



Wake Forest University
School of Medicine

Investigación • Perspectivas profesionales •
Actividades

Biología mitocondrial con el Dr. Bumsoo Ahn

¿Por qué se debilitan
nuestros músculos con la
edad? ¿Podemos hacer algo
al respecto?

© Wake Forest University School of Medicine

¿Por qué se debilitan nuestros músculos con la edad? ¿Podemos hacer algo al respecto?

A medida que envejecemos, nuestros músculos se debilitan, un fenómeno conocido como sarcopenia. Las causas de esta degeneración muscular no se comprenden por completo, aunque las investigaciones sugieren que el deterioro funcional de nuestras mitocondrias puede ser un factor clave. En la **Facultad de Medicina de la Universidad Wake Forest** (EE. UU.), el **Dr. Bumsoo Ahn** estudia el entrenamiento físico y una hormona capaz de contrarrestar la sarcopenia mejorando la función mitocondrial. El objetivo de su laboratorio es ralentizar el proceso de envejecimiento, lo que permitiría a las personas mantenerse sanas durante más tiempo.



Dr. Bumsoo Ahn

Profesor adjunto, Departamento de Medicina Interna, Sección de Gerontología y Medicina Geriátrica, Facultad de Medicina de la Universidad Wake Forest, EE. UU.

Campo de investigación

Biología mitocondrial

Proyecto de investigación

Investigar el papel de las mitocondrias en la degeneración muscular relacionada con la edad y cómo la hormona grelina podría frenar este deterioro.

Financiadores

US National Institute on Aging (números de subvención: R01 AG092766 y R00 AG064743); American Federation of Aging Research

doi: 10.33424/FUTURUM653

Hable como un ...

biólogo mitocondrial

Bioenergética — campo de la bioquímica y la biología celular que estudia cómo fluye la energía a través de los sistemas vivos.

Genoma — conjunto completo de genes de una célula, orgánulo u organismo.

Grelina — hormona producida en el estómago, con una serie de funciones entre las que se incluye la estimulación del apetito.

Homeostasis — procesos biológicos que mantienen un entorno interno estable y constante en una célula u organismo.

Mitocondrias — orgánulos presentes en la mayoría de las células, responsables de la respiración celular (entre otras funciones).

Modificación oxidativa — alteración química de biomoléculas como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos por especies reactivas del oxígeno.

Especies reactivas de oxígeno (ROS) — moléculas inestables que quitan electrones a otras moléculas y causan daños.

Sarcopenia — pérdida de tejido muscular como parte del proceso de envejecimiento.

En las últimas décadas, la esperanza de vida en los países desarrollados ha mejorado muchísimo. Sin embargo, el tiempo de vida saludable (o *healthspan*), es decir, el tiempo durante el cual estamos sanos y activos, no han aumentado de la misma manera. Muchos aspectos del deterioro relacionado con la edad siguen sin abordarse, incluida la pérdida de masa y función musculares (conocida como sarcopenia). “La masa y la función musculares son fundamentales para la movilidad, la independencia y, por lo tanto, la calidad de vida de las personas mayores”, afirma el Dr. Bumsoo Ahn, de la Facultad de Medicina de la Universidad Wake Forest. “Aunque se están evaluando en ensayos clínicos varios

compuestos para abordar la sarcopenia, ninguno se ha traducido aún en terapias eficaces y ampliamente utilizada”.

Hasta la fecha, el único método eficaz para reducir la sarcopenia es el ejercicio; sin embargo, incluso los efectos positivos del ejercicio disminuyen al llegar a la vejez. Para abordar este problema, Bumsoo está investigando las vías biomoleculares que conducen a la sarcopenia, y si hay oportunidades de interrumpirlas. “La investigación en mi laboratorio pretende encontrar formas

de retrasar la sarcopenia para que las personas puedan mantener un estilo de vida de alta calidad durante más tiempo”, afirma.

El recorrido de Bumsoo

Bumsoo creció en Corea del Sur (que tiene una de las esperanzas de vida más altas del mundo), y allí pasó gran parte de su tiempo practicando deportes. “Por supuesto, eso me hizo sentir curiosidad por el cuerpo humano, y me preguntaba por qué mi corazón latía más rápido durante el ejercicio, o cómo



el entrenamiento mejoraba mi rendimiento”, dice. “Esa curiosidad despertó un sueño temprano, aunque aún poco definido, de estudiar la fisiología humana”. Tras licenciarse en la universidad, Bumsoo pasó tres años trabajando en la industria. “Con el tiempo, me di cuenta de lo mucho que extrañaba la ciencia y decidí volver al mundo académico, lo que al final me condujo a mi camino actual”, afirma. “Mi mentora posdoctoral, la Dra. Holly Van Remmen, ejerció una profunda influencia en mi carrera en biología mitocondrial. Cuando trabajé en su laboratorio, experimenté la emoción de los descubrimientos científicos y adquirí la confianza y la curiosidad que hoy siguen impulsando mi investigación. Esa curiosidad se ha convertido ahora en un profundo deseo de descubrir cómo las mitocondrias favorecen la salud muscular y qué ocurre cuando fallan”.

