Mauro Giacca: "Existe una tremenda necesidad de obtener la regeneración cardiaca"

04/01/2023

La CNIC Conference 2022 'Cardiac Regeneration: from Mechanisms to Therapy' reuninó a expertos en este campo como el Dr. Giacca, director de la Facultad de Medicina y Ciencias Cardiovasculares y Metabólicas y profesor de Ciencias Cardiovasculares en la Facultad de Medicina y Ciencias de la Vida del King's College de Londres y presidente de la sección europea de la Sociedad Internacional para la Investigación del Corazón (ISHR).

La regeneración del corazón es uno de los mayores retos actuales de la investigación científica. Al contrario que otros animales, como la salamandra o el pez cebra, el ser humano es incapaz de regenerar sus tejidos y órganos pero los científicos no saben las causas. De ello ha hablado el Dr. Mauro Giacca durante la CNIC Conference 2022 'Cardiac Regeneration: from Mechanisms to Therapy'. El Dr. Giacca es director de la Facultad de Medicina y Ciencias Cardiovasculares y Metabólicas y profesor de Ciencias Cardiovasculares en la Facultad de Medicina y Ciencias de la Vida del King's College de Londres y presidente de la sección europea de la **Sociedad Internacional para la Investigación del Corazón** (ISHR). Además, es fundador de Forcefield Therapeutics y Heqet Therapeutics, dos nuevas empresas que desarrollan productos biológicos cardiovasculares, y cofundador de Purespring Therapeutics.

Médico de formación, es considerado un experto en la generación de vectores virales para aplicaciones cardiovasculares y el desarrollo de nuevos productos biológicos para la reparación y regeneración cardíaca en pacientes con infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. Su grupo ha logrado regenerar tejido cardíaco tras el daño sufrido tras un infarto. También mantiene un gran interés en la biología molecular de la infección por VIH-1.

- ***Su equipo ha conseguido regenerar tejido cardíaco tras el daño sufrido después de un infarto. ¿Cuál fue la clave?***

Lo que hicimos es un amplio cribado con moléculas que parecen funcionar, aunque no hemos podido comprender qué es lo que pasa realmente. Empezamos a probar en cardiomiocitos múltiples tratamientos a ver cuál funcionaba. Disponíamos de distintos tratamientos capaces de promover la proliferación cardiaca y los más prometedores eran los micro ARN. ¡Y funcionaban en ratones y cerdos! **El problema es que nuestra idea no se puede aplicar en pacientes, debido a la vía de administración.** Ahora usamos como vectores partículas virales que contiene el ARN, que es la misma tecnología que se ha empleado para las vacunas para el **Covid de Moderna y Pfizer.** Y seguimos buscando la partícula perfecta para el corazón.

La forma en la que vemos nuestra aproximación es la siguiente: un paciente con un infarto es tratado en el hospital con el catéter para liberar la arteria ocluida (la causa del infarto) y permitir el flujo sanguíneo. Y al mismo tiempo que se hace eso, o poco días después, la idea es inyectar en la arteria coronaria estas partículas lipídicas con el ARN para que promuevan la proliferación de los cardiomiocitos existentes y lograr así la regeneración.

Aunque sabemos que no se obtendrá una regeneración total, ya que esta está en relación con el tamaño de la lesión, si solo funcionara un 30%, 40% o 50%, siempre habría un beneficio clínico.

- ***¿Hablamos entonces de regeneración parcial del corazón?***

No es nuestra idea, ya que la queremos total, pero no es como en el cáncer donde hay que matar a todas las células tumorales, porque si dejas una libre, el cáncer se reproducirá. En el corazón, aunque la terapia no sea totalmente efectiva, el beneficio clínico se produciría.

- ***¿Será entonces posible regenerar el corazón después de un infarto en el futuro?***

Por supuesto; no estamos muy lejos de lograrlo. Además, existe una tremenda necesidad de obtener la regeneración cardiaca. Tal y como yo lo veo es muy sencillo. Sabemos que las células cardiacas,

los cardiomiocitos, pierden su capacidad de proliferar después del nacimiento. Hay datos que nos muestran que una persona con 70 años tiene al menos el 50% de las células cardiacas con capacidad de regenerarse que tenían en el momento de su nacimiento. Es decir, la capacidad de regenerar el corazón a lo largo de la vida es mínima, y clínicamente irrelevante. Ello quiere decir que cuando una persona sufre una enfermedad cardiaca, como un infarto, y una parte del corazón se necrosa o muere, no hay forma de recuperar las células cardiacas perdidas. Y esto ocurre por la incapacidad de las células de regenerarse. Esta situación no es muy diferente de lo que ocurre en otros órganos, como en el cerebro. Nacemos con una cierta cantidad de neuronas, pero la capacidad de proliferar de estas células es inexistente. Y vamos perdiendo neuronas a lo largo de nuestra vida, por lo que no es de extrañar el aumento de enfermedades asociadas a la demencia a medida que la esperanza de vida se incrementa. Y lo mismo ocurre con la vista o la audición; las células de estos órganos no pueden proliferar tampoco.

Nos encontramos con que no tenemos tratamiento para ninguna de estas patologías, demencia o enfermedad cardiovascular, pero tampoco para la diabetes, la vista o pérdida auditiva, porque no sabemos cómo regenerar las células.

Yo les digo a los médicos que les digan a sus pacientes que cuando nacen reciben un regalo en forma de estas células y, cuanto mejor las cuiden, mejor vivirán.

Pero, en mi opinión, **la regeneración cardiaca, parece ser más sencilla que la del cerebro**. En ésta, no solo hay que generar nuevas neuronas, sino que estas fabriquen las mismas conexiones en el cerebro. Y eso es realmente complicado debido a que las neuronas están muy especializadas para hacer determinadas funciones, como controlar el movimiento. Es realmente complejo.

