Prof. Eldad Tzahor: “Hemos identificado la receta para crear un corazón nuevo”

18/10/2018

Prof. Eldad Tzahor, Director del Laboratorio de Biología Celular y Molecular del Weizmann Institute of Science, en Rehovo (Israel)

El equipo de Eldad Tzahor centra su investigación en estudiar innovadores mecanismos de regeneración y reparación cardíaca después de una lesión, un gran desafío en la investigación biomédica actual. Su laboratorio de Biología Celular y Molecular del Weizmann Institute of Science, en Rehovo (Israel), combina enfoques novedosos para estudiar la regeneración cardíaca en mamíferos, como el papel de la vía de señalización NRG1-ErbB2. Además, investigan el

microambiente cardíaco como un medio para mejorar la capacidad regenerativa del corazón y están manipulando las propiedades biofísicas del microambiente cardíaco (por ejemplo, la rigidez de la matriz) y sus entidades bioquímicas en busca de condiciones que faciliten los mecanismos de reparación cardíaca. Asimismo, han identificado que la proteína **Agrin** puede inducir la regeneración del corazón de mamíferos, por lo que podría tener un gran potencial terapéutico para el tratamiento de la enfermedad cardíaca isquémica. Sus estudios actuales examinan los efectos terapéuticos de Agrin, cuya administración en el corazón lesionado de cerdos provoca una respuesta regenerativa significativa. Estos hallazgos tendrán implicaciones en la mejora de las estrategias actuales para tratar la enfermedad cardíaca en humanos.

- **¿Cuál es el momento actual de la investigación en la regeneración cardíaca?**

Se está produciendo un cambio importante. Hace años apenas podíamos pensar que fuera posible regenerar el corazón tras una lesión; regenerar los cardiomiocitos era algo inimaginable, especialmente después de un infarto de miocardio. Pero el trabajo de mi laboratorio y el de otros ha demostrado que realmente no es así; sí se puede revertir esta situación fatal.

¿Cómo? Sabemos que se pueden renovar las células cardiacas y éstas, a su vez, regenerar el corazón. Actualmente se trabaja en dos vías posibles para regenerar el corazón. La primera se basa en el uso de las células madre como terapia. El corazón no tiene la capacidad de auto-regenerarse, pero sí es posible cultivar células madre en el laboratorio, promover que se diferencien a células madre cardiacas y transfundirlas al corazón para que se integren con los cardiomiocitos existentes y que ‘rellenen’ la lesión cardiaca y regenerar así el tejido y revertir el daño.

Pero la terapia con células madre para la regeneración cardíaca sigue siendo bastante controvertida. Muchos investigadores mantienen que es una alternativa real, pero, en mi opinión, creo que es preciso buscar otras soluciones. La razón de que esta terapia no funcione como se esperaba radica en que las células, las trasplantadas y las del paciente, no ‘hablan’ el mismo lenguaje. Además, el microambiente en el que son trasplantadas, es decir, el corazón dañado, es un entorno muy tóxico para las células, lo que dificulta su integración, y muchas de ellas terminan muriendo. Solo sobreviven algunas, por lo que la función cardiaca apenas mejora.

- **Entonces, ¿cuál sería una aproximación más eficaz?**

Mi idea se dirige más hacia el campo de la embriogénesis y la biología del desarrollo, áreas en las que también trabajan Miguel Torres y Nadia Mercader, del CNIC, que investigan la formación del corazón durante la fase embrionaria. Y también nos basamos en la propia evolución. Si tomamos el ejemplo del pez cebra, hemos visto que son capaces de renovar su corazón tras un daño cardiaco al cabo de dos meses. Algunos anfibios, como la salamandra, también conservan esta capacidad, pero el ser humano, no sabemos por qué, la ha perdido. ¿O no? En las fases embrionarias, y en los neonatos, sí que se mantiene la capacidad de regenerar el corazón. La línea de investigación que estamos desarrollando en mi laboratorio se dirige a identificar estas vías de señalización en el corazón de los mamíferos jóvenes y cómo podemos hacer que se activen en las fases adultas para que reactiven la regeneración de los cardiomiocitos y los mecanismos de reparación. Es decir, enseñar al corazón adulto a repararse por sí mismo. De alguna manera, que tenga la misma capacidad que cuando era joven.

- **¿Cómo están investigando esto?**

Mi laboratorio ha identificado dos nuevos modelos de regeneración cardiaca, uno de los cuales ya ha permitido el diseño de un tratamiento que esperarnos que en dos años esté en ensayos clínicos en humanos. De hecho, estamos finalizando los ensayos en animales y los resultados son muy esperanzadores. Esencialmente, hemos comprendido que es posible reactivar las señales de reparación del corazón, algo impensable hace 10 años.

