

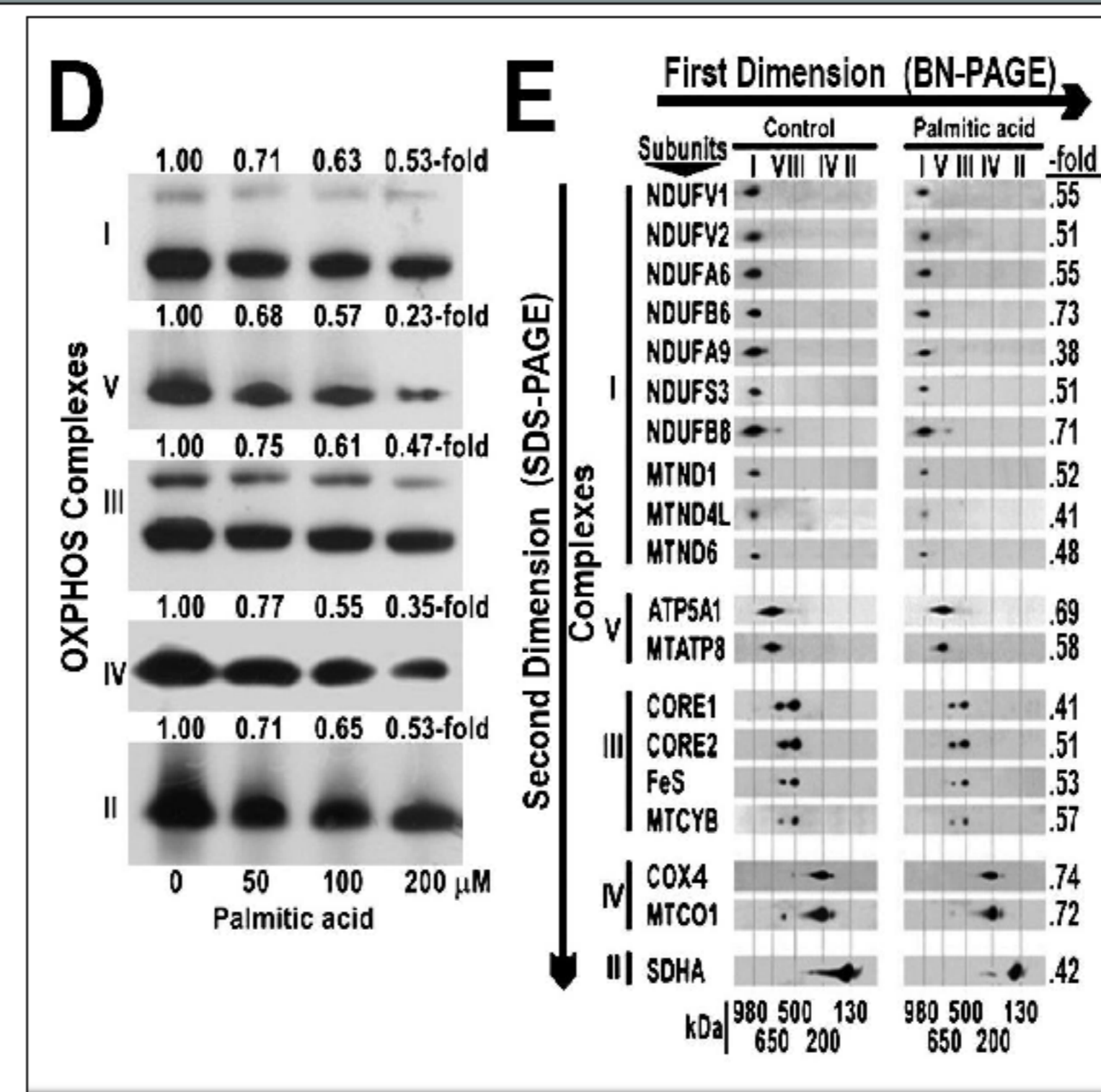
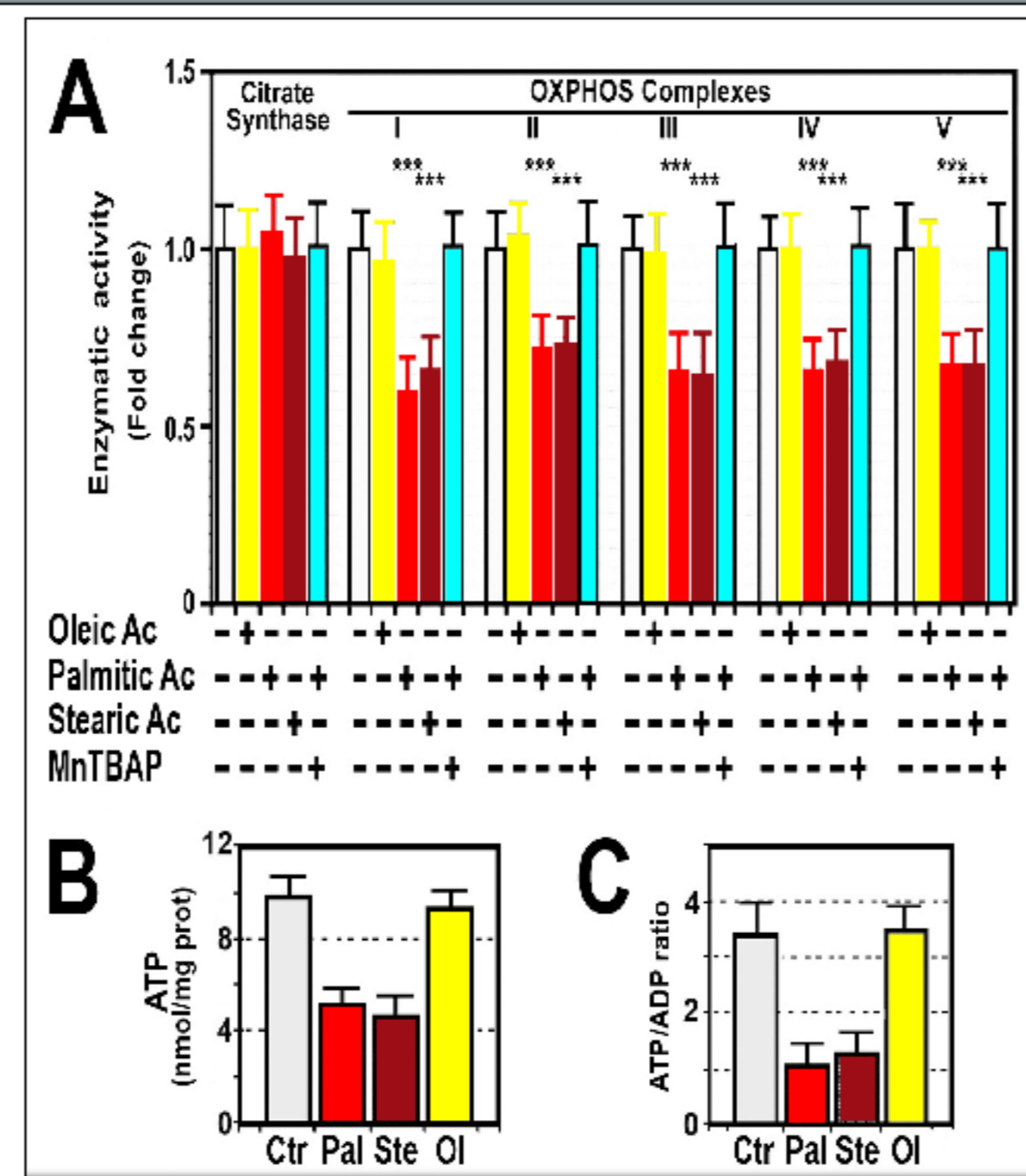
En estudios previos hemos mostrado que la actividad de la **OXPHOS** y de la cadena respiratoria mitocondrial está disminuida en los pacientes con estatohepatitis no alcohólica. La OXPHOS consiste en cinco complejos enzimáticos (**Complejos I-V**) localizados en la membrana mitocondrial interna. Estos complejos transportan electrones desde el NADH y FADH₂ al oxígeno para formar agua. Este transporte de electrones está acoplado a una salida de protones desde la matriz mitocondrial al espacio intermembranoso, creando un gradiente de potencial electroquímico entre ambos espacios. Cuando esos protones vuelven a la matriz mitocondrial a través del Complejo V (**ATPasa**), la energía acumulada se usa para formar **ATP** a partir del ADP.

El objetivo de este estudio fue el de determinar si los ácidos grasos están implicados en la patogenicidad de este defecto mitocondrial.

