Fundació La Marató de TV3
21è SIMPOSIUM Malalties del cor

PAPER DELS MACRÒFAGS I FIBROBLASTES RESIDENTS A LA REMODELACIÓ MIOCARDÍACA I LA REGENERACIÓ TISSULAR DESPRÉS DE L'INFART DE MIOCARDI: CONTRIBUCIÓ DEL SISTEMA GAS6-TAM

José Tomás Ortiz Pérez
Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer
Pablo García De Frutos
Institut Investigacions Biomèdiques de Barcelona
Andrés Hidalgo Alonso
Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III - Madrid

Quin era l'objectiu del projecte?

Estudiar la funció dels macròfags residents miocàrdics i dels seus senyals paracrins que porten a l'activació fibroblàstica després de l'infart agut de miocardi. La hipòtesi principal és que el sistema de lligams-receptors GAS6-TAM s'activaria després de l'infart de miocardi i contribuiria al desenvolupament d'un fenotip fibròtic responsable del remodelat advers ventricular esquerre. Ha estat un projecte translacional on s'ha estudiat el sistema GAS6-TAM en un model experimental d'infart en ratolí i en un model de sobrecàrrega crònica de pressió per isoproterenol. D'altra banda, en pacients amb infart agut de miocardi (SCAEST) estudiem la relació dels nivells d'aquests mediadors determinats de manera seriada en el sèrum amb la grandària de l'infart, la fibrosi en el miocardi remot no infartat, el remodelat i la funció ventricular avaluada mitjançant Ressonància Magnètica Cardíaca.

Què han descobert?

La depleció dels macròfags miocàrdics residents i la deleció de diversos receptors macrofàgics TAM amb efectes sobre la fagocitosi, produeix efectes importants sobre la supervivència, sobre la grandària de l'infart i sobre la recuperació de la funció cardíaca en un model experimental d'infart de miocardi en el ratolí. En concret, l'eliminació dels macròfags en el dia 7 postinfart produeix un augment de la fibrosi i un empitjorament de la funció cardíaca al cap de 28 dies. El mateix s'observa en els ratolins deficients per al receptor fagocític Mertk dels macròfags, que també presenten infarts majors que en els ratolins control. En el model d'infart amb ratolins deficients per a Axl, un altre receptor TAM, i, pel seu lligam Gas6, s'observa el mateix fenomen però només en un model d'isquèmia-reperfusió.

No obstant això, en humans, els nivells sèrics dels receptors TAM en sèrum no es correlacionen amb la grandària de l'infart, però els nivells d'AXL i GAS6, semblen ser majors en els pacients que presenten remodelat ventricular advers. A més, es correlacionen directament amb el grau de fibrosi intersticial en el miocardi remot no infartat. En canvi, uns nivells sèrics menors de Mertk s'associen a un augment en la fibrosi intersticial lleu però significativa en el miocardi remot no infartat avaluat mitjançant RM cardíaca.

D'altra banda, s'ha pogut documentar que els canvis principalment en el T1n del miocardi no infartat afegeixen informació rellevant que és superior als canvis en el VEC per a predir el desenvolupament de remodelat advers ventricular mitjançant RMC.

Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

Els resultats d'aquesta recerca són encara preliminars. Les nostres troballes aporten una informació bàsica i rellevant en la importància del sistema GAS6-TAM en la funció dels macròfags i fibroblasts en el terreny de la cardiopatia isquèmica i hipertensiva en models experimentals. No obstant això, encara són necessaris més estudis per a poder portar aquests resultats a la pràctica clínica habitual amb pacients i poder desenvolupar dianes terapèutiques que permetin reduir el dany miocàrdic i el desenvolupament de remodelat advers ventricular posterior.

En el camp clínic, aquest estudi ha contribuït a ampliar una gran base de dades multicèntrica per a l'estudi de la utilitat clínica de la RMC després del SCAEST i que ja

està sent molt útil per a respondre preguntes clíniques molt rellevants en aquest camp. A més, els nostres resultats sustenten la utilitat clínica de la caracterització del miocardi remot no infartat mitjançant tècniques de mapes T1.