Paul Rilay: "Soy muy optimista sobre el futuro"

03/02/2024

Profesor de Medicina Regenerativa de la British Heart Foundation en la Universidad de Oxford

Paul Riley es Profesor de Medicina Regenerativa de la British Heart Foundation en la Universidad de Oxford. Además, es Director del Centro BHF Oxbridge de Medicina Regenerativa. Ha sido Profesor de Cardiología Molecular en el UCL-Institute of Child Health en Londres, donde fue investigador principal en la Unidad de Medicina Molecular durante 12 años. Obtuvo su doctorado en University College of London y completó becas postdoctorales en Toronto y Oxford. En 2008, el Profesor Riley recibió el Premio al Logro Sobresaliente de la Sociedad Europea de Cardiología, en reconocimiento al descubrimiento de que las células epicárdicas activadas pueden regenerar el corazón mamífero adulto, y en 2014 fue elegido miembro de la Academia de Ciencias Médicas del Reino Unido. Sus intereses de investigación abarcan múltiples aspectos del desarrollo cardiovascular y los mecanismos implicados en restauración del potencial embrionario en el corazón adulto lesionado/enfermo para promover una reparación y regeneración óptimas.

- **Su trabajo se centra en la medicina regenerativa, especialmente en el corazón. ¿Podría resumir el estado actual de sus investigaciones?**

Existen actualmente una combinación de enfoques en medicina regenerativa para el corazón. Uno de ellos es el trasplante de células o la ingeniería de tejidos para reparar la lesión mediante la introducción de nuevos tipos celulares. Sin embargo, este enfoque ha tenido poco éxito debido a que muchas células trasplantadas no sobreviven o no se integran correctamente. Por otro lado, mantener los parches vivos y vascularizados también es un desafío.

Otro enfoque consiste en estimular tipos celulares endógenos diseñados en responder ante una lesión para promover el crecimiento del músculo cardíaco a partir del músculo existente que sobrevive a la lesión o fomentar el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos para respaldar nuevo músculo.

Esto también incluye modular la respuesta inflamatoria y la fibrosis. Estos procesos pueden ser potencialmente impulsados mediante la activación de células utilizando moléculas o terapéuticas de ácidos nucleicos, como el ARN modificado (similar a la vacuna COVID).

- **Muchos órganos no pueden repararse a sí mismos.**

Si tienes un ataque al corazón y pierdes una porción significativa de tu músculo cardíaco y vasculatura, tienes riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, que es una enfermedad debilitante que afecta a 65 millones de personas en todo el mundo. La insuficiencia cardíaca tiene un pronóstico terrible, reduce significativamente la calidad de vida y es, en última instancia, fatal. La medicina regenerativa tiene como objetivo prevenir esto restaurando nuevas células y tejidos en el corazón y abordando la insuficiencia cardíaca en sí misma mediante la reversión de la fibrosis o la promoción de nuevos vasos sanguíneos. Esto es crucial porque la insuficiencia cardíaca es un problema común a nivel mundial, no solo en el mundo occidental sino cada vez más en países de ingresos bajos y medios.

- **¿Cuáles son los principales desafíos en este campo?**

Los desafíos incluyen lograr el equilibrio adecuado; por ejemplo, al estimular el crecimiento del músculo cardíaco, es crucial asegurar suficiente vascularización para soportar ese músculo. Al reducir la fibrosis, debe haber músculo cardíaco para reemplazar el tejido cicatricial, que se forma porque el músculo cardíaco no puede renovarse a sí mismo. Otro gran desafío es la entrega terapéutica específica al corazón. Se están explorando métodos como inyecciones invasivas en el músculo cardíaco o vasos sanguíneos, pero sería ideal un fármaco oral menos invasivo que se dirija al corazón. La seguridad también es una preocupación. Estos medicamentos deben ser seguros, controlables y específicos para los tipos celulares del corazón. Por ejemplo, estudios en animales grandes han demostrado que estimular demasiado el crecimiento del músculo cardíaco puede causar arritmias y ser fatal. Por lo tanto, necesitamos terapias que se puedan encender y apagar y que sean seguras y efectivas.

