

03 DE MAYO DE 05

Investigadores estimulan el crecimiento de células maduras del músculo cardíaco

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han inducido la proliferación de células maduras del músculo cardíaco de animales adultos. Los investigadores dicen que los estudios proporcionan un marco para la exploración de los mecanismos moleculares que algún día podrían hacer posible la regeneración clínica del músculo cardíaco dañado.

Se ha creído por mucho tiempo que después del desarrollo inicial, las células del músculo cardíaco ya no pueden proliferar. Los nuevos resultados demuestran que al eliminar un freno que detiene la división de las células musculares, los investigadores pueden activar la proliferación de las células al agregar factores de crecimiento cardíacos específicos.

Los investigadores publicarán sus resultados en el número del 15 de mayo de 2005, de la revista *Genes & Development*. El artículo fue publicado en Internet el 3 de mayo.

"El hecho de que pudiéramos mostrar que había múltiples rondas de división es importante, porque la regeneración clínica del músculo cardíaco requeriría que las células se dividan una y otra vez."

- Mark T. Keating

El equipo de investigación fue conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Mark T. Keating del Hospital de Niños de Boston y de la Facultad de Medicina de Harvard. Keating y sus colegas colaboraron con investigadores de la Universidad de California, en Los Angeles y de Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, en Ridgefield, Connecticut.

"Ha existido una antigua controversia que se remonta a hace más de cientos años sobre si los cardiomiocitos (células del músculo cardíaco) de mamíferos adultos tienen la capacidad de proliferar", dijo Keating. "A pesar de que ha habido estudios ocasionales que indicaban esta posibilidad, el dogma ha sido que no pueden". Según Keating, los investigadores pensaban que una vez que el corazón de un animal se desarrollaba por completo, los cardiomiocitos perdían la plasticidad molecular que les permite dividirse.

En sus estudios, Keating y sus colegas exploraron si una enzima llamada p38 actuaba como freno en la proliferación de los cardiomiocitos maduros. Aunque se sabe que p38 está involucrada en la regulación de la división celular, se entiende muy poco su posible función en los cardiomiocitos, dijo Keating.

En sus experimentos, los investigadores exploraron si la anulación de la actividad de p38 en cultivos de cardiomiocitos de rata podía inducir la proliferación. Los investigadores encontraron que la anulación de p38 en cultivos de células de ratas infantiles y adultas -en presencia de una proteína que es un factor de crecimiento de cardiomiocitos llamada FGF1- inducía la síntesis de ADN, componente importante de la proliferación celular.

También encontraron otras indicaciones de que las células knock-out en p38 experimentaban proliferación mitótica. Por ejemplo, encontraron que las células en proliferación se indiferenciaban, lo que significa que perdían las características de las células maduras del músculo cardíaco y reversionaban temporalmente a un tipo más fetal de célula proliferativa. Estudios genéticos adicionales de la inhibición de p38 mostraron que ésta regula los genes que se pensaban eran críticos para la proliferación del cardiomiocito.

Es importante que encontraran que los cardiomiocitos que carecían de actividad p38 podían continuar proliferando a lo largo de muchas rondas de división celular en presencia de FGF1. "El hecho de que pudiéramos demostrar que había múltiples rondas de división es importante, porque la regeneración clínica del músculo cardíaco requeriría que las células se dividan una y otra vez", dijo Keating.

"En base a estos experimentos, confiábamos que podríamos inducir a los cardiomiocitos para que proliferen, al menos *in vitro*", dijo Keating. "Sin embargo, un sistema *in vitro* es muy artificial, y podría haber muchos motivos por los que no sería relevante *in vivo*". Por lo tanto, en experimentos adicionales realizados en colaboración con el coautor Yibin Wang y sus colegas en UCLA, los investigadores probaron si un ratón knock-out genético que carecía de p38 presentaba evidencias de proliferación de cardiomiocitos. Esos experimentos proporcionaron evidencia significativa de tal proliferación, dijo Keating.

"Estos resultados representan el primer paso hacia la demostración de que drogas que eliminan la actividad de p38 podrían reducir la formación de los

tejidos que forman cicatrices y mejorar la regeneración cardiaca después de una lesión cardiaca", dijo Keating. La formación de cicatrices en corazones dañados es la razón principal por la que los infartos de miocardio producen las anomalías subsecuentes y comprometen la función cardiaca, dijo.

En estudios futuros, Keating y sus colegas planean explorar si pueden inducir una regeneración significativa del músculo cardíaco al eliminar la actividad de p38 y al proveer de factores de crecimiento cardíacos a ratas con infartos de miocardio inducidos. "Creemos que la eliminación de p38 le quita un freno al sistema", dijo Keating. "Todavía tenemos que inducir la proliferación con otros factores, tales como el factor de crecimiento que utilizamos". Si las pruebas en ratas resultan prometedoras, los investigadores podrían proceder a animales más grandes y, en última instancia, a ensayos humanos de eficacia y seguridad de drogas que tengan como blanco de ataque a p38.

Sin embargo, enfatizó Keating, la aplicación clínica de la metodología sigue siendo estando alejada, y sigue habiendo interrogantes científicos importantes. "Todavía no conocemos el mecanismo molecular del efecto que hemos observado", dijo. "Y no comprendemos otros mecanismos que podrían regular la proliferación del cardiomiocito. En este estudio no proponemos que p38 sea la única vía importante en la regulación de la proliferación. Pensamos que probablemente también haya otras vías", dijo.