

Asociación de la galectina-3 con la remodelación ventricular posisquémica: su rol como biomarcador y posibles aplicaciones terapéuticas

Galectin-3 Associated with Post-ischemic Ventricular Remodeling: Biomarker Role and Potential Therapeutic Applications

JUAN CARLOS CHACHQUES¹

La dilatación ventricular posisquémica y la remodelación cardíaca se definen como los cambios de tamaño, forma, estructura y fisiología del corazón posteriores a la lesión miocárdica. La miocardiopatía dilatada de diferente etiología produce cambios en la geometría ventricular, de modo que la cámara elíptica se torna más esférica. Este cambio de la arquitectura ventricular altera la dirección de las fibras miocárdicas disminuyendo su función, y la degradación de la matriz extracelular contribuye a la remodelación adversa del ventrículo izquierdo (VI). Los cambios tempranos de aumento de la configuración esférica inducen deterioro de la función ventricular que puede conducir a la insuficiencia mitral. La dilatación de la cámara ventricular y la deformación esférica son causas importantes de morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

La matriz cardíaca extracelular consiste en una red tridimensional de colágeno intersticial a la cual se unen otros componentes de la matriz. La deposición de colágeno está controlada y puede ser modulada por factores hormonales y de crecimiento, citocinas, proteínas reguladoras y/o factores hemodinámicos. El aumento en la deposición de colágeno es un prerrequisito para prevenir la dilatación del área infartada y su acumulación excesiva conduce a la disfunción ventricular sistólica y diastólica y finalmente contribuye a la insuficiencia cardíaca. Se requiere un balance adecuado entre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular para lograr una morfogénesis normal y el mantenimiento de la arquitectura tisular. Un desequilibrio en la renovación de la matriz extracelular, ya sea por disminución de la síntesis y/o por aumento de la degradación matricial, lleva a la dilatación o aun a la rotura cardíaca.

GALECTINA-3

En este número de la *Revista Argentina de Cardiología* se publica el artículo "Efecto del déficit de galectina-3

sobre la remodelación ventricular posocclusión coronaria en ratones" de Wilensky y colaboradores. (1) El objetivo de este estudio experimental es evaluar el rol de la delección genética de la galectina-3 sobre el proceso de cicatrización posinfarto de miocardio, la remodelación y la función ventricular en ratones. Es importante destacar que el conjunto de datos de este estudio teóricamente podría indicar si los niveles de galectina-3 pueden ser usados para mejorar la evolución de los pacientes en las etapas tempranas de la insuficiencia cardíaca posisquémica.

La galectina-3 es un biomarcador asociado con la inflamación y la fibrosis que predice una evolución adversa y se relaciona con la renovación de la matriz extracelular en la insuficiencia cardíaca clínica. Se desconoce si la galectina-3 está relacionada con la remodelación del VI luego del infarto agudo de miocardio.

Weir y colaboradores publicaron en 2013 un estudio clínico (2) en el que midieron la galectina-3 circulante y varios biomarcadores de la matriz extracelular en 100 pacientes con infarto agudo de miocardio y disfunción ventricular izquierda. Se analizaron las relaciones entre la galectina-3, los biomarcadores y la remodelación del VI de acuerdo con la mediana de la fracción de eyección basal. Los resultados mostraron que la galectina-3 estaba asociada positivamente con la remodelación solo en pacientes con fracción de eyección por encima de la mediana basal (es decir, $> 49,2\%$; $r = 0,40$, $p = 0,01$) pero no cuando la fracción de eyección era $\leq 49,2\%$. Asimismo, la galectina-3 se correlacionaba significativamente con los valores basales de metaloproteinasa-3 de la matriz y biomarcadores de proteína quimiotáctica de monocitos 1. En conclusión, en este estudio clínico la galectina-3 se correlacionaba significativamente con ciertos biomarcadores involucrados en la renovación de la matriz extracelular, aunque no se identificó una relación definitiva con la remodelación del VI. Debería estudiarse si la galectina-3 tiene un rol patológico en la remodelación.

