GENERALIDADES DE LA MATRIZ EXTRACELULAR EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Jhan Sebastián Saavedra-Torres[1], Nelson Adolfo López Garzón [1], María Virginia Pinzón Fernández [1], Carolina Salguero[2]Luisa Fernanda Zúñiga-Cerón[3].

Muchos investigadores han buscado a partir de sus preguntas de investigación generar aportes y resultados que impacten en una de las patologías más costosas y perjudícales en la comunidad que es cursar y haber cursado en un pasado una patología isquémica como lo es el infarto agudo de miocardio; creando esta patología un factor de riesgo y predisposición a una falla cardiaca aguda o crónica (1). La matriz extracelular (MEC) es un esqueleto para todas las células contenidas en el miocardio pero, lejos de actuar como mero andamio, sus funciones a muchos otros niveles hacen posible un amplio abanico de procesos cardiacos. Al actuar como base de anclaje para los componentes celulares del miocardio y nexo de comunicación entre estos, la MEC integra en cada excitación el aporte de cada célula individual, permitiendo la contracción coordinada y conjunta del tejido a nivel macroscópico (2,3). No podemos olvidar que los esfuerzos de la medicina, se han centrado hoy en día en muchos diagnósticos base de las pruebas histopatológicas con biología celular y molecular de algunas enfermedades; con el objetivo de conocer más a fondo los mecanismos que sufre el tejido y en conjunto como un sistema, para poder abordarlo mejor en la práctica clínica; llevando esto a centrar la atención y los esfuerzos en la interacción presente en el interior de los tejidos: el binomio célula-matriz extracelular (4,5). Sabemos que los primeros estudios realizados sobre la matriz extracelular (MEC), giraron en torno al conocimiento de la estructura y función básica (Proteínas y polisacáridos; lámina basal y tejido conectivo laxo) (5,6), pero hoy en día, los avances logrados en biología celular, (6–8) han permitido el advenimiento de nuevos conceptos y preguntas acerca de la matriz, permitiendo observar con mayor detalle los procesos bioquímicos y moleculares que suceden en la célula cuando se desatan mecanismos de reparación, inflamación, renovación, comunicación, muerte celular programada, estrés a tejidos y adaptaciones (6,9).

La MEC se define como una red tridimensional que engloba las células (6,10). Además la matriz es considerada un complejo ecosistema de funciones vitales para la célula y tejidos en los procesos como: multiplicación, preservación, procesos bioquímicos y

de señalización; los cuales son procesos indispensables para la supervivencia de los tejidos (11–13). En el infarto agudo de miocardio se denota una falta de multiplicación celular, preservación, y señalización intracelular en pro de procesos inflamatorios y de cicatrización, creando disminución de la supervivencia celular (1,14); Para lograr estas funciones, es necesaria la vitalidad tisular, que está estrechamente relacionada con la tríada de: capilares, matriz extracelular y células (11–13).

La matriz extracelular está constituida por diversos componentes como:(15) el colágeno, proteoglucanos como: decorina, Versicano, perlecano, variedad de moléculas de glucoproteínas especializadas,(16) Fibronectina, laminina, integrinas, hemidesmosoma,(17) elastina, entactina, fibrilinas, receptores de membrana, factores de crecimiento, Colágeno tipo I, III, IV, VII,(9) glucosaminoglucanos y metaloproteinasas.(18)

El cuerpo humano, presenta un sistema fisiológico complejo, con subsistemas de control que al interactuar establecen la homeostasis corporal (19). En este caso el sistema de control es la MEC, que interacciona con todos los sistemas fisiológicos de forma continua y sin exclusión de procesos (20). A nivel cardiovascular, la comunicación célula a célula es indispensable, en condiciones normales, para la embriogénesis cardíaca, la transmisión del impulso eléctrico, la sincronización de la actividad contráctil cardíaca, la transmisión de señales reflejas vasculares, entre otras funciones biológicas; no obstante las comunicaciones intercelulares son procesos biológicos esenciales en los organismos multicelulares, asociadas con el control del crecimiento y la diferenciación celular, la apoptosis, las respuestas adaptativas de células diferenciadas y la sincronización de funciones celulares, todo esto va integrado a la matriz extracelular; las uniones intercelulares, conocidas como uniones gap, estructuralmente constituidas por conexinas, tienen una participación activa en estos procesos (4,5,8,21–24); en cuanto a las condiciones patológicas, a causa de mutaciones genéticas heredadas o adquiridas, participan en el desarrollo de cardiopatías congénitas, arritmogénesis y remodelación eléctrica cardíaca, aterosclerosis e isquemia miocárdica, hipertensión arterial y remodelación miocárdica, en donde la MEC está completamente comprometida (21).