- **¿Cuáles son esas dos líneas de investigación a las que se refiere?**

Una de ellas está relacionada con las proteínas de la matriz extracelular, un componente que actúa como pegamento celular. Hemos analizado estas partículas en ratones recién nacidos y las hemos comparado con las que hay en los animales de 1 semana de vida, que son incapaces de regenerar su corazón. Y así hemos identificado la proteína Agrin, que se sabía relacionada con las conexiones neuromusculares -pero no en el corazón-, que está presente en los ratones recién nacidos, pero cuya expresión disminuye en los ratones de 1 semana de edad. Y cuando inyectamos Agrin en los ratones con una semana de edad a los que habíamos inducido una lesión cardiaca, vimos que éstos eran capaces de regenerar su corazón. Ahora estamos haciendo estudios en cerdos. Una simple inyección de Agrin logra regenerar las funciones del corazón, reducir las cicatrices, etc. Estamos deseado pasar a la fase clínica en humanos.

Nos encontramos en un nuevo escenario en la insuficiencia cardiaca

- **¿Y la segunda línea?**

El segundo modelo es incluso más interesante, aunque tengo más dudas en cuanto su traslado a la práctica clínica. La idea es, de alguna manera, analizar qué ha ocurrido para que los cardiomiocitos pierdan la capacidad de regenerarse. Y estamos viendo que los cardiomiocitos de los ratones de solo una semana de edad han perdido el receptor ERBB2, implicado en el crecimiento del corazón. Estas moléculas trasmiten una señal a las células, pero que tiene el inconveniente que están asociadas con desarrollo de tumores. **Nosotros hemos demostrado que podemos activar ERBB2 genéticamente únicamente en los cardiomicotos**. El problema es que debido a esta activación, el corazón produce demasiadas células y puede ’romperse’ provocando la muerte de los ratones. Pero cuando activamos ERBB2 solo durante dos semanas en ratones con lesiones cardiacas, hemos visto que el corazón se regenera. ¡Algo mágico! Se produce una regeneración completa del corazón. Ahora estamos con un modelo de insuficiencia crónica y hemos comprobado que la activación de este receptor en los cardiomiocitos, solo durante dos semanas, lograba un corazón nuevo. ¡Hace un año nunca lo hubiéramos creído! Estamos muy esperanzados con este modelo porque creemos que hemos identificado la receta para crear un corazón nuevo. Esperamos poder activar estas moléculas en humanos.

- **¿Y cómo se resuelve el riesgo de promover el cáncer?**

Tenemos que ser muy cautos en este tema. Estamos hablando de manipular genéticamente a todos los cardiomicitos. Hay que definir el periodo durante el cual deben activarse los receptores ERBB2. Aunque voy a decir algo que puede sonar políticamente incorrecto. Al igual que en algunos casos de cáncer sin opciones terapéuticas se consideran terapias con mucho riesgo, lo mismo puede ocurrir con el empleo de esta terapia en pacientes con cardiopatías en los que no hay otra solución. A lo mejor sería un riesgo que se podría correr. Activar el receptor durante una semana, 10 días o lo que sea preciso, para regenerar el corazón. Y eso sí, solo en pacientes muy definidos que solo resolverían su problema con un trasplante porque, de lo contrario, fallecerían.

- **¿Sus investigaciones pueden conducir a un nuevo escenario en la regeneración cardiaca?**

Nos encontramos en un nuevo escenario, pero especialmente en la insuficiencia cardiaca. Hace un año nadie podía pensar en ello, pero aquí estamos. En ratones hemos podido revertir completamente la insuficiencia cardiaca y estamos iniciando los ensayos en cerdos. Desde luego que es una nueva era en la regeneración cardiaca.

- **¿Está colaborando con el CNIC en este campo?**

Estamos creando una red con Miguel [Torres] y Nadia [Mercader] e investigadores en Italia y Reino

Unido para profundizar en los mecanismos de regeneración endógenos. Es decir, enseñar al corazón a regenerarse a través de la reactivación de estos mecanismos. Soy realmente optimista con esta línea de trabajo de colaboración en red. Compartir experiencia y conocimiento es la mejor forma de avanzar.

- **¿Cómo de importante es la mentorización en la carrera de un investigador?**

Es muy relevante, desde luego. Los jóvenes son el futuro de la investigación por lo que hay que ayudarles en muchos aspectos. Cuando eres un joven investigador tienes muchos contratiempos y, a veces, resulta muy frustrante y te sientes muy solo. La competencia es muy fuerte y puede desanimarte. Mi trabajo es ayudarles y guiarles en sus trabajos. Es muy importante que se sientan respaldados. ¡Claro que está en mi lista de prioridades!

El Profesor Eldad Tzahor impartió el Seminario “Novel strategies for cardiac regeneration in mammals”, en el CNIC invitado por el Dr. Miguel Torres.

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/prof-eldad-tzahor-hemos-identificado-receta-para-crear-un-corazon-nuevo