

# SEBBM DIVULGACIÓN

## LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



### Más allá del infarto de miocardio: curando el corazón

Álvaro Sahún Español  
Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares

#### Biografía

Álvaro Sahún se graduó en Bioquímica y Biología Molecular por la Universidad Rovira y Virgili de Tarragona (2014). Realizó su trabajo de fin de grado en el Hospital Nacional de Noruega (Rikshospitalet, Oslo), estudiando las características del sistema inmune en biopsias humanas de cáncer de pulmón. Tras esto, viajó a Madrid para unirse al Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares bajo el programa CICERONE. Fue allí donde completó su máster en Biomedicina Molecular por la Universidad Autónoma de Madrid estudiando el patrón de expresión y la funcionalidad de la metaloproteasa MT4/Mmp17 en la vasculatura cardíaca del corazón de ratón. Actualmente desarrolla su tesis doctoral en el mismo centro, ampliando los conocimientos en la proteína MT4/Mmp17 a la posibilidad de incrementar la revascularización tras un infarto de miocardio.

<http://www.sebbm.es/>

#### HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion\\_29](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29)

#### Resumen

**Tras un infarto de miocardio el corazón retiene una funcionalidad reducida, incrementándose la posibilidad de nuevos episodios isquémicos. El desarrollo de estrategias para reponer los cardiomiocitos perdidos (regeneración cardíaca) y para promover una correcta reparación del tejido es actualmente uno de los campos más activos de la medicina regenerativa.**

#### Summary

**After myocardial infarction the heart retains a decreased functionality, increasing the likelihood of new ischemic events. Developing strategies in order to replace lost cardiomyocytes (cardiac regeneration) and promote correct tissue repair is currently one of the most active fields in regenerative medicine.**

El infarto de miocardio, consistente en la necrosis de abundantes cardiomiocitos debido a la obstrucción de una de las arterias coronarias que irrigan el tejido cardíaco, es la enfermedad cardiovascular más importante, sumando un 13.2% de las defunciones totales (1). Además, globalmente, las enfermedades cardiovasculares provocan el 30% de las muertes en el mundo. La comunidad científica trabaja tanto en su prevención, concienciando a la sociedad sobre hábitos de vida saludables, como en protocolos médicos de respuesta rápida y eficiente, que aumentan la tasa de supervivencia inmediata al evento isquémico. El problema radica en que no es solo el propio infarto, sino

también las secuelas que deja en el corazón, lo que genera la alta mortalidad.

De forma general, los cardiomiocitos necróticos son eliminados rápidamente tras el infarto por un proceso inflamatorio en el que participan células del sistema inmune atraídas por señales bioquímicas. Estas mismas células producen factores de crecimiento que instan a la formación del tejido de granulación, formado por vasos sanguíneos que irrigarán el área y fibroblastos que secretarán colágeno. Finalmente, los fibroblastos y los vasos sanguíneos se eliminarán cuando el colágeno haya madurado y sea una densa capa de tejido fibroso (lo que conocemos como una cicatriz), la cual sustituirá a los cardiomiocitos muertos (2). Tras este proceso el corazón habrá resuelto el daño inicial, sin embargo, su funcionalidad no volverá a ser la misma. Debido a las propiedades no contráctiles del tejido fibroso la capacidad de contracción del corazón queda reducida, el daño al sistema de conducción eléctrica puede dar lugar a arritmias y la debilitación del tejido por la intensa inflamación producida puede provocar rupturas cardíacas. Todo ello disminuye la calidad de vida de los pacientes y aumenta la posibilidad de sufrir nuevos episodios isquémicos. Por tanto, “curar” el corazón es un objetivo importante y no parece inviable cuando nos fijamos en otros organismos. El pez cebrá, el tritón e incluso muchos mamíferos neonatos, son capaces de sobreponerse a importantes heridas en el tejido cardíaco, consiguiendo en pocas semanas un corazón totalmente sano (3). Esto es así gracias tanto a la elevada capacidad regenerativa de sus cardiomiocitos (regeneración cardíaca), como a un sistema inmune menos desarrollado que protege el

tejido de respuestas inflamatorias poco controladas y a diferencias en el comportamiento de sus fibroblastos que disminuyen la formación de una capa fibrosa no contráctil (reparación cardiaca). De estas observaciones hemos podido desarrollar estrategias que intentan aumentar la regeneración a la vez que persiguen fomentar una correcta reparación.

El primer objetivo es promover la regeneración de los aproximadamente mil millones de cardiomiocitos que se pierden durante el infarto (4, 5). Para conseguirlo, una de las estrategias pasa por incrementar la proliferación de los cardiomiocitos que quedan aún sanos. Es posible lograrlo mediante la manipulación de proteínas capaces de regular el ciclo celular (como lap38 o las Ciclinas D) e incluso utilizando pequeñas moléculas de ARN (micro ARNs) con capacidad para activar o silenciar programas reguladores de la proliferación. La segunda estrategia se basa en los avances de las técnicas de terapia celular, que consisten en aislar, amplificar y diferenciar células capaces de generar cardiomiocitos, los cuales son trasplantados a los pacientes para sustituir a los que se han perdido durante el infarto. Estas células

pueden ser las conocidas como células madre embrionarias (del inglés ESCs), o las novedosas células madre pluripotentes inducidas (del inglés iPSCs). Además, existen poblaciones celulares específicas con características igualmente embrionarias que están ya presentes en el propio corazón. El mejor ejemplo está en las denominadas células c-kit<sup>+</sup>, las cuales no necesitan ser aisladas y cultivadas, pues pueden ser inducidas a cardiomiocitos en el propio corazón de los pacientes utilizando diferentes moléculas. Por último, la tercera estrategia se centra en la reprogramación celular, que consiste en obligar a diferentes células ya adultas a cambiar su tipología. Actualmente somos capaces de convertir fibroblastos en varios tipos celulares, entre ellos, cardiomiocitos, incrementando la regeneración a la vez que favorecemos una reparación con menor fibrosis.