No se puede dejar a un lado la responsabilidad de la matriz extracelular en determinar la especificidad tisular y asimismo, se debe asociar de manera específica a todo tipo de enfermedades (4,25). Resaltando que la cantidad y composición de la matriz varía con los

diferentes tejidos, órganos y es de acuerdo a su función (26,27). Los cambios en los componentes de la matriz, los cuales son remodelados, degradados, re sintetizados localmente en forma constante, pueden modular las interacciones de una molécula con el entorno. La matriz también sirve como depósito para muchas moléculas de señalización extracelulares que controlan el crecimiento y la diferenciación celular (6). Desde este concepto tan esencial que los investigadores tienen acerca de la matriz, se inicia la nueva era de terapias celulares y operaciones de insertar matriz extracelular en la patología isquémica cardiaca (2, 3,28).

La investigación en el campo de la genética y biología molecular seguramente encontrarán recursos para la prevención y el tratamiento de las distintas cardiopatías en las que la comunicación intercelular tiene un papel fisiopatológico (4).

Las interacciones célula- matriz regulan las respuestas de los tejidos en la inflamación: Durante la lesión, las células inflamatorias residentes interactúan con esta matriz y usan esta estructura para migrar a lo largo del gradiente de las quimiocinas. El colágeno, las fibras elásticas, las proteínas de la membrana basal, las glucoproteínas y los proteoglucanos se hallan entre macro- moléculas estructurales de los mediadores de la matriz (9); en un proceso inflamatorio como se desencadena en la arteriosclerosis y en el infarto de miocardio se puede inferir que los mecanismos inflamatorios crean vias de señalizacion que inestabilizan la respuesta de reparacion y regeneración, permitiendo crear una tormenta de citoquinas que interrumpen la posibilidad de crear mecanismos de compensación a nivel vascular, exacerbando el proceso de infarto del paciente y la génesis de la aterosclerosis (29–33).

Lo primero que se debe hacer antes de mostrar la evidencia en el infarto de miocardio acerca de los estudios moleculares y celulares es reconocer que los tejidos, no se encuentran únicamente constituidos por agrupaciones celulares; gran parte de su volumen está constituido de un conjunto de macro y micro moléculas, que permiten crear funciones específicas e inespecíficas en los diversos procesos de metabolismos o/y enfermedades (4,34); Al ser lesionada la MEC contribuye a desarrollar enfermedades que afectan el micro ambiente de los tejidos (25,27,35), donde la matriz extracelular actúa como un filtro biofísico de protección, nutrición e inervación celular (12,36).

Mientras que en el infarto agudo de miocardio la matriz actúa como una cicatriz que no genera protección, nutrición e inervación celular a

las células que se encuentran aún en actividad y funcionalidad, se reconoce que la continuación del estrés que las células cardiacas reciben, inducen mecanismos de apoptosis, Sin embargo, ninguno de los procesos que ocurren durante la contracción cardiaca puede ser completamente comprendido sin tener en cuenta el papel de la MEC. En la zona infartada, la MEC es modificada, el colágeno tipo I disminuye entre el 80 al 40% y el colágeno tipo III aumenta del 10 al 35%, creando una fibrosis patológica. El resultado es un remodelado ventricular adverso, dilatación y disfunción tanto diastólica como sistólica (37,38). Se ha visto que las nuevas terapias como lo es el trasplante de células para la regeneración del miocardio isquémico está limitado por la escasa viabilidad del injerto y la retención celular baja, esto da una perspectiva de investigación a buscar nuevas formas de regenerar la matriz, reconociendo que en la miocardiopatía isquémica, la matriz extracelular está profundamente alterada (6,39–41).

En la actualidad existe una larga trayectoria de investigación sobre la regeneración cardíaca anfibia, siendo el modelo más adoptado el del pez cebra, dada su importante capacidad regenerativa y las posibilidades que ofrece para la manipulación genética. El corazón del pez cebra se regenera totalmente tras la amputación quirúrgica de la punta cardíaca, es decir, de una lesión que corresponda a una pérdida de aproximadamente 20% de la masa ventricular total. El mapeo genético que demuestran claramente que en realidad la principal fuente está constituida por miocardiocitos preexistentes dedicados a ello (42).

