# JACC: Identifican una variante de un enzima que reduce la hipertrofia cardiaca y mejora la función del corazón

06/02/2018

*La variante de la calcineurina CnAβ1 redirecciona la ruta metabólica de la glucosa para producir más compuestos antioxidantes, reducir la hipertrofia cardiaca y mejorar la función del corazón*

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) han identificado una variante del enzima calcineurina, llamada CnAβ1, que reduce la hipertrofia cardiaca y mejora la función del corazón. Los resultados del estudio, que se publica en *Journal of the American College of Cardiology* (JACC), ponen de relevancia por primera vez el efecto beneficioso que tiene esta ruta metabólica en el corazón hipertrofico, algo que podría abrir nuevas posibilidades

para el desarrollo de tratamientos basados en estos hallazgos. Además, demuestran cómo versiones alternativas de una misma proteína, producidas a partir de un mismo gen, pueden tener efectos opuestos sobre un proceso biológico o patológico.

El estudio ha sido llevado a cabo por el grupo del Dr. Enrique Lara en el CNIC, y por Laura Padrón, María Villalba y Jesús Gómez Salinero como co-primeros autores, en colaboración con los grupos de los Dres. Jose Antonio Enríquez y Jesús Vázquez, en el CNIC, y el del Dr. Pablo García-Pavía, del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda.

La estenosis aortica, explican los investigadores, produce un estrechamiento en la vía de salida de la sangre del ventrículo izquierdo en el corazón, causando un aumento de presión dentro del ventrículo. “Para poder compensar esta sobrecarga de presión y ser capaz de bombear sangre de forma eficaz a través de un conducto más estrecho, el corazón aumenta el grosor de la pared del ventrículo”, señala el Dr. Enrique Lara. Y aunque esta hipertrofia cardiaca es inicialmente eficaz, con el tiempo se va descompensando. Se sabe que la demanda sostenida de energía provoca una oxidación excesiva de las proteínas de la mitocondria y una reducción en la producción de ATP -el “combustible” que usan las células del corazón para contraerse-. De esta forma, aseguran los autores de la investigación, “el ventrículo izquierdo se dilata progresivamente y el corazón pierde capacidad de contracción”.

Los investigadores del CNIC describen por primera vez en JACC el efecto beneficioso que tiene esta ruta metabólica en el corazón, algo que podría abrir nuevas posibilidades de desarrollo de tratamientos basados en estos hallazgos

La hipertrofia patológica del corazón está mediada en gran medida por un enzima llamada calcineurina, que induce la activación de un programa cuya función es producir mayor masa muscular en el corazón. Sin embargo, en este trabajo se ha identificado una variante alternativa de la calcineurina que, curiosamente, tiene el efecto opuesto.

En concreto, los investigadores han visto que la sobrexpresión de dicha variante de la calcineurina en el corazón del ratón previene la hipertrofia cardiaca y la fibrosis y mejora la contracción. Por el contrario, un ratón “knockout” incapaz de producir CnAβ1, desarrolla hipertrofia cardiaca y una pérdida de capacidad contráctil.

**Mecanismo responsable**

Para identificar el mecanismo molecular responsable de este efecto, los investigadores estudiaron la expresión de ARN mensajeros, proteínas y metabolitos en los corazones de estos ratones. Así, encontraron que CnAβ1 promueve la activación de una ruta metabólica que preserva la capacidad de la mitocondria de producir ATP. Esta ruta metabólica, que se encuentra activa en algunos tumores, explican los autores del trabajo, “utiliza glucosa para producir serina -en vez de piruvato y lactato-, que a su vez alimenta el metabolismo del tetrahidrofolato y de la metionina para producir diversos metabolitos antioxidantes como el glutatión. La inhibición de la producción de serina a partir de glucosa o de la síntesis de glutatión bloquea el efecto beneficioso de CnAβ1”.

*Padron-Barthe, L., Villalba-Orero, M., Gomez-Salinero, J., Acin-Perez, R., Cogliati, S., Lopez-Olaneta, M., . . . Lara-Pezzi, E. (2018). Activation of Serine One-Carbon Metabolism by Calcineurin Aβ1 Reduces Myocardial Hypertrophy and Improves Ventricular Function. Journal of the American College of Cardiology, 71(6), 654-667. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.067*

**URL de origen:**https://www.cnic.es/es/noticias/jacc-identifican-variante-un-enzima-que-reduce-hipertrofia-cardiaca-mejora-funcion-corazon