Sin embargo, en el caso del corazón es más sencillo. Y diferente. Las células cardiacas son más simples que las neuronas. Son células mecánicas que pueden integrarse de forma relativamente sencilla con las células residuales del músculo cardiaco para regenerar el corazón. Aquí nos encontramos con el problema que el corazón no tiene células madre que se pueden activar.

- ***¿Cuáles son los abordajes que están actualmente en marcha?***

Existen dos formas de intentar este regeneración. La primera es producir las células en el laboratorio e implantarlas posteriormente al paciente y la otra es convencer a las células cardiacas del corazón a proliferar. Las dos opciones son fronterizas.

Sabemos cómo producir células cardiacas a partir de células madre. Después de un infarto perdemos, al menos, 1.000 millones de células cardiacas. Hay tres estudios clínicos que están generado cerca de estos mil millones de células cardiacas en el laboratorio para implantarlas en el lugar de la lesión cardiaca. El problema con esta aproximación es que las células generadas se encuentran en un fase muy embrionaria y tienen dificultades para comunicarse con las del paciente. No tienen las mismas conexiones.

Ahora se está tratando de madurar estas células para que puedan comunicarse mejor. Pero hemos visto con este tratamiento en los ensayos en laboratorios que en la primeras tres semanas se producen arritmias fatales.

La otra posibilidad es, a partir de estas células madre, en vez de implantarlas directamente en paciente, crear en el laboratorio una especie de tejido cardiaco, con capacidad contráctil, para después implantarlo en el corazón mediante cirugía. Esto se está haciendo en dos laboratorios en Alemania y se está probando en 8 pacientes en Gottinguen. Pero se trata de un procedimiento muy complicado y costoso, además de muy difícil de trasladar a la clínica de forma rutinaria.

La idea más atractiva es convencer a las células cardiacas residuales a regenerarse. Sabemos que algunos animales, como la salamandra o el pez cebra son capaces de regenerar su corazón, o incluso en ratones o cerdos neonatales. Es decir, es posible.

Hay un caso anecdótico de un niño en Viena que sufrió un infarto cardiaco al poco de nacer, algo extremadamente poco frecuente. El niño fue tratado con la tecnología más sofisticada para tratar el trombo, pero el daño en el corazón ya estaba hecho. Sin embargo, fue seguido durante año con pruebas de imagen de resonancia magnética y se vio que, sorprendentemente, tenía un corazón totalmente sano. Se había regenerado totalmente, algo que nunca se había visto antes. (El estudio se publicó en Circulation Research).

Entonces, hay una razón por la que no ocurre en los adultos. En los ratones sabemos que la ventana para que se produzca la regeneración es de dos o tres días. En humanos pensamos que es mayor, probablemente meses.

- ***¿Se sabe qué ocurre para que se produzca esta reprogramación en las células?***

Este es uno de los misterios más fascinantes, aunque tenemos algunas hipótesis. Por ejemplo, sabemos que el nacimiento es uno de los momentos más traumáticos para un organismo vivo. Antes, todo es sencillo en el vientre de la madre. El corazón del recién nacido, fuera de la madre, tiene que empezar a bombear sangre sin la ayuda del corazón de la madre para circular la sangre en el órganos. Además, al contrario que antes del nacimiento, cuando el corazón está muy lejos de los pulmones y recibe sangre con poca cantidad de oxígeno, al nacer el corazón se conecta a los pulmones, con lo que la sangre contiene mucho más oxígeno.

Hay evidencias de que hay cambios hormonales. Probablemente haya una combinación de eventos que dice al corazón que deje de dividirse y que se haga más grande porque tiene que empezar a trabajar. La idea es entender estas señales para revertirlas.

- ***Su grupo, además de en la regeneración tras un infarto, también trabaja en la prevención del daño que produce un infarto, ¿cómo?***

Otra de nuestras aproximaciones es, en vez de regenerar los cardiomiocitos, prevenir el daño. Hemos descubierto tres proteínas que son capaces de detener la muerte de las células cardíacas después de un infarto de miocardio. Creemos que su uso en un paciente que ha sufrido un infarto en las primeras 24 o 48 horas, incluso en la ambulancia, puede evitar la muerte de los cardiomiocitos. **Se trata de inyectar la proteína en la vena para bloquear la muerte de los cardiomiocitos**.

Así, en una situación ideal tendríamos diferentes alternativas: primero el uso de las proteínas para evitar la muerte de las células cardíacas y, posteriormente, tratar de regenerar el corazón con el microARN. Prevenir la muerte y regenerar. Es muy ambicioso.

- ***Usted es médico de formación. ¿Cree que un buen investigador biomédico debe tener vocación de servicio al paciente?***

Para ser honesto tengo que reconocer que cuando decidí estudiar medicina lo hice con la idea de dedicarme a la investigación, aunque en aquellos momentos no tenía mucho idea de lo que era la carrera científica y mi imagen era un poco romántica. De hecho, no he realizado mucho trabajo clínico con pacientes, pero creo que es muy beneficioso para los investigadores tener un lenguaje común con los clínicos. Tener esa base clínica hace mucho más sencillo trasladar la investigación básica al paciente. Por supuesto que queremos saber muchas cosas, mecanismos, genes reguladores, proteínas, pero también queremos desarrollar terapias que beneficien al paciente.

El Dr. Mauro Giacca participó en la CNIC Conference 2022 'Cardiac Regeneration: from Mechanisms to Therapy' organizada por el Dr. Miguel Torres, el Dr. Hesham Sadek, la Dra. Ely Tanaka, la Dra. Nadia Mercader y el Dr. Mauro Giacca.

Source URL:https://www.cnic.es/en/node/183824