Mitocondrias: puede causar efectos secundarios

Las mitocondrias proporcionan energía a nuestras células a través del proceso de respiración, pero esta actividad es sólo la punta del iceberg. “Las mitocondrias también desempeñan papeles centrales en la bioenergética, la regulación redox y la regulación del calcio”, afirma Bumsoo. “También pueden tener otras funciones: los experimentos con mitocondrias aisladas no empezaron hasta la década de 1950, y aún nos queda mucho por aprender”.

Aunque las mitocondrias son esenciales, su duro trabajo tiene algunos efectos secundarios desafortunados. “Como subproducto de la respiración, las mitocondrias generan especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) que pueden causar modificaciones oxidativas en proteínas, lípidos y ácidos nucleicos”, afirma Bumsoo. Las ROS toman electrones de

otras moléculas, cambiando su estructura y función en el proceso. “La molécula modificada se convierte entonces en un oxidante en sí misma, lo que significa que el efecto se propaga”, explica Bumsoo. “Una ROS puede provocar la alteración de otras innumerables moléculas”. Aunque las ROS son importantes para la señalización celular, estas modificaciones oxidativas suelen ser malas noticias, ya que las moléculas modificadas se vuelven inútiles o incluso dañinas. Estas alteraciones también pueden dañar nuestro ADN, lo que acelera el proceso de envejecimiento.

Los músculos están llenos de mitocondrias que les permiten contraerse, lo que supone una actividad exigente desde el punto de vista energético. Pero esta alta concentración de mitocondrias significa también una alta concentración de ROS y, por lo tanto, de modificaciones oxidativas. “La maquinaria celular que permite que los músculos se contraigan puede verse inhibida por las ROS”, explica Bumsoo. “Por ejemplo, una enzima llamada miosina ATPasa, esencial para la contracción muscular, se vuelve menos activa cuando la modifican las ROS”. La actina, es decir, la proteína que forma los filamentos musculares, también se daña y se vuelve menos flexible.

La hormona superheroína

Sin embargo, Bumsoo está estudiando un milagro molecular que podría frenar todos estos daños. “La grelina es una hormona que se produce en el estómago”, explica Bumsoo. “A veces, se la llama la ‘hormona del hambre’, pero sus funciones van más allá de controlar nuestro apetito”. Por ejemplo, una forma de grelina llamada grelina no acilada parece estar vinculada a contrarrestar la pérdida de masa y función musculares. Bumsoo realizó experimentos que demostraron que la grelina no acilada contrarrestaba la degradación

muscular en ratones viejos. Al parecer, fomentaba la respiración mitocondrial (el proceso que genera ROS como subproducto), pero también mitigaba la producción de ROS al mismo tiempo, lo que daba lugar a un efecto global positivo. La grelina también pareció tener un efecto protector en ratones con cáncer, al ralentizar el ritmo del rápido desgaste muscular.

Del ratón al ser humano

La grelina se ha utilizado en ensayos clínicos, pero hasta ahora solo por su papel en el control del hambre. “El síndrome de Prader-Willi es una enfermedad genética que provoca hambre constante, además de otros efectos como la debilidad muscular”, dice Bumsoo. “Los pacientes con la enfermedad que recibieron inyecciones diarias de un análogo no acilado de la grelina tuvieron comportamientos positivos relacionados con la comida sin efectos secundarios”. Aunque el síndrome de Prader-Willi es muy distinto de la sarcopenia, el ensayo demostró que la administración de la hormona puede producir resultados positivos, por lo que quizá lo mismo podría aplicarse para ralentizar el deterioro relacionado con la edad. “Nuestro grupo está muy interesado en desarrollar un análogo de la grelina no acilado que pueda tragarse (en lugar de inyectarse) para un estudio a más largo plazo con una muestra mas grande en un futuro próximo”, afirma Bumsoo.

Aunque la grelina puede resultar una herramienta excelente para ralentizar el proceso de envejecimiento, tendrá que funcionar en combinación con otras terapias. “Mi laboratorio investiga la combinación de estrategias farmacológicas con regímenes de ejercicio para descubrir las intervenciones más eficaces”, dice Bumsoo. “Nuestro objetivo final es mejorar la movilidad y la independencia de las personas mayores durante el mayor tiempo posible”.