Después del nacimiento los corazones de mamífero carecen de esa capacidad de regeneración de la que goza el corazón del pez cebra, pero aun así, sus miocardiocitos también sufren un cierto grado de renovación tanto durante el envejecimiento normal como durante los procesos patológicos. Un estudio reciente demostró que es posible que las diferencias entre los corazones de mamífero y de pez no se apliquen necesariamente en las etapas tempranas del desarrollo. Usando el modelo de pez cebra, los autores extirparon la punta de ventrículo izquierdo (VI) de ratones recién nacidos de 1 día de vida y observaron una pronta respuesta regenerativa, similar a la del pez cebra adulto. Tres semanas después de la lesión, el defecto había sido sustituido por tejido miocárdico normal que mostró función contráctil normal para las 8 semanas (42).

Estudios en que se mapeaba el destino genético indicaron que esta regeneración era mediada por la proliferación de los miocardiocitos ya

existentes, al igual que ocurre en el pez cebra. Es de destacar que esta capacidad regenerativa no se observó en los ratones de 7 días de vida, sugiriendo que su pérdida puede coincidir con la binucleación de los miocardiocitos y una reducción de la actividad de los ciclos celulares. Sin embargo, este estudio indica que los mecanismos regenerativos del tipo del que se observa en el pez cebra están latentes en los corazones de mamífero. También ofrece un modelo de manejo genético que permitirá desentrañar los mecanismos en el mamífero adulto (42).

¿Algún día podremos superar el infarto agudo de miocardio y establecer un corazón renovado sin complicaciones secundarias? ¿La respuesta de optimizar trasplante celular está escondida en la matriz extracelular?

AGRADECIMIENTOS Y RECONOCIMIENTO

Los autores estamos cordialmente agradecidos por la colaboración brindada por la Universidad del Cauca. Anexo hacemos un reconocimiento especial a Mary Cruz Romero Rodríguez, estudiante de ingeniería industrial de la facultad de ingeniería de la Universidad Nacional de Colombia por aportarnos la edición y graficación del modelo ilustrado de la matriz extracelular a nivel miocárdico.

---

[1] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Grupo de Investigación en Salud (GIS), Cardiounicauca, Popayán, Colombia.
2 Integrante del Grupo de Investigación en Salud (GIS), Grupo de Investigación Cardiounicauca, Popayán, Colombia. Del Laboratorio al Campo (DLC).
3 Departamento de Cirugía General. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Grupo de Investigación en Salud (GIS), Grupo de Investigación Cardiounicauca, Popayán, Colombia.

Referencias

1. **Sadia Mohsin., Daniele Avitabile. MK. Stem Cells and Cardiac Repair. Stem Cells Int. Volume 201(1):2 pages.**
2. **Piao, H., Kwon, J.S., Piao S et al. Effects of cardiac patches engineered with bone marrow-derived mononuclear cells and PGCL scaffolds in a rat myocardial infarction model. Biomaterials. 2007;28(1):641–649.**
3. **Barandon, L., Couffinhal, T., Dufourcq P et al. Repair of myocardial infarction by epicardial deposition of bone-marrow-cell-coated muscle patch in a murine model. Ann Thorac Surg. 2004;78(1):1409–1417.**

