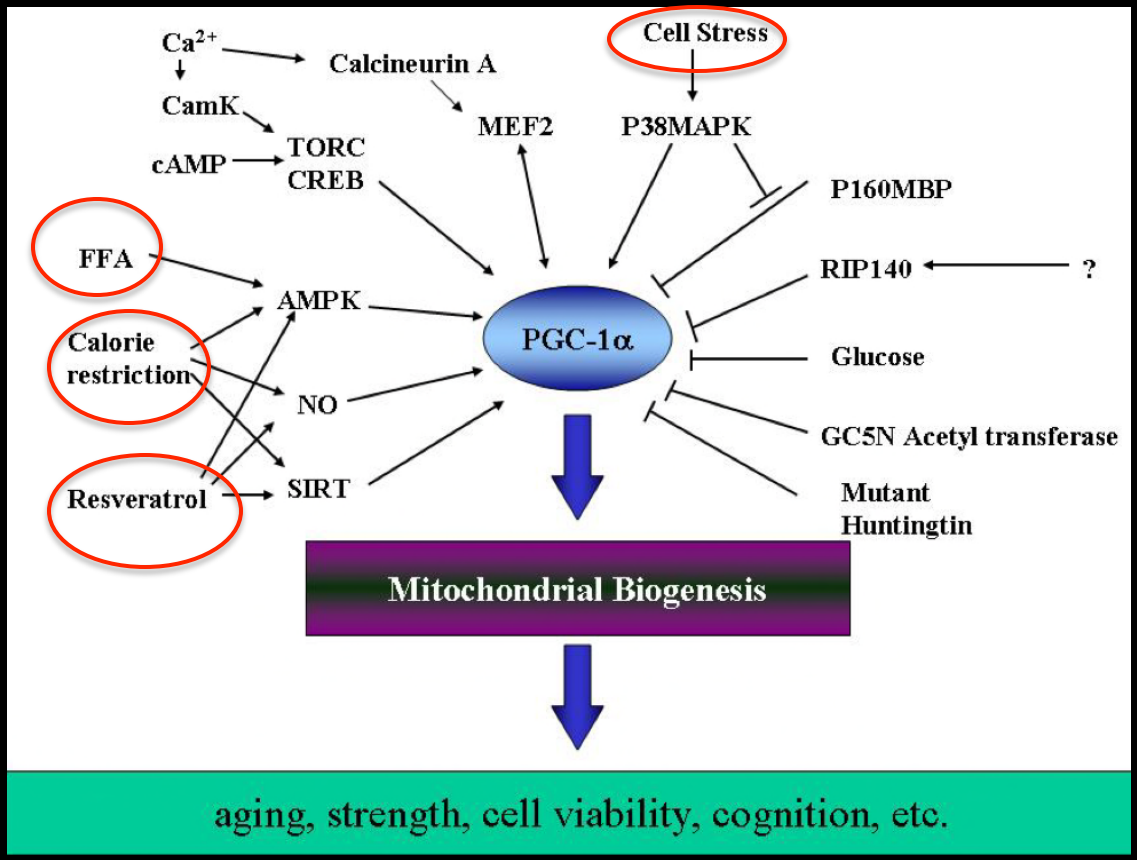
La mitofagia y la biogénesis mitocondrial disminuye

La masa de mitocondrial es menor

The mitochondrial–lysosomal axis theory of aging: accumulation of damaged mitochondria as a result of imperfect autophagocytosis. Eur. J. Biochem 2002

Aging-associated reductions in AMP- activated protein kinase activity and mitochondrial biogenesis. Cell Metab 2007

Modulación de la biogénesis mitocondrial



PGC-1alpha in aging and anti-aging interventions. Biochim. Biophys. Acta. 2009

Mitochondrial biogenesis and healthy aging. Exp Gerontol. 2008

Teorías sobre disfunción mitocondrial en músculo esquelético

1. Daño oxidativo
2. Mutaciones en ADN mitocondrial
3. Biogénesis mitocondrial
4. Dinámica mitocondrial
5. Apoptosis celular

IV. Dinámica mitocondrial

- Las mitocondrias son plásticas y móviles
- La dinámica mitocondrial permite:

Mantener el equilibrio redox

Preservar la integridad del ADN

Modular la muerte celular

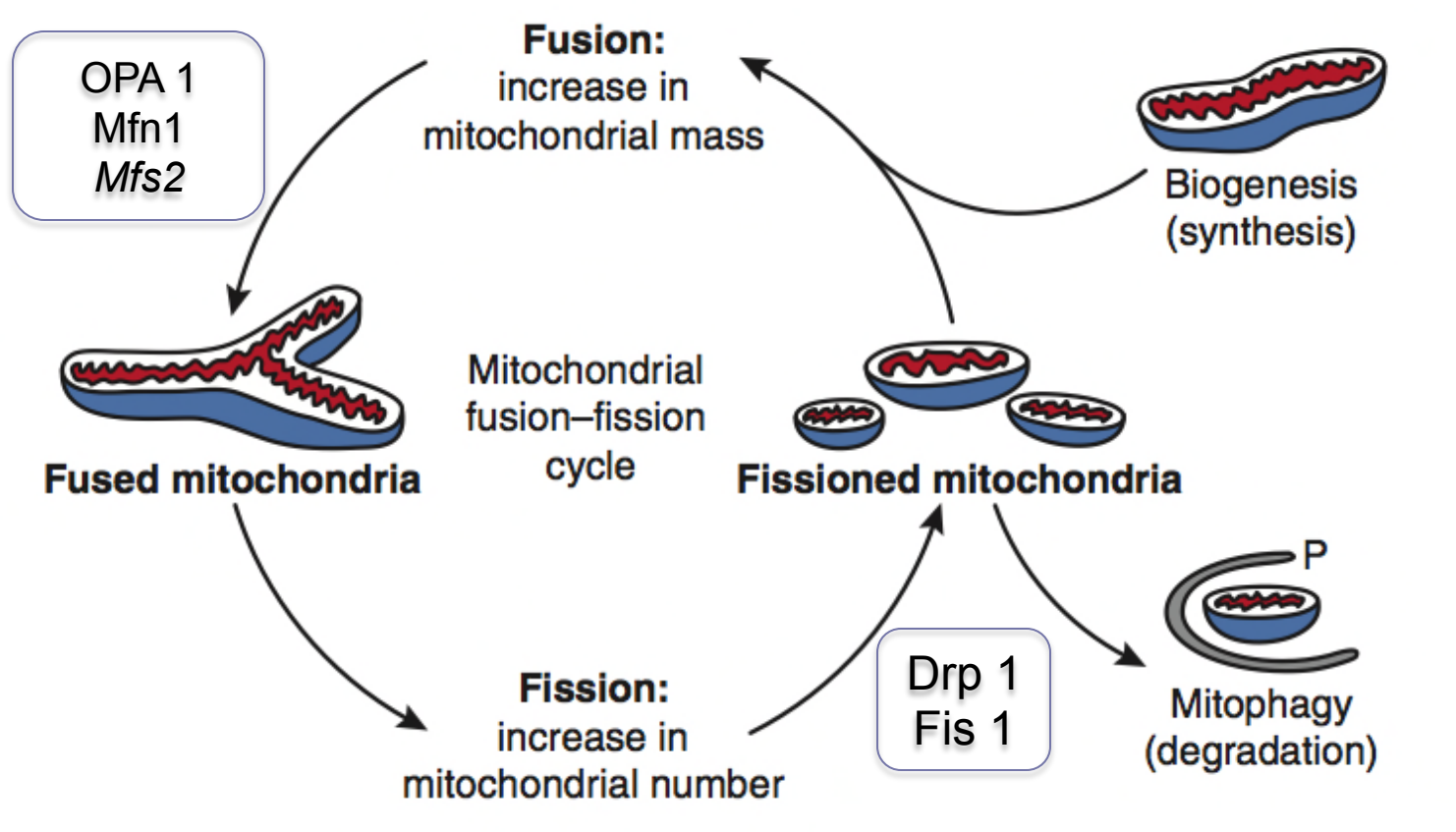
Mantener la función mitocondrial

- La plasticidad disminuye con la edad
- Esto es especialmente relevante en el músculo

Mitochondrial fusion is required for mtDNA stability in skeletalmuscle and tolerance of mtDNA mutations. ***Cell 2010***

Mitochondrial dynamics in mammalianhealth and disease. ***Physiol. Rev.*** ***2009***