Acerca de la *biología mitocondrial*

Mitocondrias son orgánulos fascinantes: tienen una enorme variedad de funciones, albergan complejas interacciones moleculares y siguen planteando nuevos interrogantes. “Dado que las mitocondrias son fundamentales en casi todos los aspectos de la fisiología humana, este campo ofrece oportunidades para lograr avances significativos en medicina, investigación sobre el envejecimiento y salud personalizada”, afirma Bumsoo. “Para los jóvenes científicos, la biología mitocondrial ofrece una trayectoria profesional vibrante e interdisciplinar que conecta los mecanismos moleculares con el impacto en el mundo real”.

“Las mitocondrias desempeñan múltiples funciones, todas ellas importantes para el funcionamiento normal y la homeostasis”, prosigue Bumsoo. “Se encuentran en casi todas nuestras células, con la excepción de los glóbulos rojos”. Dado que las mitocondrias desempeñan muchas y variadas funciones, muchos investigadores de todo el mundo las estudian, cada uno desde un ángulo de investigación único. “Esto da lugar a numerosas colaboraciones, que considero gratificantes”, dice Bumsoo. “Mi equipo y yo pudimos aprender sobre las mitocondrias en otros órganos y organismos: puede ser en rodajas de cerebro, células sanguíneas o moscas de la fruta”.

Estos esfuerzos de investigación siguen arrojando resultados nuevos y sorprendentes, lo que indica que queda por delante una larga y fructífera era de descubrimientos. Bumsoo también predice que los avances tecnológicos afectarán al futuro del campo. “La inteligencia artificial, por ejemplo, puede acelerar el descubrimiento de fármacos dirigidos a las mitocondrias, así como el análisis de imágenes para evaluar la incidencia de enfermedades”, afirma. “Hay un nuevo capítulo para la biología mitocondrial a la vuelta de la esquina: es un momento muy emocionante”.

De la escuela a la *biología mitocondrial*

Bumsoo recomienda adquirir una sólida base en biología, química y física durante la escuela. “Estas asignaturas proporcionan los principios básicos de la energía, las moléculas y los procesos vitales”, afirma.

En la escuela y en la universidad, Bumsoo sugiere buscar cursos o módulos de bioquímica, biología celular, fisiología y genética. “Más allá de los estudios universitarios, cada vez es más importante la formación complementaria en biología molecular, bioinformática y análisis de datos”, afirma. “La investigación mitocondrial moderna se basa en gran medida en herramientas genómicas y proteómicas”.

Si le atrae una vía más aplicada, la ingeniería biomédica, la farmacología y la fisiología del ejercicio ofrecen oportunidades para desarrollar intervenciones que mejoren la salud mitocondrial.

“Se puede aprender mucho de la experiencia práctica, por lo que recomiendo mucho buscar oportunidades de adquirir experiencia en el laboratorio”, dice Bumsoo.



Comparta su opinión sobre este recurso educativo y profesional. Para comentar, escanee el código QR o visite el siguiente enlace: redcap.school.wakehealth.edu/surveys/?s=NPK347RYHCR3FNDC

Explore carreras en *biología mitocondrial*

Las carreras en biología mitocondrial se dividen en dos grandes campos: el académico, que implica investigación primaria, y el biotecnológico y farmacéutico, que implica traducir los descubrimientos académicos en formas de mejorar la función mitocondrial.

Bumsoo recomienda mantenerse al día de las últimas investigaciones. “Hay un sitio web excelente que suelo utilizar para buscar publicaciones relacionadas con la biología mitocondrial: wiki.oroboros.at/index.php/O2k-Publications_Topics”, afirma.

La Facultad de Medicina de la Universidad Wake Forest ofrece varios programas de verano para estudiantes de secundaria, incluido su Programa de Prácticas LEAP (wakedowntown.wfu.edu/community/the-wake-forest-leap-program), que proporciona experiencia en laboratorios en Ciencias, Tecnología, Ingeniería y Matemáticas (STEM, por sus siglas en inglés) y tutoría, y el Programa de Inmersión de Verano (immersion.summer.wfu.edu), que ofrece una amplia gama de experiencias para ayudar a los estudiantes a descubrir sus pasiones y objetivos.



Conozca a *Bumsoo*

Durante mi servicio militar obligatorio en Corea del Sur, tuve que hacer salto en paracaídas como parte del entrenamiento de un equipo de las Fuerzas Especiales. Fue una experiencia involuntaria y muy aterradora en aquel momento, pero ahora se ha convertido en un recuerdo interesante. A veces no vemos los beneficios de nuestras acciones hasta más tarde.