REV ARGENT CARDIOL 2015;83:282-284. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i4.6983>

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2015;83:287-292. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i4.5977>

Dirección para separatas: j.chachques@aphp.fr

¹ Departamento de Cirugía Cardiovascular y Laboratorio de Investigación Bioquirúrgica, Hospital Pompidou, Fundación Alain Carpentier, Université Paris 5, Francia

METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ

Las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP) son endopeptidasas que pueden romper todos los componentes de la matriz extracelular y en consecuencia participan en la remodelación del VI. La expresión de la metaloproteinasa 9 (MMP-9) está implicada en la degradación de la matriz extracelular y la remodelación miocárdica. Las enzimas que degradan la matriz extracelular que se expresan luego del infarto de miocardio pertenecen a las familias de la serina y las MMP, y son secretadas como proenzimas latentes que deben ser activadas. Es crucial mantener la actividad de estas enzimas bajo control estricto, ya sea influyendo sobre su síntesis, activación o inhibición por inhibidores tisulares de MMP (TIMP) o macroglobulina alfa-2. La regulación del balance de la remodelación de la matriz extracelular, ya sea por síntesis o degradación, podría ser uno de los posibles mecanismos de prevención de la insuficiencia cardíaca.

Los niveles de MMP se encuentran aumentados luego del infarto de miocardio, y la inhibición de MMP y ratones KO para MMP han demostrado una relación directa entre MMP y remodelación del VI. (3, 4) En particular, la MMP-9 es una gelatinasa que aumenta significativamente luego del infarto de miocardio y la delección de su gen atenúa la remodelación del VI. (5) Por lo tanto, la MMP-9 contribuye a la remodelación adversa del VI luego del infarto. Además, estudios en pacientes con rotura de infarto también han demostrado que la MMP-9 es expresada por células inflamatorias en el área infartada. (6)

FIBRONECTINA, INTEGRINAS Y PÉPTIDOS RGD

La matriz extracelular no solo conecta las células tisulares, sino que también guía su movimiento durante la cicatrización de una herida y el desarrollo embriológico. La proteína fibronectina es un componente esencial de la matriz extracelular, constituyéndose en fibrillas que adhieren las células a la matriz extracelular. Las células se unen y ejercen fuerza sobre la fibronectina a través de proteínas receptoras de transmembrana de la familia de las integrinas, que acoplan mecánicamente el citoesqueleto de actina a la matriz extracelular a través de un elaborado complejo de adhesión. Naturalmente, la unión entre la integrina y la fibronectina debe soportar una fuerza significativa de modo de transmitir señales de fuerza. La fibronectina y las fuerzas físicas asociadas con la geometría del medio extracelular influyen en la disposición del aparato contráctil. El motivo asparagina-glicina-ácido aspártico-serina (RGDS) de la fibronectina cumple un rol crítico durante el desarrollo embrionario del corazón y podría estar aumentado en condiciones fisiopatológicas tales como la tensión de cizallamiento y luego del infarto. (7)

TRATAMIENTO DE LA REMODELACIÓN ADVERSA

Actualmente, la investigación terapéutica está centrada en el estudio de técnicas de combinación de

ingeniería genética, materiales para ingeniería de tejidos y el trasplante de células madre para mejorar la evolución de los pacientes con miocardiopatía isquémica. Las estrategias para reparar o regenerar el tejido cardíaco dañado ofrecen una nueva esperanza para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y desempeñan un papel importante en la cardiología moderna.

El tratamiento del daño extenso crónico con posibilidad de recuperar la función hemodinámica debería considerar los siguientes enfoques: 1) reducir o retirar la cicatriz, 2) recuperar la forma ventricular de esférica a cónica y 3) incrementar la presencia de cardiomiocitos funcionales y de angiogénesis, tanto para contener la insuficiencia cardíaca como para recobrar eventualmente la función. La recuperación funcional podría ser la consecuencia de procesos intrínsecos y extrínsecos iniciados por la reducción del tamaño de la cicatriz y la densidad de la fibrosis (tratamiento regenerativo) y el efecto producido por la ingeniería de tejidos externos (tratamiento extrínseco). (8, 9)

MIOCARDIO BIOARTIFICIAL Y BIOPRÓTESIS COMO ASISTENCIA VENTRICULAR Y REGENERACIÓN MIOCÁRDICA

La regeneración de la red vascular y de cardiomiocitos podría ser un nuevo tratamiento para pacientes con insuficiencia cardíaca.

La asociación de células madre y estructuras elastoméricas aumenta las expectativas de lograr la reparación del tejido miocárdico y evitar la dilatación de la cámara ventricular. El "miocardio bioartificial" representado por los parches biohíbridos proporcionaría un efecto de soporte tipo "curita", limitando la propagación de las áreas infartadas y aumentando la tolerancia al estrés mediante el refuerzo de la pared ventricular por el efecto de sujeción pasiva del parche. Asimismo, mejoraría la distribución de la deformación a través de la pared ventricular, reduciendo a la vez la apoptosis celular por la acción paracrina de las células madre implantadas.