Dinámica normal

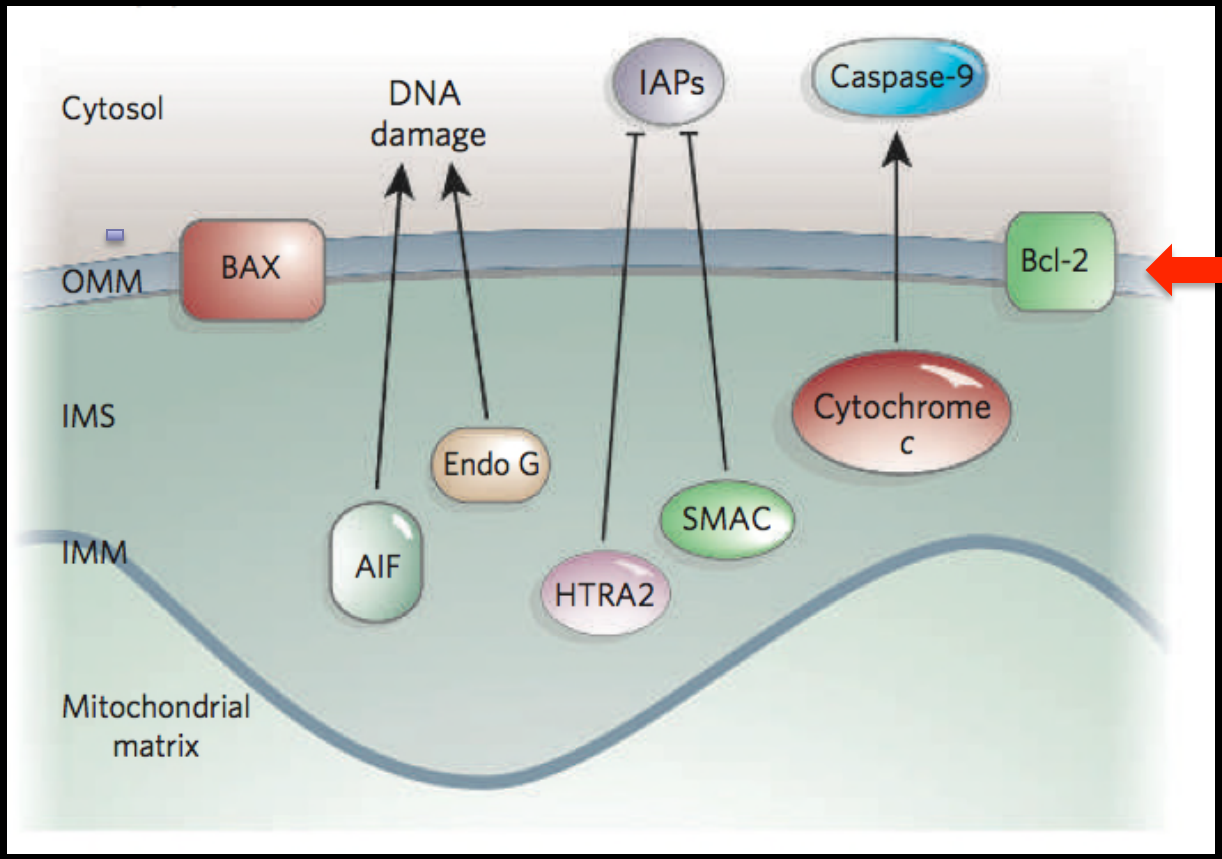


New insights into the role of mitochondria in aging: mitochondrial dynamics and more. Journal of Cell Science.2010

Teorías sobre disfunción mitocondrial en músculo esquelético

1. Daño oxidativo
2. Mutaciones en ADN mitocondrial
3. Biogénesis mitocondrial
4. Dinámica mitocondrial
5. Apoptosis celular

v. Apoptosis mediada por mitocondria



Mutaciones ADN
Disminución ATP
Sobrecarga Fe
Sobrecarga Ca
Estrés oxidativo

Skeletal muscle apoptosis, sarcopenia and frailty at old age. Exp. Gerontol 2006

Cell death: critical control points. Cell 2004

Controversias

- Rol de las mutaciones del DNA
- Rol del estrés oxidativo
- Disfunción mitocondrial por envejecimiento o desuso

Oxidative stress is not an obligate mediator of disease provoked by mitochondrial DNA mutations. Mutat Res 2001

Mitochondrial point mutations do not limit the natural lifespan of mice. Nat Genet 2007

Effects of physical activity and age on mitochondrial function. *QJM 1996*

Gracias