

Rambo y la insuficiencia cardíaca

Murakawa T, Yamaguchi O, Hashimoto A, Hikoso S, Takeda T, Takafumi Oka, et al. Bcl-2-like protein 13 is a mammalian Atg32 homologue that mediates mitophagy and mitochondrial fragmentation. *Nature Communications* 2015;6:7527. <http://doi.org/6cn>

La proteína Bcl-Rambo (también conocida como Bcl2-L-13) fue denominada así por un grupo de científicos japoneses debido a su participación en la activación de la muerte celular por apoptosis. Sin embargo, parece que la proteína homóloga del personaje de la película de Hollywood "Rambo" en realidad ha sido juzgada mal. Una nueva investigación muestra por primera vez que la proteína Bcl-Rambo puede no ser tan "violenta" y que, por el contrario, estaría involucrada en mecanismos de protección en la insuficiencia cardíaca.

Las mitocondrias son organelas subcelulares que producen energía a través de la fosforilación oxidativa. Como resultado de la desregulación de la actividad mitocondrial se produce un incremento en la generación de especies reactivas del oxígeno, que causan daño al ADN y las proteínas. Por lo tanto, el control de la "calidad mitocondrial" por parte de la célula es esencial para mantener su homeostasis. La autofagia es responsable de mantener este control de la "calidad mitocondrial". En este sentido, hay dos tipos de autofagia: no selectiva y selectiva. La autofagia no selectiva secuestra citoplasma y organelas; en contraste, la autofagia selectiva se dirige a proteínas u organelas con cargas específicas tales como mitocondrias y peroxisomas. La degradación de las mitocondrias dañadas se denomina mitofagia. Este proceso celular se puede desencadenar en condiciones de privación de nutrientes, o también bajo escasez de oxígeno. Puede estar destinado a la eliminación de mitocondrias que son disfuncionales, o como un "control de calidad" en el caso de que se haya producido una biogénesis de-

fectuosa. La finalidad sería evitar que las mitocondrias dañadas produzcan un exceso de especies reactivas del oxígeno con potenciales efectos dañinos para el resto de la célula. Por último, la mitofagia puede ser un proceso normal en el desarrollo de algunas células; por ejemplo, es necesaria para que los eritrocitos se conviertan en eritrocitos, o para la maduración de los linfocitos T. En algunas afecciones como la enfermedad de Parkinson se observa una tasa de mitofagia anormalmente elevada; lo mismo en la insuficiencia cardíaca. Esto podría ser importante en la patogenia de ambas enfermedades.

En el presente estudio, los investigadores descubrieron que la proteína Bcl2-L-13 (Rambo) se localiza en la membrana mitocondrial externa y que interactúa con otras proteínas facilitando la mitofagia. A pesar de que el mecanismo exacto por el cual Bcl2-L-13 media el proceso de mitofagia no se ha dilucidado completamente, los autores especulan que Bcl2-L-13 recluta a la proteína LC3 en la superficie de la mitocondria llevando a la formación de un autofagosoma específico para mitocondrias (mitofagosoma). De esta manera, es posible que Bcl2-L-13 provoque la mitofagia como consecuencia de una fragmentación mitocondrial, aunque esto debe ser dilucidado por más estudios.

Ahora sabemos por primera vez que la proteína Bcl-Rambo está involucrada en el proceso de mitofagia en células de mamífero. Sabiendo que el proceso de mitofagia está involucrado en la insuficiencia cardíaca, resulta necesario conocer más sobre las moléculas y vías implicadas para trabajar en la búsqueda de un tratamiento. El descubrimiento de la importancia de la proteína de Bcl-Rambo va en este camino y representa un paso importante en la comprensión de los procesos de enfermedad a nivel celular. La investigación, publicada en la revista Nature Communications, abrirá las puertas a los científicos para desarrollar nuevas terapias para mejorar el pronóstico de las personas que sufren de insuficiencia cardíaca.