Recientemente, el estudio europeo RECATABI, <http://www.recatabi.com> (REgeneration of CARDiac Tissues Assisted by Bioactive Implants) (Regeneración de Tejidos Cardíacos Asistida por Implantes Bioactivos) demostró la factibilidad y seguridad del "miocardio bioartificial" creado para el tratamiento del infarto de miocardio. (10, 11) Nuestro enfoque de ingeniería de tejido miocárdico mostró efectos beneficiosos en términos de reducción de la cantidad de células inflamatorias que expresan MMP-9, disminuyendo así la remodelación cardíaca.

Luego de estos estudios se diseñaron "bioprótesis de asistencia ventricular" para la asistencia y regeneración del ventrículo izquierdo y/o derecho, incluyendo diferentes tamaños de revestimientos ventriculares parciales (parche) o completos, con características de implante (mecánico, físico, químico y biológico) adapta-

dos para la geometría, fisiología y patología ventricular izquierda o derecha. Las bioprótesis ventriculares deberían evitar el trasplante cardíaco o brindar un puente al trasplante relativamente seguro a mediano o a largo plazos, permitiendo que los pacientes críticamente enfermos mejoren significativamente su calidad de vida mientras aguardan un donante. (12)

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilensky L, Martínez Naya NL, Cassaglia P, Volberg V, Tau J, Arunanno E y cols. Efecto del déficit de galectina-3 sobre la remodelación ventricular posoclusión coronaria en ratones. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:287-292. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.v83.i4.5977>
2. Weir RA, Petrie CJ, Murphy CA, Clements S, Steedman T, Miller AM, et al. Galectin-3 and cardiac function in survivors of acute myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2013;6:492-8. <http://doi.org/6kt>
3. Rohde LE, Ducharme A, Arroyo LH, Aikawa M, Sukhova GH, Lopez-Anaya A, et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates early left ventricular enlargement after experimental myocardial infarction in mice. *Circulation* 1999;15:3063-70. <http://doi.org/6kv>
4. Yarbrough WM, Mukherjee R, Escobar GP, Mingoia JT, Sample JA, Hendrick JW, et al. Selective targeting and timing of matrix metalloproteinase inhibition in post-myocardial infarction remodeling. *Circulation* 2003;108:1753-9. <http://doi.org/cfcf8x>
5. Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, Rabkin E, Lindsey M, Rohde LE, et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J Clin Invest* 2000;106:55-62. <http://doi.org/f4srj>
6. van den Borne SW, Cleutjens JP, Hanemaaijer R, Creemers EE, Smits JF, Daemen MJ, et al. Increased matrix metalloproteinase-8 and -9 activity in patients with infarct rupture after myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* 2009;18:37-43. <http://doi.org/dntxc>
7. Schussler O, Coirault C, Louis-Tisserand M, Al-Chare W, Oliviero P, Menard C, et al. Use of arginine-glycine-aspartic acid adhesion peptides coupled with a new collagen scaffold to engineer a myocardium-like tissue graft. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:240-9. <http://doi.org/b35fhr>
8. Chachques JC, Trainini JC, Lago N, Masoli OH, Barisani JL, Cortes-Morichetti M, et al. Myocardial assistance by grafting a new bioartificial upgraded myocardium (MAGNUM clinical trial): one year follow-up. *Cell Transplant* 2007;16:927-34. <http://doi.org/cx4vs9>
9. Shafy A, Fink T, Zachar V, Lila N, Carpentier A, Chachques JC. Development of cardiac support bioprosthesis for ventricular restoration and myocardial regeneration. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1211-9. <http://doi.org/6kw>
10. Soler-Botija C, Bagó JR, Llucà-Valldeperas A, Vallés-Lluch A, Castellás-Sala C, Martínez-Ramos C, et al. Engineered 3D bioimplants using elastomeric scaffold, self-assembling peptide hydrogel, and adipose tissue-derived progenitor cells for cardiac regeneration. *Am J Transl Res* 2014;6:291-301.
11. Martínez-Ramos C, Rodríguez-Pérez E, Garnes MP, Chachques JC, Moratal D, Vallés-Lluch A, et al. Design and assembly procedures for large-sized biohybrid scaffolds as patches for myocardial infarct. *Tissue Eng Part C Methods* 2014;20:817-27. <http://doi.org/6kx>
12. Chachques JC, Pradas MM, Bayes-Genis A, Semino C. Creating the bioartificial myocardium for cardiac repair: challenges and clinical targets. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:1701-11. <http://doi.org/6kz>