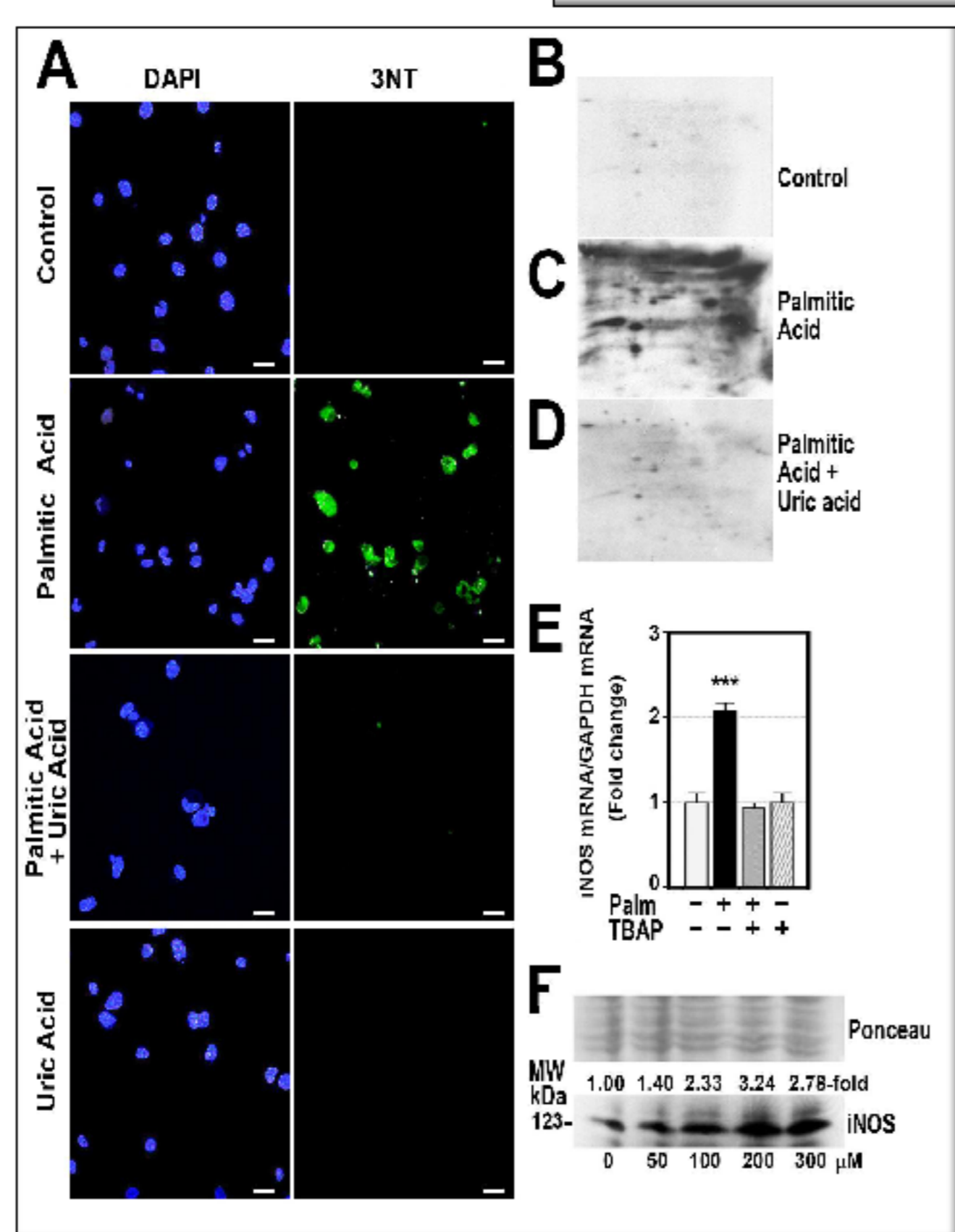
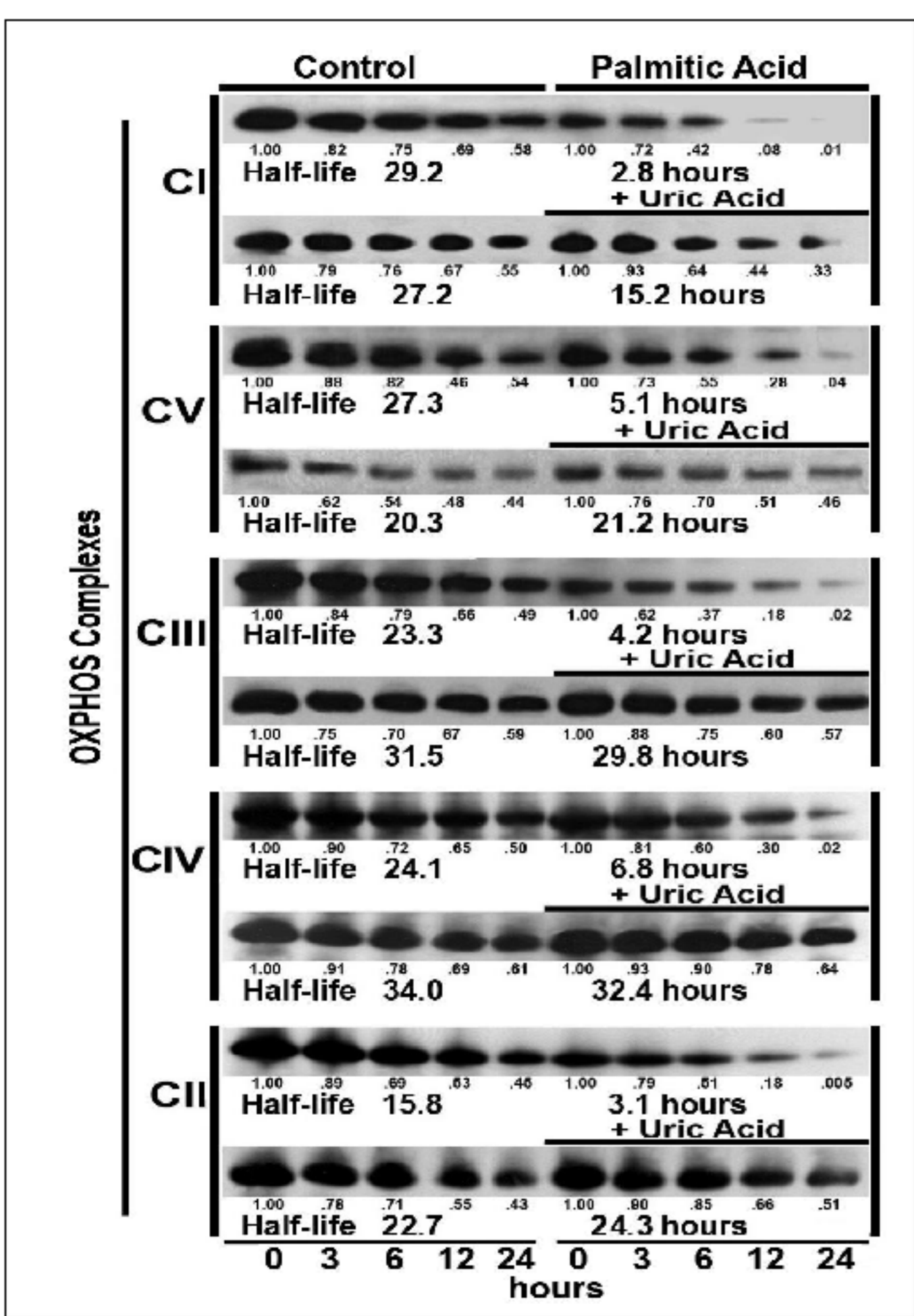
Material y Metodos: En cultivos de células HepG2 analizamos el efecto de los ácidos grasos saturados (palmítico y esteárico) y monoinsaturado (ácido oleico) sobre la actividad de la OXPHOS, ATP, cociente ATP/ADP, ensamblaje de los complejos enzimáticos de la OXPHOS y el estado de sus subunidades, expresión genética de estas subunidades, vida media de los complejos OXPHOS, estrés nitro-oxidativo, expresión genética y actividad enzimática de la NADPH oxidasa (NADPHox). También estudiamos los efectos de inhibir o silenciar la NADPHox, el CYP2E1 o la xantina oxidasa sobre el estrés nitro-oxidativo y la inhibición de la OXPHOS provocados por el ácido palmítico.

Resultados

1) La exposición de las células HepG2 a los ácidos palmítico o esteárico (200 μM), pero no al ácido oleico, dio lugar a un marcado descenso en la actividad de la OXPHOS y del cociente ATP/ADP celular. Estos efectos se podían evitar si las células eran tratadas con un análogo de la superóxido dismutasa (MnTBAP).

