

28 DE FEBRERO DE 2003

Investigadores identifican la causa genética de ataques cardíacos

Unos investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han descubierto la forma en la que un trastorno hereditario desencadena ataques cardíacos al interrumpir el flujo de calcio en células del músculo cardíaco.

Los investigadores dicen que el descubrimiento podría llevar a un tratamiento específico para la cardiomiopatía dilatada, trastorno en el que se agranda el corazón hasta que éste ya no puede bombear sangre de forma eficiente. Aunque el descubrimiento se llevó a cabo durante la realización de estudios de una forma hereditaria de ataque cardíaco, los investigadores sugieren que este defecto molecular podría ayudar a explicar otras formas de ataques cardíacos epidemia que está surgiendo y que afecta a 4,7 millones de norteamericanos y cuesta 17,8 mil millones de dólares anuales.

En un artículo publicado en el número del 28 de febrero de 2003, de la revista *Science*, los investigadores del HHMI Christine E. Seidman y Jonathan G. Seidman y sus colegas demostraron que un defecto en el gen que codifica para la proteína fosfolambán podría causar la cardiomiopatía dilatada en seres humanos. Los Seidman colaboraron con científicos de la Facultad de Medicina de Harvard, del Hospital Brigham and Womens, en Boston, de la Universidad de Toronto y de la Universidad de Cincinnati.

Hay dos formas básicas de cardiomiopatías trastornos que afectan la capacidad contráctil del corazón. La cardiomiopatía hipertrófica causa el engrosamiento de la pared ventricular izquierda, reduciendo su capacidad de bombeo. La cardiomiopatía dilatada involucra el estiramiento del ventrículo izquierdo, lo que reduce la fuerza de bombeo del corazón. En cualquiera de los casos, los defectos cardíacos hereditarios causan a menudo una muerte prematura. Cuando las mutaciones subyacentes, tales como las observadas en las cardiomiopatías, se suman a una enfermedad arterial coronaria, los resultados pueden ser desastrosos, dicen los investigadores.

Antes de que realizáramos nuestro trabajo, se pensaba que la desregulación del calcio podía estar involucrada en la cardiomiopatía dilatada, pero se dudaba si esto contribuía a la disfunción del miocito (es decir, un evento desencadenador) o a una consecuencia secundaria, y eso es muy diferente, dijo Seidman.

El músculo cardíaco se activa para contraerse y relajarse mediante un mecanismo en el cual el calcio se libera desde un depósito en la célula muscular, o miocito, y luego es rápidamente bombeado adentro del depósito otra vez, el cual se llama retículo endoplásmico. Según Seidman, fosfolambán es una molécula reguladora clave del bombeo necesario para la reincorporación de calcio.

Mientras estudiaban la maquinaria de regulación del calcio, Seidman y sus colegas descubrieron que una muestra de personas con cardiomiopatía dilatada hereditaria que a menudo resulta ser mortal a los 20 ó 30 años de una persona presentó una mutación sutil en la secuencia de ADN del gen para la fosfolambán.

Para explorar si esta mutación podía causar la enfermedad, Joachim Schmitt, becario del laboratorio de Seidman, creó un ratón transgénico con el defecto genético correspondiente en fosfolambán. Los análisis del ratón transgénico mutante fueron facilitados gracias al trabajo previo de la coautora Evangelia G. Kranias de la Universidad de Cincinnati. Ella había producido un ratón transgénico que expresaba fosfolambán normal (tipo salvaje) con estructura y función cardíaca normal y supervivencia excelente.

La sustitución de un solo aminoácido en fosfolambán produjo cambios profundos en la función cardíaca, causando la muerte prematura de los ratones con evidencia de paro cardíaco que recuerda lo que observamos en las familias humanas, dijo Seidman.

Otros estudios para los que se utilizaron cultivos de células así como también tejido de personas afectadas revelan en detalle la forma en la que la fosfolambán anormal interrumpe el bombeo del calcio en células del músculo cardíaco. Específicamente, los científicos encontraron que la forma mutante atrapa con eficacia a una enzima clave y necesaria para la función de la proteína fosfolambán normal. La fosfolambán normal se encuentra en individuos con cardiomiopatía dilatada, dado que posee generalmente sólo una copia anormal del gen fosfolambán.

Seidman y sus colegas encontraron que los individuos afectados sufrirían un malfuncionamiento crónico de la regulación del calcio en sus músculos cardíacos, que llevaría en última instancia al paro cardíaco.

Se sabía que defectos hereditarios en las proteínas musculares subyacen a la cardiomiopatía dilatada, dijo Seidman. Sin embargo, los últimos resultados de Seidman y sus colegas sugieren un segundo mecanismo importante.

Creemos que estos descubrimientos señalan defectos de este reciclaje del calcio que no permiten que el miocito se relaje completamente. Pueden llevar a consecuencias profundamente devastadoras, dijo. En forma más general, dijo, el descubrimiento sugiere que puede haber más mecanismos de paro cardíaco que aún deben ser descubiertos.

Este descubrimiento proporciona evidencias de que es poco probable que todos los paros cardíacos ocurran mediante el mismo mecanismo patogénico,

dijo. Desafortunadamente, existen muchas formas en las que un corazón puede morir. Sin embargo, estas distintas etiologías pueden activar las mismas señales; la desregulación del calcio parece ser una de las señales importantes que causan la muerte del miocito. Según Seidman, tales resultados probablemente tengan implicaciones importantes para tratamientos.

El tratamiento del paro cardíaco es, hoy en día, relativamente no específico, dijo. El tipo de disección molecular de la causa del paro cardíaco que hemos hecho nos lleva a preguntarnos si pudiendo restaurar el ciclo normal del calcio en este tipo de defecto podemos prevenir el paro cardíaco. Esperamos que la respuesta sea afirmativa.

Hay piezas de este rompecabezas que están comenzando a juntarse para cuadrar con un perfil de un grupo de pacientes que pensamos se beneficiarían mucho con la modulación de la homeostasis de calcio en las células cardíacas, dijo Seidman.

Investigación adicional podría revelar que defectos en el ciclo del calcio podrían ser la base de algunas formas de cardiomiopatía hipertrófica, que se cree son un tipo muy diferente de deficiencia en el aparato contráctil, dijo Seidman.

Una vía importante de investigación adicional, dijo Seidman, será seguir los efectos de la fosfolambán mutante en etapas posteriores en la maquinaria celular para descubrir la forma en la que ese defecto lleva, en última instancia, a la muerte del miocito. Ese tipo de búsqueda podría llevar a blancos de ataque significativos para drogas destinadas al tratamiento del paro cardíaco en general, dijo. A pesar de que estas cardiomiopatías hereditarias son trastornos raros, pienso que nos enseñan mucho sobre la biología del sistema que es relevante a una población más amplia, dijo Seidman.