Existen actualmente una combinación de enfoques en medicina regenerativa para el corazón. Uno de ellos es el trasplante de células o la ingeniería de tejidos para reparar la lesión mediante la introducción de nuevos tipos celulares. Sin embargo, este enfoque ha tenido poco éxito debido a que muchas células trasplantadas no sobreviven o no se integran correctamente

- **¿Cómo de seguras son estas terapias?**

Estudios en animales sugieren que pueden ser seguras si se regulan adecuadamente y se logra el nivel correcto de regeneración celular. Sin embargo, el trasplante de células madre es más difícil de controlar porque muchas células trasplantadas no sobreviven en el entorno inflamatorio y fibroso de un corazón lesionado. A menudo, los pacientes necesitan medicamentos inmunosupresores, que pueden ser tóxicos. Además, no entendemos completamente qué impulsa a estas células a lograr resultados clínicamente beneficiosos; a menudo mueren poco después del trasplante. Por lo tanto, usar fármacos que se puedan encender y apagar para dirigirse a los tipos celulares residentes es un enfoque más prometedor. El corazón también es uno de los órganos menos propensos a los tumores, lo que lo convierte en un objetivo relativamente seguro para tales terapias.

- **¿Existen modelos animales que puedan regenerar sus corazones? ¿Qué podemos aprender de estos modelos?**

Sí, hay varios modelos. Por ejemplo, los peces cebra adultos pueden regenerar completamente sus corazones después de perder una porción o lesionar el tejido en aproximadamente 30 días. Otro modelo es el ratón neonatal, que puede reparar completamente su corazón si se lesiona al día siguiente de su nacimiento, pero no siete días después. Estudiar estos modelos nos ayuda a comprender los mecanismos que subyacen a la regeneración cardíaca. También se ha observado que los bebés humanos regeneran sus corazones después de un ataque al corazón en el útero, mostrando recuperación funcional después del nacimiento. Estos modelos son cruciales para entender cómo impulsar el crecimiento de nuevo músculo cardíaco y vasos sanguíneos.

Además, hay varios casos documentados de bebés que han logrado regenerar su corazón tras sufrir un ataque cardíaco, aunque son raros. Los bebés que sufren un ataque al corazón en el útero y luego nacen y son tratados exitosamente han mostrado regeneración completa y recuperación funcional. Estos casos, aunque pocos, demuestran que los bebés humanos pueden regenerar sus corazones, y estudiarlos puede proporcionar información valiosa.

- **Esto muestra que podemos renovar nuestros corazones cuando somos muy jóvenes pero perdemos esta capacidad. ¿Sabemos por qué?**

Gracias al estudio del modelo de ratón neonatal sabemos que entre el primer día y el séptimo después del nacimiento, las células musculares del corazón maduran, se hacen más grandes y tienen más de un núcleo, lo que las hace menos capaces de dividirse y formar nuevo músculo. Los cambios de señalización y la maduración del sistema inmunológico durante este período mejoran la función cardíaca pero reducen la capacidad regenerativa. El corazón, diseñado para latir miles de millones de veces en la vida, evoluciona para tener una renovación celular mínima para así mantener una función precisa. En el desarrollo temprano, hay más oportunidades para la formación de nuevas células. Comprender estas señales y objetivos clave puede ayudarnos potencialmente a restaurar esta capacidad en adultos con lesiones cardíacas.

- **Dada su experiencia, ¿cree que lograremos el objetivo de la regeneración cardíaca en los próximos 10-20 años?**

Sí. Ya hay estudios que se han realizado en modelos preclínicos en animales grandes que sugieren que es posible impulsar la regeneración del corazón en diferentes aspectos. Lo que se necesita es un centro de investigación colaborativo centrado en la proliferación del músculo cardíaco, los nuevos

vasos sanguíneos, el sistema inmunológico y la fibrosis. Este centro debería trabajar con socios industriales para desarrollar vectores y terapias de ácidos nucleicos controlables y dirigidas. Dicho centro podría lograr un nuevo tratamiento terapéutico en 7-10 años y llevarlo a ensayos clínicos. Estoy muy optimista sobre el futuro.

- **¿Tiene colaboraciones con grupos del CNIC?**

Sí, tengo colaboraciones con **Enrique Lara** en un programa Marie Curie de la UE, estudiando el modelo de ratón neonatal. También estoy familiarizado con el trabajo realizado por **Miguel Torres y José Luis de la Pomp**a, que es muy prominente en el desarrollo y regeneración cardiovascular

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/paul-rilay-soy-muy-optimista-sobre-futuro