eLife: Desvelan las funciones opuestas de las proteínas p38 en la hipertrofia cardiaca

09/08/2022

Publicado en la revista eLife*, muestra que la inhibición de p38γ/δ podría ser una estrategia terapéutica para tratar patologías como miocardiopatía hipertrófica, que permanece inexplorada debido*

Una investigación realizada en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y dirigida por la Dra. Guadalupe Sabio identifica un papel clave para la vía MKK3/6-p38γ/δ en el desarrollo de hipertrofia cardiaca. La información publicada en la revista *eLife* sugiere que la inhibición de p38γ/δ podría ser una estrategia terapéutica útil para tratar patologías como la miocardiopatía hipertrófica, pero permanece inexplorada debido a la falta de inhibidores específicos para estas proteínas. Por otro lado, **tiene implicaciones importantes para el uso clínico a largo plazo de los inhibidores existentes de p38α ya que pueden ser perjudiciales para el corazón**.

Nuestro corazón late alrededor de cien mil veces cada día para bombear sangre a todo el cuerpo continuamente, suministrando el oxígeno y los nutrientes que los órganos necesitan para funcionar. Su función es mantener satisfechas las demandas de sangre durante situaciones normales, pero también durante situaciones de estrés. Para conseguirlo, el corazón tiene la capacidad de aumentar su tamaño, un proceso conocido como hipertrofia. La hipertrofia cardíaca puede producirse en circunstancias normales, como el crecimiento normal durante el desarrollo tras el nacimiento o la hipertrofia cardiaca inducida por el ejercicio físico, asegura **Rafael Romero**, autor principal de este estudio. En otros casos, también puede ser causada por enfermedades como la hipertensión o algunas enfermedades genéticas.

Dentro del cardiomiocito (la célula contráctil que forma el corazón), existen numerosas moléculas que se activan para promover la hipertrofia cardíaca. “Una de ellas es la vía p38, que es activada por estímulos inductores de estrés”, explica Romero. Las proteínas p38 controlan un amplio espectro de procesos y su desregulación se ha relacionado con numerosas enfermedades, convirtiéndolas en una prometedora diana farmacológica para uso terapéutico. Sin embargo, solo se han conseguido inhibidores específicos de la p38α y, como reconoce Sabio, “los resultados de los ensayos clínicos con humanos hasta ahora han sido decepcionantes. Como alternativa a la inhibición de la p38α, otras proteínas de la ruta como las p38γ y p38δ o la MKK6 constituyen dianas farmacológicas potenciales interesantes”.

Con esto en mente, el grupo del CNIC coordinado por la Dra. Sabio decidió evaluar si la inhibición de MKK6 podría ser segura y si había efectos negativos a largo plazo. Utilizando ratones mutantes carentes de MKK6, han mostrado que la deficiencia de esta proteína reducía la esperanza de vida de estos ratones: estos ratones cuando son jóvenes desarrollaron hipertrofia cardíaca y con la edad progresa a disfunción cardíaca. Usando diferentes modelos de ratón, demostraron que cuando MKK6 está ausente la activación de p38α, uno de los miembros de la familia p38, se reduce significativamente.

Sin embargo, la inactivación de p38α promueve una activación inesperada de otra rama de la vía, las proteínas MKK3, p38γ y p38δ. Esto resultó en la activación de otra de las rutas clave en el desarrollo de la hipertrofia cardiaca, la ruta de mTOR.

Las proteínas p38 controlan una amplia gama de procesos y su desregulación se ha relacionado con numerosas enfermedades, lo que las convierte en una prometedora diana farmacológica para uso terapéutico

En conclusión, comenta Sabio “hemos identificado un papel clave para la vía MKK3/6-p38γ/δ en el desarrollo de hipertrofia cardíaca. **Esto tiene implicaciones importantes para el uso clínico de inhibidores de p38α en tratamientos crónicos, ya que pueden provocar cardiotoxicidad a largo plazo**”. Sin embargo, “abre la puerta a que se profundice en la búsqueda de inhibidores específicos de p38g y p38δ, con potencial uso para tratar enfermedades cardiacas”.

Este trabajo ha sido financiado por: MINECO-FEDER, American Heart Association; EFSD/Lilly European Diabetes Research; Fundación AECC y Comunidad de Madrid IMMUNOTHERCAN-CM; Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre; Fundación “la Caixa"; Fundación La Marató TV3: Programa FP7 Marie Curie; premio EFSD Rising Star y JDC-2018-Incorporación (MIN/JDC1802).

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/elife-desvelan-funciones-opuestas-proteinas-p38-hipertrofia-cardiaca