

Miocardiopatía arritmogénica: rol del ejercicio

Martherus R, Jain R, Takagi K, Mendisaikhan U, Turdi S, Osinska H, et al. Accelerated cardiac remodeling in desmoplakin transgenic mice in response to endurance exercise is associated with perturbed Wnt/ β -catenin signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015 [Epub ahead of print] <http://doi.org/9w5>

La miocardiopatía arritmogénica ventricular es una de las causas más frecuentes de muerte súbita, particularmente durante el ejercicio intenso. Un 40% de los casos presenta mutaciones, la mayoría en los genes que codifican las proteínas desmosómicas, habitualmente con herencia autosómica dominante y una penetrancia variable. El restante 60% se estima que está asociado con genes aún no identificados o con causas adquiridas. A pesar de su relevancia clínica, los mecanismos fisiopatológicos siguen siendo en gran parte desconocidos. Los desmosomas son estructuras que intervienen en la adhesión celular y abundan en tejidos sujetos a tensión mecánica constante, como la piel y el miocardio. La expresión de proteínas anómalas en los desmosomas de pacientes con miocardiopatía disminuye su adhesividad y favorece la pérdida de miocitos, la sustitución fibroadiposa y la inflamación. Uno de los componentes vitales de los desmosomas es la proteína desmoplaquina. Estudios realizados en ratones con formas mutadas de desmoplaquina han demostrado que los animales desarrollan características similares a las de una miocardiopatía arritmogénica ventricular. Originalmente descrita en el ventrículo derecho, la miocardiopatía arritmogénica ha ampliado su espectro también a formas que afectan fundamentalmente al ventrículo izquierdo, llamada miocardiopatía arritmogénica izquierda.

En el presente estudio, el grupo del Dr. Jeffrey Towbin utilizó ratones transgénicos que expresan una desmoplaquina con una mutación puntual. Estos animales desarrollan una miocardiopatía arritmogénica a los 6 meses de vida, similar a la del humano. Así, en este modelo, los autores intentaron determinar si el ejercicio intenso acelera la aparición de la miocardiopatía arritmogénica ventricular en ratones que expresan la mutación puntual en la desmoplaquina.

Al ser sometidos a ejercicio, los animales con la mutación muestran un ventrículo derecho dilatado y adelgazamiento de la pared. Además, se observaron infiltraciones focales de grasa en el ventrículo derecho y agregados citoplasmáticos de desmoplaquina, plakoglobina y conexina-43. Estos agregados coincidieron con la disrupción de los discos intercalares, filamentos intermedios y microtúbulos.

Las investigaciones del Dr. Towbin mostraron también otro hallazgo interesante. Esto es que durante el ejercicio se observaron cambios significativos en la vía Wnt- β -catenina. La vía de Wnt- β -catenina está implicada en la promoción del crecimiento de nuevas células y la prevención de la deposición de grasa.

El estudio sugiere que los cambios en las uniones célula-célula ocurren antes de que aparezcan alteraciones funcionales en el corazón. Esto puede ayudar a identificar a los individuos con la mutación antes de que desarrollen síntomas de miocardiopatía arritmogénica, abriendo la posibilidad de mejores estrategias para prevenir las complicaciones inducidas por el ejercicio. Además, abre una ventana para el desarrollo de estrategias farmacológicas dirigidas a la vía Wnt- β -catenina.