Circulation Research: Identificada una proteína esencial para la contracción adecuada del corazón y su supervivencia

04/07/2019

El estudio que se publica en Circulation Research *demuestra que la pérdida en el corazón de SRSF3 conduce a una reducción crítica de los genes relacionados con la contracción*

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), liderados por el Dr. Enrique Lara Pezzi, han identificado una proteína como un factor esencial para la contracción adecuada del corazón y su supervivencia. En un estudio que se publica en *Circulation Research*, los científicos han visto que la pérdida en el corazón de esta proteína de unión a ARN, denominada SRSF3, conduce a una reducción crítica de los genes relacionados con la contracción. Además, el conocimiento del mecanismo de acción de SRSF3 en el corazón puede allanar el camino para diseñar nuevos enfoques terapéuticos para tratar enfermedades del corazón.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en todo el mundo. Solo en 2015 causó 17,7 millones de muertes y, de estos, 6,7 millones fueron provocadas por un **infarto de miocardio.** Desafortunadamente, el conocimiento sobre los mecanismos moleculares que regulan la progresión del infarto a la insuficiencia cardíaca es incompleto, lo que dificulta el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos. Y, a pesar de que en los últimos años el desarrollo de tecnologías de secuenciación masiva de ARN mensajero (ARNm) ha permitido la identificación de patrones de expresión génica asociados con el desarrollo de la insuficiencia cardíaca, sigue siendo limitada la comprensión que existe de la regulación postranscripcional –un tipo de regulación genética- y, más específicamente, el papel de las proteínas de unión a ARN (RBPs, por sus siglas en inglés, RNA-binding proteins) en la progresión del infarto y en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca.

Las proteínas de unión a ARN, explican los investigadores, desempeñan importantes tareas en la célula. “En este trabajo hemos explorado el papel de la proteína SRSF3 en el corazón, algo hasta ahora desconocido”, señala el Dr. Lara Pezzi.

La doctora Paula Ortiz Sánchez, primera autora del estudio, y el resto de investigadores del grupo del Dr. Lara Pezzi encontraron que SRSF3 se expresa a altos niveles en los cardiomiocitos durante el desarrollo embrionario, en los que regula la división celular. “La ausencia de SRSF3 en estas células causa la muerte del embrión”, afirma el Dr. Lara Pezzi. En el corazón adulto, sin embargo, “los cardiomiocitos apenas se dividen y la expresión de SRSF3 es más baja, sobre todo después de un infarto de miocardio, por lo que el papel de SRSF3 necesariamente tenía que ser distinto en ese contexto”.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en todo el mundo. Solo en 2015 causó 17,7 millones de muertes y, de estos, 6,7 millones fueron provocadas por un infarto de miocardio

Los autores desarrollaron un modelo de ratón modificado genéticamente que permitió eliminar la expresión de SRSF3 específicamente en los cardiomiocitos y, además, elegir cuándo hacerlo. Observaron que la ausencia de SRSF3 en cardiomiocitos adultos tiene un efecto dramático sobre la contracción del corazón, que se ve seriamente comprometida.

Para indagar en el mecanismo de acción de SRSF3 responsable de este efecto, estudiaron el patrón global de expresión y de procesamiento (splicing) alternativo de todos los ARNm que se expresan en los corazones de los ratones carentes de SRSF3 y los compararon con los de ratones control. “Encontramos una disminución en la expresión de ARNm que codifican para proteínas del sarcómero, la estructura de los cardiomiocitos responsable de la contracción del corazón –explica el Dr. Lara Pezzi-. Esta disminución se debía a la degradación de los ARNm en ausencia de SRSF3, debido a la pérdida de una modificación química conocida como *cap* (caperuza) en el extremo 5’ del ARNm que sirve, entre otras cosas, para prevenir su degradación”.

El conocimiento del mecanismo de acción de SRSF3 puede allanar el camino para diseñar nuevos enfoques terapéuticos para tratar enfermedades del corazón

Profundizando en el mecanismo, los investigadores observaron que SRSF3 controla el procesamiento alternativo de mTOR, uno de los principales reguladores del metabolismo celular. “En ausencia de

SRSF3, se produce una versión mucho más corta y no funcional de mTOR que causa una serie de cambios químicos en proteínas reguladas por mTOR que desembocan en la pérdida del *cap* por parte de los ARNm sarcoméricos y, consecuentemente, en su degradación, lo que a su vez provoca los graves defectos de contracción observados en los ratones carentes de SRSF3", señala el investigador del CNIC.

Los investigadores concluyen que la identificación de esta modificación química como un mecanismo de insuficiencia cardíaca sistólica puede abrir nuevas vías para el desarrollo de herramientas terapéuticas que se necesitan, con urgencia, en esta enfermedad.

- Ortiz-Sanchez, P., Villalba-Orero, M., Lopez-Olaneta, M. M., Larrasa-Alonso, J., Sanchez-Cabo, F., Marti-Gomez, C., . . . Lara-Pezzi, E. (2019). Loss of SRSF3 in Cardiomyocytes Leads to Decapping of Contraction Related mRNAs and Severe Systolic Dysfunction. Circulation Research. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.314515

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/circulation-research-identificada-proteina-esencial-para-contraccion-adecuada-corazon-su