

Evitando el envejecimiento cardíaco

Gonzalez-Valdes I, Hidalgo I, Bujarrabal A, Lara-Pezzi E, Padron-Barthe L, P. Garcia-Pavia P, et al. Bmi1 limits dilated cardiomyopathy and heart failure by inhibiting cardiac senescence. **Nature Communications** 2015;6:6473. doi:10.1038/ncomms7473

La miocardiopatía dilatada (MCD) es la forma más común de miocardiopatía no isquémica que frecuentemente lleva a la muerte súbita y a la insuficiencia cardíaca. A pesar de su relevancia, los mecanismos que subyacen a esta patología no se conocen por completo, aunque se considera que entre el 20% y el 50% de los casos tienen una base genética relacionada con mutaciones de genes (cambios en las secuencias de ADN) que dan lugar a proteínas estructurales del corazón. Sin embargo, el trabajo publicado por González-Valdes y colaboradores en *Nature Communications* desafía esta idea, ya que demuestra que la MCD puede desarrollarse también como resultado de cambios epigenéticos (alteraciones en el plegamiento de la cromatina) que no afectan la secuencia de ADN, pero sí el nivel de expresión de los genes.

Los investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) dirigidos por la Dra. Susana González han identificado la presencia de la proteína Bmi1 en el corazón, que, entre otras características, evita el envejecimiento (senescencia) de las células cardíacas y protege así del desarrollo de MCD. La proteína Bmi1 pertenece a una importante familia llamada Polycombs, que regula la expresión de múltiples genes mediante cambios en el plegamiento de la cromatina durante la transcripción del ADN. Como hemos mencionado, esta proteína se considera un factor clave en el proceso de envejecimiento celular, en el mantenimiento y la renovación de muchos tejidos y, en consecuencia, tiene un efecto directo sobre la supervivencia de los mamíferos.

En este trabajo, los investigadores generaron modelos en ratones transgénicos que permiten la

pérdida de función de Bmi1 específicamente en el corazón. Como consecuencia, los ratones sufrieron una dilatación ventricular izquierda que comprometió gravemente su función y dio lugar a la aparición de edema agudo de pulmón y muerte súbita. Los resultados de los experimentos indican que la ausencia de Bmi1 induce cambios en el plegamiento de la cromatina que permiten la expresión de determinados genes que previamente habían estado silenciados o apagados, como es el caso del marcador de senescencia llamado p16INK4a. Como resultado de estos cambios, se secretan una serie de factores llamados SASP que inducen un estado senescente o de no respuesta en las células cardíacas adultas, contribuyendo así a la afectación del músculo cardíaco y la aparición de la MCD. De esta forma, los autores de este trabajo proponen un nuevo mecanismo para explicar el desarrollo de la MCD y destacan al gen p16INK4a como marcador de envejecimiento cardíaco.

A esto se le añade otro hallazgo importante: los investigadores observaron que la MCD puede ser revertida por la administración de plasma de ratones sanos a los ratones enfermos, lo cual sugiere que existen factores solubles en la sangre de individuos sanos capaces de revertir aspectos estructurales y moleculares críticos del envejecimiento cardíaco.

El hallazgo del grupo de la Dra. González contribuye a la comprensión de los mecanismos moleculares que explican el envejecimiento cardíaco y, por lo tanto, las causas de enfermedades cardiovasculares relacionadas con la edad. Estos descubrimientos tienen un potencial impacto en la práctica clínica, ya que además de aportar nuevos blancos para el diagnóstico de la MCD sugieren que la modulación de la respuesta senescente cardíaca mediante la reprogramación de los mecanismos epigenéticos en el corazón supone una nueva estrategia para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, lo que convierte a la proteína Bmi1 en un atractivo blanco terapéutico.