

BRUNO BUCHHOLZ

### Plasticidad neuronal en la génesis de arritmias cardíacas por isquemia

Olivas A, Gardner RT, Wang L, Ripplinger CM, Woodward WR, Habecker BA. Myocardial Infarction Causes Transient Cholinergic Transdifferentiation of Cardiac Sympathetic Nerves via gp130. *J Neurosci* 2016;36:479-88. <http://doi.org/f76m6f>

El control nervioso del corazón se produce por la interacción antagonista o sincrónica de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. De esta manera, el simpático libera noradrenalina y aumenta la frecuencia cardíaca y el inotropismo, y el parasimpático realiza efectos contrarios a través de la liberación de acetilcolina. Esta regulación se basa en una estructura neural escalonada en niveles funcionales jerárquicos, que van desde las neuronas intracardíacas hasta la corteza cerebral, lo que permite así, un delicado y cambiante equilibrio entre los tonos autonómicos. Ante una situación patológica, como el infarto, este equilibrio se altera y las estructuras nerviosas sufren cambios que llevan a la disautonomía. La isquemia daña las terminales nerviosas y los cuerpos neuronales que se encuentran en el corazón, modifica los niveles de neurotransmisores locales y predispone a las arritmias y al mayor daño miocárdico. Uno de los cambios neuronales observados en respuesta a la hipoxia del miocardio es la producción de acetilcolina por parte de las neuronas simpáticas. En respuesta a la isquemia, los miocitos pueden liberar “factores de diferenciación colinérgica”, que modifican la expresión fenotípica de las neuronas noradrenérgicas a colinérgicas.

Como es conocido, las fibras simpáticas posganglionares cardíacas provienen del tronco ganglionar cervicotorácico, siendo el ganglio estrellado el más importante, y cuyas neuronas están principalmente destinadas al corazón. Con esto en mente, Olivas y Cols. diseñaron este interesante estudio en un modelo experimental de isquemia/reperfusión miocárdica en ratones, con el que demostraron un incremento transitorio de los niveles de acetilcolina en el miocardio remoto a la zona isquémica, que vuelve a valores basales a las tres semanas posteriores al inicio del evento. Coincidentemente, en el mismo período observaron por inmunohistoquímica la expresión de marcadores específicos para la síntesis de acetilcolina en las neuronas simpáticas del ganglio estrellado. De esta manera,

demuestran que la transdiferenciación neuronal del eje nervioso extracardíaco que regula el corazón es la responsable del incremento de actividad colinérgica miocárdica en las primeras semanas del infarto. Este período inicial del remodelado cardíaco se caracteriza por una intensa actividad inflamatoria, con niveles elevados de citoquinas e infiltrado de macrófagos. En este sentido, los autores observaron que la inducción de genes colinérgicos en las neuronas del ganglio estrellado requiere de la expresión del receptor de citoquinas gp130, lo cual sugiere un mecanismo de señalización retrógrada desde el corazón hacia el sistema nervioso como disparador de los cambios plásticos neurales. Para confirmar el origen simpático de la acetilcolina, en los ratones transgénicos que no expresan la enzima colinaacetiltransferasa en las neuronas simpáticas, no se observan los niveles elevados de este neurotransmisor en la isquemia/reperfusión miocárdica. Las consecuencias funcionales de la coliberación de noradrenalina y acetilcolina de las mismas terminales nerviosas simpáticas fueron estudiadas en corazones aislados de conejos. Los autores observaron una modificación en el potencial de membrana y la concentración intracelular del calcio de los miocitos, que genera una mala adaptación cardíaca a los cambios en la frecuencia cardíaca, lo que predispone a la aparición de arritmias graves.

*Junto con los cambios estructurales del miocardio ventricular posterior al infarto, se producen modificaciones en la estructura y la función de la compleja red de neuronas intracardíacas que, en su conjunto, se conoce como remodelado neural cardíaco. Entre los fenómenos distintivos de este remodelado se encuentran la destrucción nerviosa en la zona de cicatriz y el crecimiento desorganizado de nuevas fibras nerviosas que generan áreas de gran inestabilidad eléctrica. A raíz de los estudios más recientes, se conoce que esta remodelación electroanatómica del sistema nervioso que regula el corazón se extiende a niveles superiores extracardíacos y genera un sustrato complejo para la generación de arritmias en el contexto de la cardiopatía isquémica. En el trabajo comentado en esta oportunidad, se puede observar que este fenómeno basado en la plasticidad neuronal comienza en etapas muy tempranas, que necesita de activadores específicos, como el de las citoquinas proinflamatorias, los cuales podrían representar futuros sitios de bloqueos terapéuticos para frenar la remodelación al inicio de la patología cardíaca.*