Mi carrera es un poco diferente a la de la mayoría de los investigadores: trabajé en el sector privado antes de mi carrera académica, y esos tres años fueron cruciales para convencerme de seguir en el mundo académico. No hace falta tener toda la carrera planeada; a veces, la única forma de saber realmente lo que nos gusta es a través de la experiencia.

Me gusta que la ciencia, en el mejor de los casos, es transparente y se basa en el mérito. En investigación, los datos que generamos se convierten en nuestro propio crédito científico, sin importar el puesto ni la antigüedad. Los estudiantes de posgrado y los becarios posdoctorales son reconocidos como primeros autores por sus contribuciones a la investigación. Este sistema de reconocimiento abierto crea un sentido de justicia y responsabilidad que aprecio en profundidad.

También me gusta la naturaleza colaborativa y global de la ciencia: viajar a congresos, compartir descubrimientos y aprender de otras personas de todo el mundo son privilegios que hacen que esta carrera sea muy gratificante.

Sigo haciendo mucho ejercicio, sobre todo correr, que me ayuda a despejar la mente y me hace sentir realizado. También me gusta jugar al tenis con mi hijo y al ajedrez con mi hija. Y cuando podemos, vamos todos a la montaña a hacer senderismo en familia.

El mejor consejo de *Bumsoo*

Sumérjase en lo que más le emocione en este momento. Las experiencias que adquiera al hacerlo le ayudarán a encontrar el siguiente paso de su carrera.

Biología mitocondrial

con el Dr. Bumsoo Ahn

Puntos de *debate*

Conocimiento

1. ¿Qué es la sarcopenia?
2. ¿Qué son las especies reactivas del oxígeno (ROS)?

Comprensión

3. ¿Cómo pueden dañar las ROS a las células musculares?
4. ¿Cuáles son las dos funciones de la grelina en el organismo?

Aplicación

5. Existen pruebas de que las mitocondrias se originaron como un organismo bacteriano independiente que fue engullido por otra célula y acabó convirtiéndose en parte integrante de la maquinaria celular. ¿Qué preguntas haría a investigadores como Bumsoo para conocer mejor estos orígenes y cómo afectan al funcionamiento actual de las mitocondrias?
6. Los glóbulos rojos no contienen mitocondrias. ¿A qué cree que se debe? ¿Cómo cree que afecta esto a su función?

Análisis

7. ¿Por qué cree que el ensayo clínico de grelina con pacientes con síndrome de Prader-Willi es importante para la investigación de Bumsoo?
8. ¿Por qué cree que nuestros músculos se debilitan de forma natural a medida que envejecemos? ¿Por qué la evolución no ha dado lugar a músculos más fuertes durante más tiempo?

Evaluación

9. Imagínesse que los esfuerzos de investigación terminan por aumentar el tiempo de vida saludable de manera considerable en su país. En respuesta, el gobierno propone un aumento de la edad de jubilación. ¿Hasta qué punto está de acuerdo con esta propuesta? ¿Cómo reaccionaría la gente de su país?
10. Imagine que los esfuerzos de investigación descubren intervenciones farmacéuticas que aumentan el tiempo de vida saludable de manera considerable, pero estas intervenciones son muy caras. ¿Cómo se sentiría al respecto? ¿Qué cree que opinan los demás?

Actividad

En grupos de tres, cada uno elija uno de los siguientes temas, de modo que en conjunto cubran los tres:

- Las múltiples funciones de las mitocondrias (respiración, bioenergética, regulación redox, homeostasis, etc.)
- Cómo se generan las ROS y cómo dañan a otras moléculas, especialmente en las células musculares.
- Cómo actúa la grelina no acilada para frenar la sarcopenia

Diseñe un póster o una presentación de diapositivas sobre el tema elegido. Utilice el artículo de Bumsoo y su propia investigación para informar su contenido. Asegúrese de comunicarse con los demás miembros de ese grupo: presente su trabajo juntos, así que sea coherente y claro a la hora de relacionar sus conclusiones. Hable de sus ideas y procesos con su grupo mientras diseña su presentación, y escuche también sus ideas y procesos.

