Basic Research in Cardiology: Identifican una nueva diana terapéutica capaz de prevenir la insuficiencia cardiaca asociada a estenosis aórtica

29/11/2022

Un estudio experimental, liderado por investigadores del CNIC, demuestra que la sobre-expresión de este receptor de adrenalina en las células cardiacas mejora la función mitocondrial del corazón

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) han identificado una nueva diana terapéutica capaz de prevenir la insuficiencia cardiaca asociada a estenosis aórtica. En concreto, el equipo liderado por el Dr. Borja Ibáñez, Director del Departamento de Investigación Clínica del CNIC, cardiólogo en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y miembro del CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CiberCV), ha visto que la sobreexpresión de una molécula, un receptor para la adrenalina poco conocido perteneciente al sistema beta adrenérgico -**beta3adrenergico**- en las células musculares cardiacas -cardiomiocitos- era capaz de prevenir e incluso revertir la insuficiencia cardiaca en un modelo de estenosis aórtica, una situación para la que actualmente hay escasez de terapias.

En el trabajo que se publica en la revista *Basic Research in Cardiology*, los investigadores del CNIC han empleado un abordaje muy novedoso basado en el incremento de la expresión de este receptor en el corazón mediante terapia génica para potenciar aun más su efecto beneficioso. "**La terapia génica en patologías cardiacas tiene un potencial clínico enorme. El siguiente paso será realizar un estudio en modelos animales más cercanos al humano, como el cerdo, y empezar a diseñar un ensayo clínico piloto para trasladar estos prometedores resultados**

a los pacientes", subraya el Dr. Valentín Fuster, Director General del CNIC y coautor de este trabajo.

La estenosis aórtica es un estrechamiento progresivo de la válvula aórtica, una "**compuerta**" a través de la cual pasa la sangre desde el corazón al resto del cuerpo. La obstrucción progresiva de dicha válvula provoca que la sangre no llegue bien a los órganos y que la presión dentro el corazón aumente de forma importante, ya que precisa una fuerza mayor para expulsar la sangre en cada latido, lo que genera un estrés y un deterioro del músculo cardíaco. Actualmente, el tratamiento consiste en recambiar la válvula por una prótesis, y esto se lleva a cabo por abordajes cada vez menos invasivos.

Sin embargo, explica el Dr. Ibáñez, pese a sustituir la válvula y restablecer el correcto funcionamiento de apertura y cierre de esta "compuerta", en muchas ocasiones el músculo cardiaco, sometido a estrés durante mucho tiempo, no se recupera. Desafortunadamente, actualmente hay escasez de terapias que mejoren el músculo cardiaco y, por tanto, alivien de insuficiencia cardiaca en estos casos de estenosis aórtica de larga duración.

Receptor beta3adrenergico

En el estudio coordinado por el equipo del Dr. Ibáñez, y en el que han intervenido distintos grupos nacionales e internacionales (EEUU e Italia), se explotan las propiedades beneficiosas de la estimulación del receptor beta3adrenergico, un receptor presente en abundancia en tejido graso y vejiga urinaria, pero poco en el corazón. Estudios previos han mostrado que la estimulación de este receptor, pese a estar expresado tenuemente en el corazón, podía tener un efecto beneficioso en las patologías cardiacas.

Los investigadores utilizaron modelos celulares de cardiomiocitos de rata en cultivo y observaron que su sobreexpresión era capaz de inhibir la hipertrofia de estas células cuando eran sometidas a un estímulo hormonal.

En colaboración con el grupo Señalización Intercelular durante el Desarrollo y la Enfermedad Cardiovascular del CNIC que lidera el Dr. Jose Luis de la Pompa, se generó un ratón transgénico que sobreexpresaba dicho receptor en los cardiomiocitos. "Cuando se sometió al ratón -explica el Dr. Andrés Pun, primer firmante del trabajo- a una estenosis aórtica supravalvular, desarrolló menos hipertrofia y menos fibrosis cardiaca que los ratones que no sobreexpresaban el receptor. Además, no desarrollaba insuficiencia cardiaca y sus corazones eran metabólicamente más eficientes ya que consumían menos glucosa".

Estos resultados guiaron a los científicos al estudio de las mitocondrias (las centrales de producción de energía de las células). "**Debido al alto consumo energético del corazón, un daño en sus mitocondrias resulta fatal para este órgano, algo que es frecuente en insuficiencia cardiaca**", señala el Dr. Pun.

En corazones sanos, las mitocondrias utilizan como combustible principal los ácidos grasos, ya que les permite generar grandes cantidades de energía de manera muy eficiente. Sin embargo, revela el Dr. Pun, "en la insuficiencia cardiaca es frecuente observar que las mitocondrias utilicen más la glucosa, una fuente menos eficiente para la producción energética, contribuyendo a la progresión de esta patología".

Además, en la insuficiencia cardiaca se observa que las mitocondrias no son capaces de fusionarse de manera eficiente y son por lo tanto más pequeñas y están más dañadas. De hecho, cuando los investigadores analizaron las mitocondrias observaron que los animales transgénicos tenían mitocondrias mucho más grandes y sanas.

Debido a que este modelo de animales transgénicos no tiene aplicación directa en los pacientes, los investigadores utilizaron terapia génica que consiste en inyectar virus inocuos en el organismo capaces de llegar al corazón y producir receptores de manera eficaz y segura.

Así, en colaboración con la Unidad de Vectores Virales del CNIC, diseñaron un virus inocuo capaz de

entrar de manera específica en los cardiomiocitos y generar una sobreexpresión del receptor beta3adrenérgico en los corazones de ratones no transgénicos adultos. Los investigadores vieron que, en los animales sometidos a una estenosis aórtica, los resultados eran tan beneficiosos como los observados en los animales transgénicos que nacían con el receptor ya sobreexpresado.

Por último, inocularon el virus en animales no transgénicos con estenosis aórtica de larga duración que ya presentaban signos de insuficiencia cardiaca y comprobaron que la sobreexpression del receptor gracias a la terapia génica permitía una recuperación de la función cardiaca, una reducción de la hipertrofia, así como una restauración del tamaño de las mitocondrias y de los niveles de proteínas reguladoras de la fusión mitocondrial en el corazón y un aumento de la supervivencia de los animales.

El estudio ha recibido ayudas del Ministerio de Ciencia e Innovación de España (MICINN); Comisión Europea; ERA-CVD Joint Translational Call 2016; Fondo Regional Europeo de Fomento (FEDER); Fundación BBVA; CIBER CV, y TERCEL.

- *Pun-García, A.; Clemente Moragón, A.; Villena Gutierrez, R.; Gómez, M.; Sanz Rosa, D.; Díaz Guerra, A.; Prados, B.; Medina, J.P.; Montó, F.; Ivorra, M.D.; Márquez López, C.; Cannavo, A.; Bernal, J.A.; Koch, W.J.; Fuster, V.; De La Pompa, J.L.; Oliver, E.; Ibanez, B. Beta-3 adrenergic receptor overexpression reverses aortic stenosis-induced heart failure and restores balanced mitochondrial dynamics. Basic Research in Cardiology (2022) Nov; 117:62. doi: 10.1007/s00395-022-00966-z*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/basic-research-cardiology-identifican-nueva-diana-terapeutica-capaz-prevenir-insuficiencia