

Terapia génica para el tratamiento del infarto de miocardio

Fattah C, Nather K, McCarroll CS, Hortigon-Vinagre MP, Zamora V, Flores-Munoz M. Gene therapy with Angiotensin-(1-9) preserves left ventricular systolic function after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2652-66. <http://doi.org/bwdz>

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) está implicado en el control de la función cardiovascular y del equilibrio hidroelectrolítico. El conocimiento del SRAA se inició en 1889 con la descripción realizada por Tigerstedt de la renina como “una sustancia presora aislada del riñón del conejo”. En 1934, Harry Goldblatt demuestra que la constricción de la arteria renal de un solo riñón provocaba hipertensión arterial en el perro y, en 1939, el grupo argentino liderado por Bernardo Houssay, y que incluía a Juan Carlos Fasciolo, Juan Mauricio Muñoz, Alberto C. Taquini, Eduardo Braun Menéndez y Luis Federico Leloir, planteaba la hipótesis de la existencia de una sustancia vasoespástica responsable de la hipertensión grave a la que llamaron hipertensina. En el mismo período, pero por camino diferente, Irvine Page y sus colaboradores llegaron casi simultáneamente a las mismas conclusiones con la descripción de una sustancia denominada angiotonina. En honor a la verdad, fue un descubrimiento compartido realizado casi en simultáneo entre el grupo argentino y el liderado por Irvine Page en los Estados Unidos. Finalmente, en el año 1957 se consensuó el nombre angiotensina, luego de una reunión entre Braun Menéndez y Page.

De esta manera, el esquema básico del SRAA quedó establecido a fines de la década de los cincuenta, cuando el grupo de Skeggs describe el angiotensinógeno como sustrato de la renina tras haber descrito previamente la existencia de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). El sistema se ha ido haciendo más complejo a la vez que fueron describiéndose nuevos componentes. La angiotensina III (Ang III), conocida también como angiotensina 2-8, se produce por acción de la aminopeptidasa A sobre la Ang II. La angiotensina IV (Ang IV) o angiotensina 3-8 procede de la Ang III por acción de la aminopeptidasa N. Ambas son activas y la Ang III puede actuar, igual que la Ang II, sobre los receptores AT1 y AT2, mientras que la Ang IV tendría como blanco una aminopeptidasa regulada por insulina. La angiotensina 1-7 (Ang 1-7) tiene efectos vasodilatadores y antiproliferativos, que se producen a partir de la Ang I por acción de una endopeptidasa o desde la Ang II por acción de la ECA, enzima que también puede producir angiotensina 1-9 (Ang 1-9) a partir de la Ang I.

Interesantemente, la Ang (1-9) atenúa la hipertrofia de los cardiomiocitos y la fibrosis en modelos de hipertensión arterial, y estos efectos son bloqueados con la administración de un antagonista de los receptores AT2. Debido a que la vida media de estos péptidos es muy baja, es necesaria la utilización de bombas osmóticas para mantener una concentración terapéutica. Por este motivo, se necesitan estrategias alternativas para una probable extrapolación clínica. En este sentido, Fattah y colaboradores utilizan por primera vez un vector viral para mediar la transferencia de genes para Ang (1-9) en el corazón y evalúan los efectos sobre la remodelación posinfarto de miocardio (Figura 1).

Estos investigadores utilizaron ratas a las cuales les indujeron un infarto de miocardio sin reperfusión, realizando una ligadura permanente de la arteria coronaria descendente anterior. A las 8 semanas posinfarto observaron una sobrevida mayor en el grupo tratado con el vector viral, acompañada de una mayor fracción de eyección y menor fibrosis. Para estudiar los mecanismos que explican esta mejoría, los autores aislaron miocitos y midieron el manejo del Ca^{++} intracelular en situación basal y luego de ser expuestos en forma aguda a Ang (1-9) durante 15 minutos. De esta forma determinaron que los efectos de la Ang (1-9) son mediados a través de un efecto inotrópico positivo directo, incrementando el Ca^{++} del retículo sarcoplasmático (SR Ca^{++}) y la amplitud de los transitorios de Ca^{++} .

Este estudio demuestra que la terapia génica, que incrementa los niveles de Ang (1-9), un contrarregulador del SRAA en el corazón, tiene un efecto beneficioso sobre la remodelación posinfarto. Si bien los hallazgos son originales e interesantes, se necesitan más estudios, particularmente realizados en modelos de animales grandes sometidos a infarto con reperfusión, lo que ayudará a la traslación de la terapia génica al campo clínico. Además, los estudios llevados a cabo en cardiomiocitos se desarrollaron con infusión del péptido en forma aguda; son necesarias investigaciones que utilicen miocitos de corazones infundidos in vivo con terapia génica.

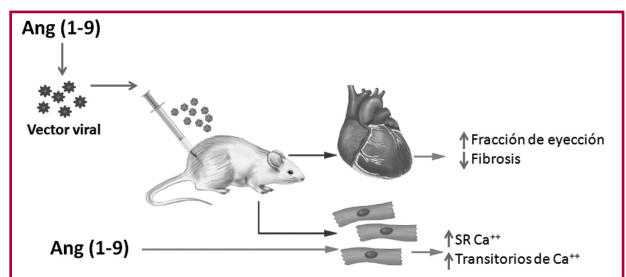


Fig. 1. Transferencia de genes para Ang (1-9) en el corazón mediada por un vector viral.