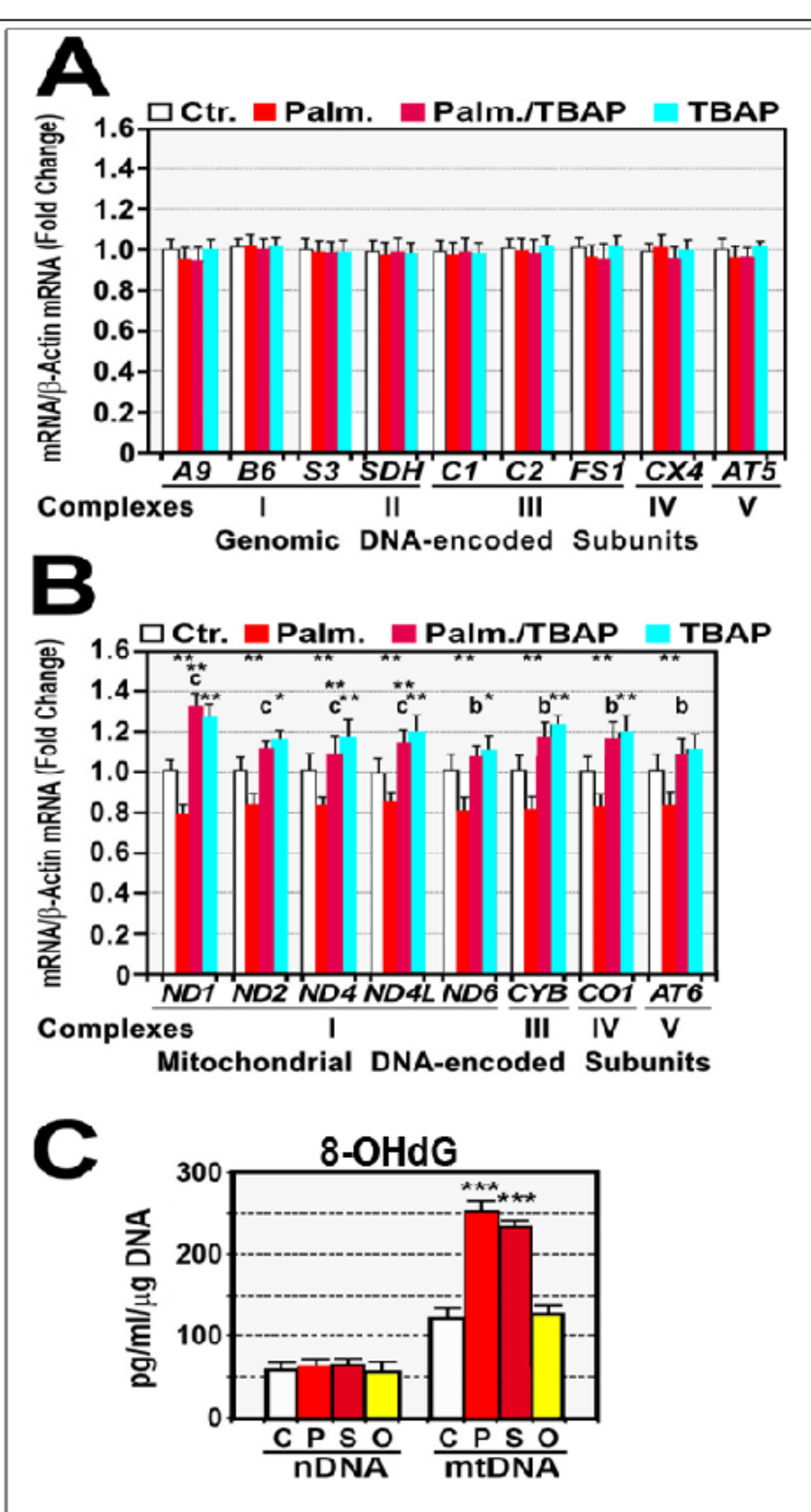


2) La baja actividad de la OXPHOS de debía que los ácidos grasos saturados provocan una marcada disminución de las subunidades que forman los complejos de la OXPHOS.