El segundo objetivo es mejorar la reparación del tejido (6, 7). Dentro de esta idea, la primera estrategia intenta modular la respuesta inflamatoria mediante el bloqueo de proteínas específicas como las integrinas o las selectinas, encargadas del

reclutamiento de las células del sistema inmune a la zona del infarto. Por otra parte, la utilización de moléculas como el factor de crecimiento endotelial vascular (del inglés VEGF) fomenta la formación de elementos vasculares que irrigen el área infartada y la suministren de nutrientes y oxígeno necesarios para su correcta reparación. Como vía adicional de actuación, la reducción de la capacidad proliferativa de los fibroblastos incidiendo en proteínas de su ciclo celular (como la p16) podría ayudar a reducir la fibrosis incrementando la contractilidad tras el infarto.

En conclusión, las diferentes técnicas para restaurar los cardiomiocitos perdidos, los protocolos que permitan controlar la respuesta inflamatoria y la formación de tejido fibroso y las estrategias que aumenten la revascularización, podrán, muy probablemente si son combinadas, mejorar la recuperación del corazón tras un infarto, mitigando sus deletéreos efectos y reduciendo la mortalidad asociada a esta enfermedad.

Referencias

- 1.- OMS: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/>. (Centro de Prensa, Notas descriptivas, Las 10 causas principales de defunción en el mundo).
- 2.- Khan Academy: <https://www.khanacademy.org/science/health-and-medicine/circulatory-system-diseases/coronary-artery-disease/v/healing-after-a-heart-attack-myocardial-infarction>. (Healing after a heart attack).
- 3.-European Society of Cardiology: <http://www.escardio.org/>. (Cardiac Regeneration: Dream or Reality? ).
- 4.- Lin Z, Pu WT. *Strategies for cardiac regeneration and repair*. SciTransl Med. 2014 Jun 4;6(239):239rv1. doi: 10.1126/scitranslmed.3006681.
- 5.- Xin M, Olson EN, Bassel-Duby R. *Mending broken hearts: cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair*. Nat Rev Mol Cell Biol. 2013 Aug;14(8):529-41. doi: 10.1038/nrm3619.
- 6.-Ausoni S, Sartore S. *From fish to amphibians to mammals: in search of novel strategies to optimize cardiac regeneration*. J Cell Biol. 2009 Feb 9;184(3):357-64. doi: 10.1083/jcb.200810094.
- 7.- Zhang H, van Olden C, Sweeney D, Martin-Rendon E. *Blood vessel repair and regeneration in the ischaemic heart*. Open Heart. 2014 Feb 1;1(1):e000016. doi: 10.1136/openhrt-2013-000016.

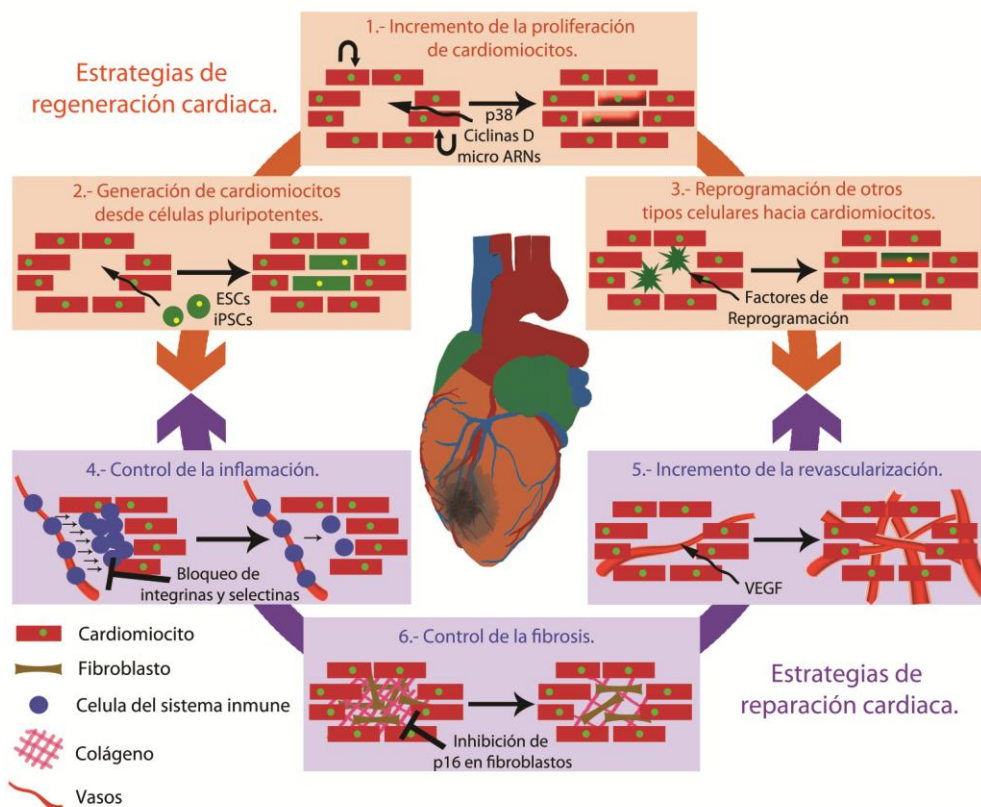


Figura. Principales estrategias de regeneración y reparación cardiaca.