

13 DE DICIEMBRE DE 2002

El pez cebra podría indicar cómo reparar un corazón partido

Unos investigadores han encontrado que el secreto para reparar un corazón partido por lo menos, a nivel molecular está dentro del corazón de dos cámaras de un pez que se encuentra comúnmente en las peceras hogareñas. Los científicos demostraron que el pez cebra puede regenerar su corazón después de una lesión, y sus estudios sugieren que la comprensión de la regeneración cardíaca en este pez podría llevar al desarrollo de estrategias específicas para reparar los corazones humanos dañados.

Muchos estudios han documentado que distintos invertebrados pueden regenerar órganos vitales. Pero la mayoría de los vertebrados y todos los mamíferos desarrollan cicatrices en respuesta a una lesión cardíaca, con una regeneración mínima del músculo cardíaco. En un artículo publicado en el número del 13 de diciembre de 2002, de la revista *Science*, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes Mark T. Keating y sus colegas en la Facultad de Medicina de Harvard y en el Hospital de Niños de Boston, informan que el pez cebra es un vertebrado capaz de lograr la regeneración cardíaca. Dos meses después de que Keating y sus colegas quitaran el 20 por ciento del corazón de peces cebras, los mismos habían regenerado por completo la porción de corazón eliminada. El grupo de Keating también publicó que un pez cebra con una mutación inducida en un gen específico no era capaz de regenerar el tejido cardíaco y, en cambio, desarrollaba una cicatriz.

"El pez cebra podría sacar de la Edad Media a esta área de investigación."

— Mark T. Keating

El tener una mejor comprensión de la regeneración cardíaca y del problema asociado a la cicatrización cardíaca se ha retrasado debido a la ausencia de un sistema genéticamente manipulable para estudiar el problema, dijo Keating. Muy pocos organismos que están bien caracterizados genéticamente regeneran el músculo cardíaco dañado, y la mayoría de los científicos que estudian la regeneración se centran en invertebrados que se regeneran completamente, como por ejemplo las planarias, o gusanos planos, y los pólipos *Hydra*, dijo. Además, es difícil para los científicos manipular experimentalmente los genomas complejos y poco entendidos de estos

organismos.

Los investigadores han estudiado la regeneración de órganos en vertebrados, tales como el tritón y la salamandra, pero sus corazones forman una cicatriz cuando son dañados. Un organismo vertebrado que es diferente, dijo Keating, es el pez cebra. Es manipulable y sus genética y genoma son más conocidos. Y puede regenerar todo tipo de órgano. El pez cebra podría sacar de la Edad Media a esta área de investigación.

En los peces cebras estudiados, Keating y sus colegas hicieron incisiones quirúrgicas en el lado ventral de los peces cebras adultos, sacaron el corazón de dos cámaras y, luego, cortaron un pedazo del ápice que equivale a aproximadamente el 20 por ciento del órgano completo. Después de detener el derrame sanguíneo, los científicos colocaron los corazones nuevamente en los peces. Aproximadamente el 80 por ciento de los peces sobrevivieron al procedimiento.

Para seguir el proceso de curación, Keating y sus colegas examinaron los corazones de los peces estudiados durante un período de dos meses. Examinaron los corazones bajo el microscopio y comenzaron a ver con sus propios ojos cómo un corazón comienza el proceso de regeneración.

Según Keating, la regeneración comienza con un coágulo de eritrocitos que se forma en el lugar de la herida. Durante la semana siguiente, la fibrina, proteína espesa y rígida, forma un coágulo maduro. No obstante, un poco después de una semana de llevada a cabo la cirugía, Keating observó un proceso sorprendente: el corazón comenzó a adquirir nuevamente su forma anterior.

En la primera fase de este proceso, las miofibras cardíacas o los cardiomiocitos, componentes del tejido que constituye el músculo y la pared cardíacos, comienzan a infiltrarse y a sustituir la fibrina que cubre la herida. Un mes después de la cirugía, se forma una pared cardíaca completamente nueva y, basándose en observaciones de células marcadas químicamente, los científicos pudieron ver que su borde principal prolifera y se amplía rápidamente hacia fuera hasta que reforma totalmente el ápice faltante del corazón. Dos meses después de la cirugía, toda evidencia de cicatrización había desaparecido, y el tamaño, la forma y la actividad celular de los corazones de los peces cebra no parecían ser nada diferentes de los de un pez cebra típico. El corazón regenerado latía como uno normal y sano.

Keating dice que las observaciones de su equipo indican que el proceso de regeneración cardíaca parece similar a los observados en otros órganos. Las células especializadas del músculo cardíaco que se encuentran más cerca de la herida se desdiferencian, es decir, pierden algunas de sus características particulares y son capaces de realizar división celular y de migrar. Entonces, estas células troncales proliferan como cardiomiocitos hasta que reconstituyen un corazón completo.

Aunque la mayoría de los estudios de regeneración cardíaca en vertebrados indican que las cicatrices son un problema importante, el pez cebra continuó

regenerando el tejido cardíaco con pocas o ningunas cicatrices. La teoría de Keating es que a pesar de que la regeneración y las cicatrices son posibles en el pez cebra, existe una competencia entre las dos. En este caso, el mecanismo regenerador abruma rápidamente la formación del tejido cicatrizante, dice Keating.

Para probar la teoría, él y sus colegas estudiaron el proceso de proliferación de cardiomiocitos para ver qué sucedería cuando éste era inhibido. Los investigadores observaron un pez cebra con una mutación en *Mps1*, gen que codifica para una proteína quinasa mitótica de control que es fundamental en las células que regeneran las aletas del pez cebra. A temperaturas de más de 33 grados centígrados, la forma mutante de *Mps1* ya no puede funcionar adecuadamente y las células dejan de proliferar. Cuando se eleva la temperatura a ese nivel, los peces con la forma mutante de la proteína quinasa no pueden regenerar sus corazones. En cambio, producen cicatrices en el sitio de la herida.

Eso nos dice dos cosas, dijo Keating. La proliferación celular es esencial para la regeneración, y hay una competencia entre la posible regeneración del organismo y la cicatrización. En el pez cebra normal, triunfa la regeneración.

Keating está entusiasmado con este descubrimiento porque sugiere que puede haber una situación competitiva similar en los corazones humanos, lo que indica una capacidad regeneradora mínima después de un trauma cardíaco, tal como un ataque cardíaco. Si se mejora el potencial regenerador en los seres humanos, dijo, quizás se pueda superar el potencial fibrótico.