MARTÍN DONATO[MTSAC]

La sangre como fuente de juventud

Loffredo FS, Steinhauser ML, Jay SM, Gannon J, Pancoast JR, Yalamanchi P, et al. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. **Cell 2013;153:828-39. http://doi.org/q2f**

Una de las presentaciones de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada es la relacionada con la edad. La presencia de hipertrofia es característica de ella, aunque los mecanismos subyacentes a la disfunción diastólica no son del todo conocidos. Con el objetivo de describir alguno de los mecanismos involucrados en el desarrollo de hipertrofia en el envejecimiento, Loffredo y colaboradores evaluaron la influencia de varios factores circulantes en la sangre utilizando un modelo de parabiosis heterocrónica. La parabiosis es un procedimiento quirúrgico, descripto hace más de 150 años, por el cual dos animales son unidos para que compartan su circulación sanguínea. Esto se realiza suturando el tejido que crece en heridas hechas en el flanco de cada uno de los animales; de esta manera, se anastomosan ambas circulaciones.

Loffredo y colaboradores utilizaron ratones jóvenes y envejecidos, los cuales fueron sometidos al procedimiento de parabiosis para formar pares: joven-joven, joven-viejo y viejo-viejo. A las cuatro semanas de realizada la parabiosis, los corazones de los animales viejos unidos a un animal joven (joven-viejo) pesaban menos y los cardiomiocitos tenían menor tamaño respecto de los controles viejo-viejo. Además, la expresión de marcadores de hipertrofia, como el péptido natriurético auricular (ANP) y el péptido natriurético cerebral (BNP), se redujo significativamente en los corazones de las parabiosis heterocrónicas (viejo-joven) en comparación con las isocrónicas (viejo-viejo y joven-joven), mientras que estuvo aumentada la expresión de la enzima SERCA-2 (*sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase*) en los pares viejo-joven y joven-joven. Esta enzima (SERCA-2) participa fundamentalmente en la recaptación de Ca^{++} por parte del retículo sarcoplasmático, colaborando en el proceso de relajación. Todos estos cambios no pudieron ser explicados por modificaciones hemodinámicas.

De esta manera, y con el objeto de describir el mecanismo por el cual se observaba esta mejoría en las parabiosis heterocrónicas (viejo-joven), los autores estudiaron la expresión en el plasma del factor 11 de crecimiento y diferenciación (GDF11, *growth differentiation factor 11*). Observaron una mayor expresión de este factor de crecimiento en los ratones individuales jóvenes respecto de ratones envejecidos y en los pares joven-joven y viejo-joven respecto de los pares viejo-viejo. Luego evaluaron el efecto de la administración intraperitoneal del GDF11 en ratones envejecidos, con resultados igualmente satisfactorios. Finalmente, en estudios realizados en paralelo, el GDF11 previno la hipertrofia de miocitos neonatos inducida por fenilefrina, aunque no tuvo efecto sobre la hipertrofia ventricular provocada por constricción aórtica.

Así, este estudio demuestra que el intercambio circulatorio de ratones jóvenes y viejos revierte la hipertrofia ventricular relacionada con la edad, a través de la expresión del GDF11. Los resultados son originales y de interés científico, ya que ayudan a mejorar la comprensión de los procesos de envejecimiento y cómo estos afectan al corazón. Sin embargo, no pueden ser extrapolados directamente a los pacientes. En este sentido, se desconoce si el aumento de los niveles de este factor de crecimiento en la sangre de individuos con este tipo de insuficiencia cardíaca podría revertir todo el proceso de remodelación. Además, su efecto sobre la insuficiencia cardíaca de otro origen es aún menos claro, ya que no se observaron efectos en los ratones con hipertrofia por constricción aórtica y, por otra parte, los cambios observados en los ratones envejecidos no repercutieron en una mejoría funcional evaluada por ecocardiografía.

Sin embargo, el estudio de Loffredo y colaboradores revela una nueva vía de señales que podría transformarse en potencial blanco terapéutico no solo para detener, sino también, potencialmente, para revertir trastornos de otro tipo y de otros órganos relacionados con el envejecimiento.