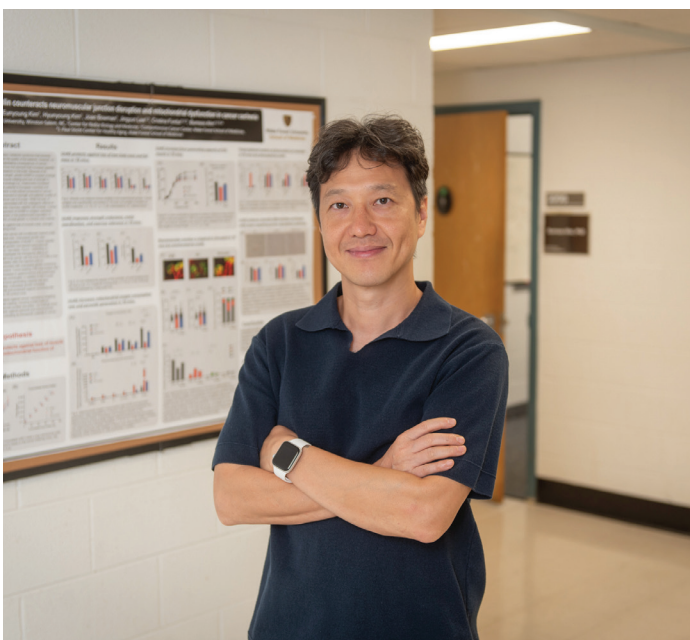
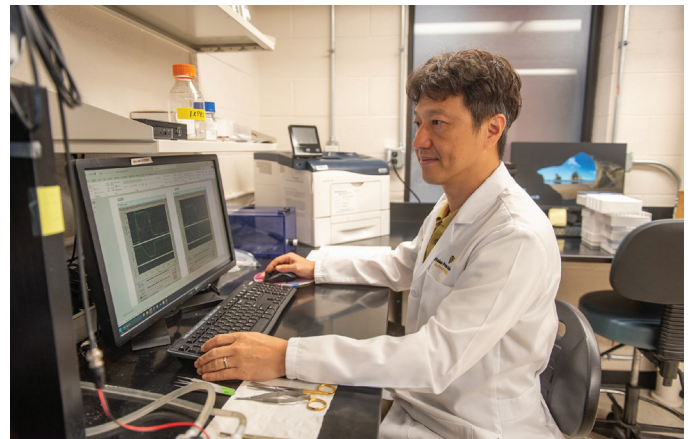
Al diseñar el cartel o la presentación de diapositivas, tenga en cuenta lo siguiente:

- ¿Cuáles son mis mensajes clave?
- ¿Por qué es importante esta información?
- ¿Cómo puedo transmitir esta información con claridad?
- ¿Cómo utilizar imágenes, diagramas y gráficos de manera eficaz?
- ¿Cómo puedo relacionar la información científica con la importancia del mundo real?

Cuando su grupo haya terminado, planifique cómo presentará su trabajo a la clase. Haga su presentación e intente responder a las preguntas de sus compañeros. Observe también sus presentaciones; ¿cómo enfocaron la tarea de forma diferente? ¿Hay algo que haría de forma diferente si tuviera que repetir la tarea?

Más recursos

- Visite la página web de Futurum de Bumsoo para leer su artículo en inglés y encontrar una animación, podcast y una presentación en PowerPoint sobre su trabajo: futurumcareers.com/mitochondrial-biology-with-dr-bumsoo-ahn
- El laboratorio Ahn, que dirige Bumsoo, tiene una página web activa en la que se pueden explorar las investigaciones y los descubrimientos recientes del equipo: school.wakehealth.edu/research/labs/ahn-lab
- Este video del Dr. Eric Berg DC explica cómo se forman las especies reactivas del oxígeno y por qué son destructivas en el organismo: youtube.com/watch?v=gUU5Tbeu4LE
- Este artículo de MedicalNewsToday explora las múltiples funciones de las mitocondrias en el organismo, incluido su papel en el envejecimiento: medicalnewstoday.com/articles/320875#aging



Montaje fotográfico

Arriba: La sarcopenia hace que nuestros músculos se debiliten a medida que envejecemos, lo que conlleva una menor calidad de vida y menos independencia © Toa55/Shutterstock.com

Fila central: Izquierda: Bumsoo trabajando en su oficina.

Derecha: Bumsoo analizando datos experimentales.

Abajo: Bumsoo con un cartel explicativo de su investigación.

Este material educativo fue producido por la Facultad de Medicina de Universidad de Wake Forest en asociación con Futurum y con el apoyo de subvenciones de The Duke Endowment. The Duke Endowment es una fundación privada que fortalece comunidades en Carolina del Norte y Carolina del Sur formando niños, promoviendo la salud, educando mentes y enriqueciendo el espíritu.



Wake Forest University
School of Medicine

James R. Burke

THE DUKE ENDOWMENT