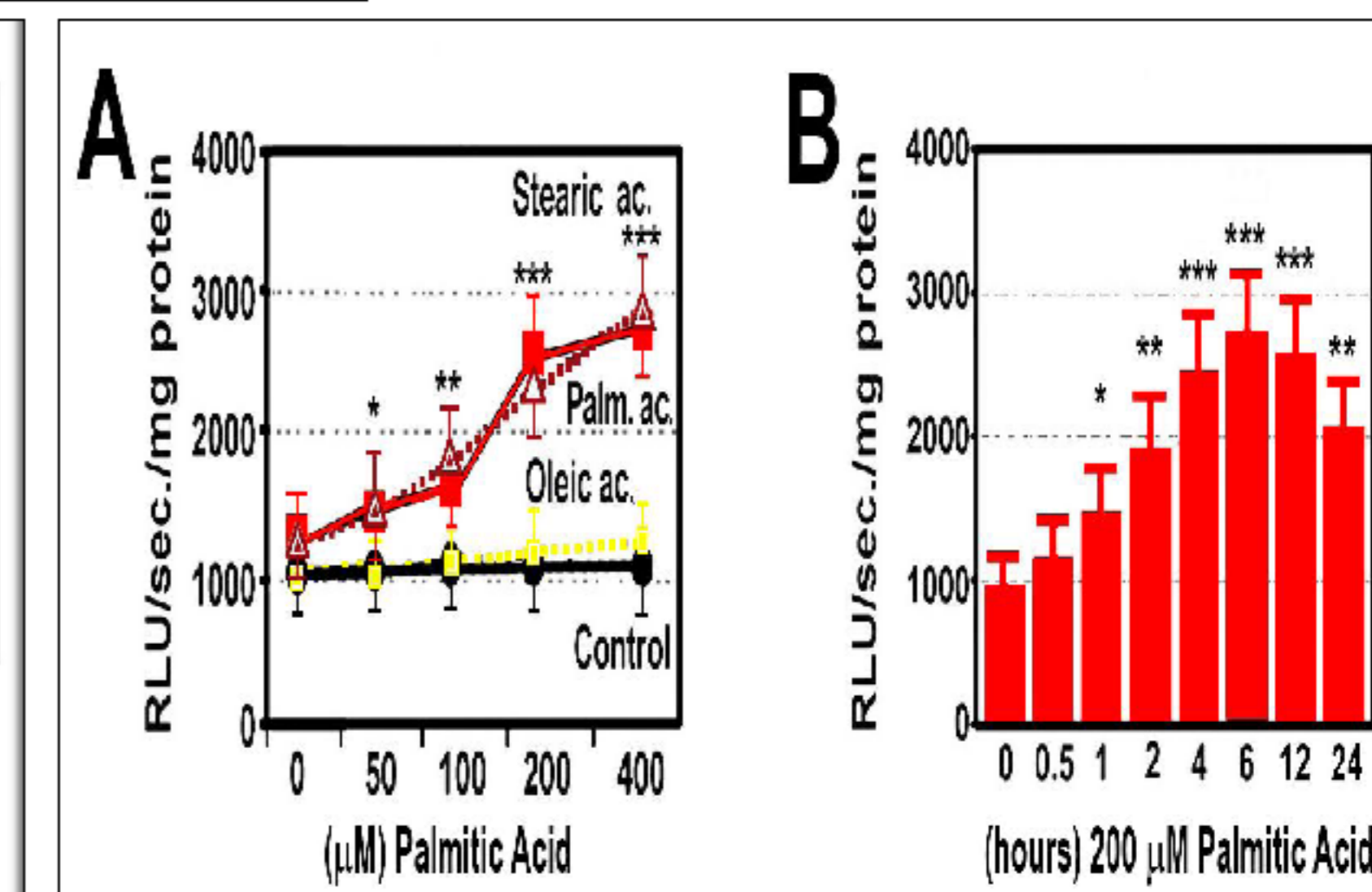
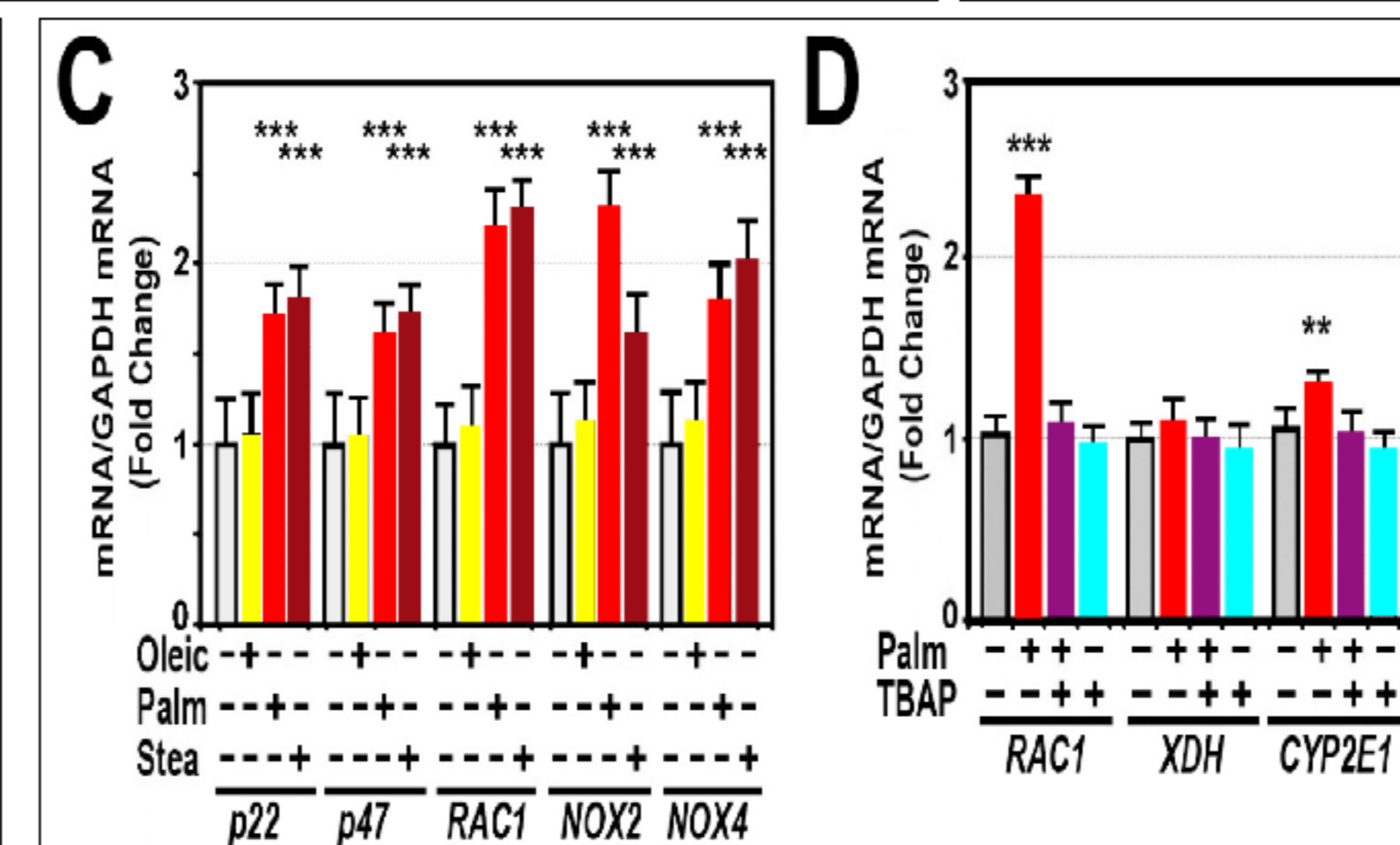
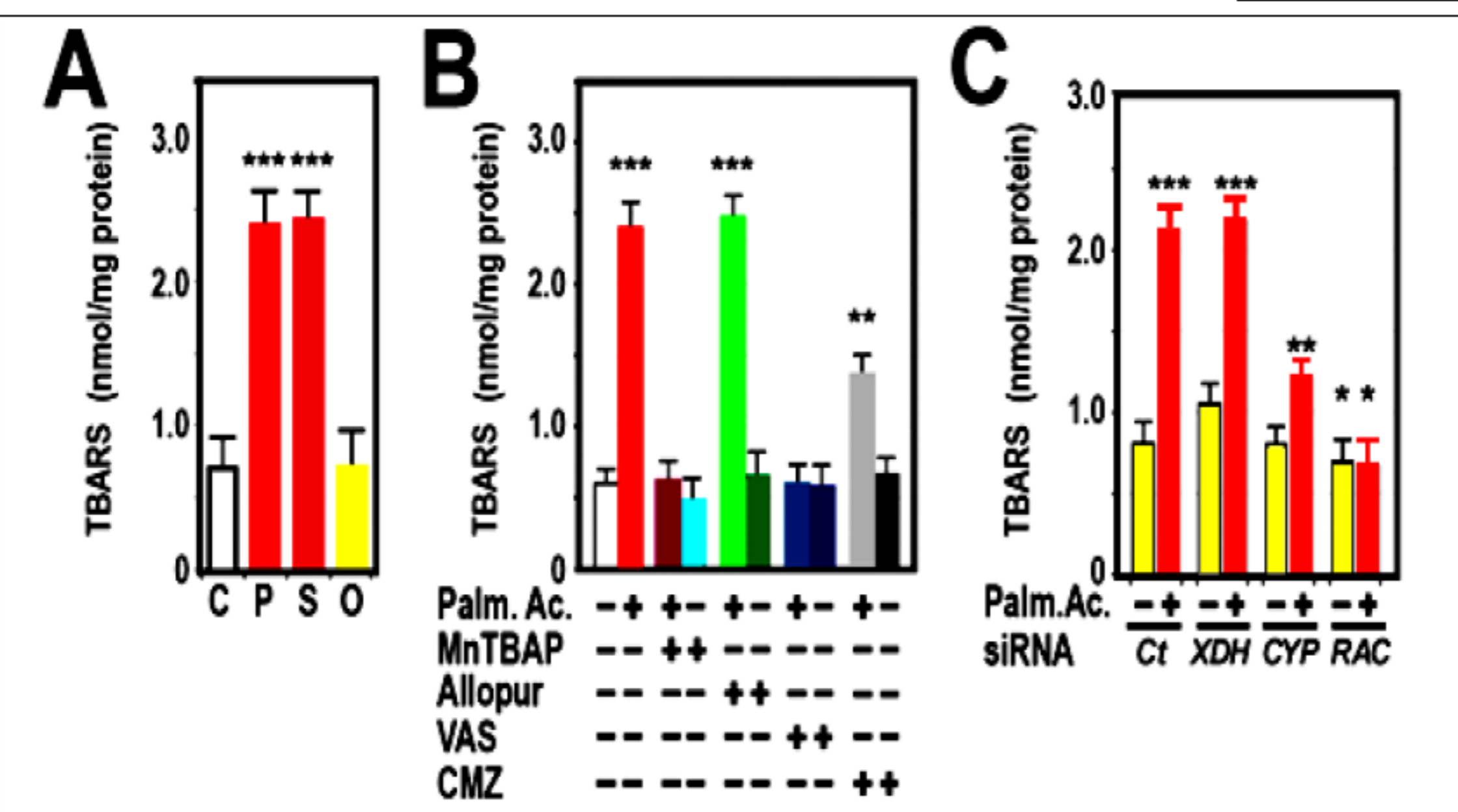


3) El descenso de estos complejos se debe principalmente a que su vida media está acortada por su acelerada degradación. La degradación se asoció con la nitración en tirosina de las proteínas mitocondriales. El tratamiento de las células con ácido úrico, un agente antiperóxido, evitó la nitración de las proteínas mitocondriales y su degradación por el ácido palmítico.

4) El ácido palmítico disminuye también la expresión genética de las subunidades de OXPHOS codificadas por el ADN mitocondrial, lo cual puede contribuir al descenso de esas subunidades. El ácido palmítico provoca lesión oxidativa del ADN mitocondrial.



5) Los ácidos grasos saturados inducen estrés oxidativo. Este efecto puede ser evitado inhibiendo la NADPH oxidasa (NADPHox).



6) Los ácidos grasos saturados, pero no el ácido oleico, activan la expresión genética de la NADPHox y aumenta la actividad de la NADPHox.

Conclusiones

Los ácidos grasos saturados reducen la vida media de los complejos de la OXPHOS y su actividad enzimática, disminuyen la expresión genética de las subunidades codificadas por el ADN mitocondrial y provocan estrés nitro-oxidativo. Estos efectos están mediados por la NADPHox. Es decir, los ácidos grasos saturados provocan las mismas alteraciones funcionales mitocondriales que se encuentran en la estatohepatitis no alcohólica, confirman el papel del estrés nitro-oxidativo y el papel de la NADPHox.