4. Carol Mattson Porth. SC-G. Porth: Fisiopatología. Noverna ed. Wisconsin.: The Point.; 2014.
5. Cooper, G. Housman R. LA CELULA. Quinta. "Madrid": MARBAN; 2010. 2018 p.
6. Jhan Sebastian Saavedra Torres. LFZC. La matriz extracelular : un ecosistema influyente en la forma y comportamiento de las células. Morfolia. 2015;7(1):12–35.
7. Jimenez., Luis Felipe. HM. Biología Celular y Molecular. Primera. Mexico: Pearson: Educación de Mexico.; 2003.
8. Werner Müller-Esterl. Bioquimica: Fundamentos para medicina y ciencias de la vida. Primera. Barcelona, España: Reverté; 2008.
9. Rubin Emanuel., Gorstein Fred., Rubin Raphael., Schwarting Roland. SD. Patología Estructural. Fundamentos Clínico patólogicos en medicina. Cuarta Edi. Aravaca (Madrid)): Elsavier Saunders; 2006.
10. Juliana L. Dreyfuss. JSRO. Matriz extracelular e enzimas degradatórias na hematopoese e doenças. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008;30(5):398–405.
11. Heine H. La matriz extracelular y su regulación. Med Biológica. 1993;1.
12. Naranjo, T., Noguera- Salva, A., Guerrero F. La matriz extracelular: morfología, función y biotensegridad (parte I). REV ESP PATOL 2009. 2009;42(parte I):249–61.
13. Silvera, L., Barrios de Zurbarán C. La matriz extracelular : El ecosistema de la célula. Salud Uninorte Barranquilla. 2002;16:9–18.
14. Reinecke H, Poppa V MC. Skeletal muscle stem cells do not transdifferentiate into cardiomyocytes after cardiac grafting. J Mol Cell Cardiol. 2002;34(1):241–9.
15. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster JC. Patologia Estructural y Funcional Robbins y Cotran. Octava. Barcelona, España: Elsevier Saunders; 2010. 117;120-669.
16. Scott F. Gilbert. Biología del Desarrollo. Septima. Mexico: Panamericana; 2005.
17. José Schalper P., Kurt Schalper C., Camila Pierart Z. JPP. Análisis de la distribución de los componentes de membrana basal laminina , fibronectina y colágeno IV en vasos sanguíneos de patología mamaria benigna y maligna. Rev Chil Cirugía. 2003;55(3):249–54.
18. Eynard, Aldo R., Mirta A. Valentich. RAR. Histología y embriología del ser humano: bases celulares y moleculares. Cuarta. Buenos Aires: Panamericana; 2008.
19. Mario A- Dvorkin., Daniel P- Cardinali. RH-I. Bases Fisiològicas de la pràctica medica. Catorceava. Colombia, Bogota.: Panamericana; 2010.
20. Marta Lloret Saez Bravo., Domingo Navarro Bosch. PCLJ. Invasión y Metástasis. Biocáncer. 2004;1(1):1–8.
21. Jaitovich, A., Jaim G. Moléculas de adhesión: su papel en la fisiopatologIa cardiovascular. Med (B Aires). 2004;64(5).
22. Pereira, A., Veras, S., Silveira, E., RG Seabra, F., Perira-Pinto, L., Souza, L., Freitas R. El papel de las proteínas de la matriz extracelular y metaloproteinasas en los carcinomas de cabeza y cuello. Rev Bras Otorrinolaringol. 2005;71(1).
23. Luz Alba Silvera Arenas. CB de Z. La matriz extracelular : El ecosistema de la célula. Salud Uninorte Barranquilla. 2002;16:9–18.

24. Luisa Fernanda Zuñiga Cerón., Sofia Isabel Freyre Bernal., Carlos Alberto Navia. JSST. Adhesión celular : el ensamblaje de la vía al cáncer. Morfolia. 2014;6(2):3–19.
25. Tomas, A., Noguera- Salva, R., Fariñas-Guerrero F. La matriz extracelular : de la mecánica molecular al microambiente tumoral (parte II). Rev Esp Patol. 2010;43(1):24–32.
26. Diego Sbardella., Giovanni Francesco Fasciglione., Magda Gioia., Chiara Ciaccio., Grazia Raffaella Tundo., Stefano Marini. MC. Molecular Aspects of Medicine Human matrix metalloproteinases : An ubiquitarian class of enzymes involved in several pathological processes. Mol Aspects Med. 2012;33(2):119–208.
27. Harvey Lodish., Arnold Berk., Paul Matsudaira., Chris A. Kaiser., Monty Krieger., Matthew P. Scott., S. Lawrence Zipursky. JD. Biología Celular Y Molecular. Quinta. Buenos Aires: Medica Panamericana; 2006. 1-973 p.
28. Juan C. Chachques. Myocardial Assistance by Grafting a New Bioartificial Upgraded Myocardium (MAGNUM Trial): Clinical Feasibility Study. Soc Thorac Surg. Volume 85(Issue 3):Pages 901–908.
29. Shih JCH, Kelemen DW. Possible Role of Viruses in Atherosclerosis. In Springer US; 1995 [cited 2017 Apr 14]. p. 89–98. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-1957-7_9
30. Augusto Rojas Martínez. Genética y medicina molecular en cardiología [Internet]. Vol. 54, Rev Esp Cardiol. Spanish Society of Cardiology; 2001 [cited 2017 Apr 14]. 91-108 p. Available from: http://www.revespcardiol.org/es/infeccion-aterosclerosis/articulo/10021525/
31. Stephen J. Mcphee. Fisiopatología de la enfermedad: Sexta. China: Mc Graw Hill- LANGE; 2010.
32. Lahoz C, Mostaza JM. La Aterosclerosis como enfermedad sistémica. Rev Española Cardiol [Internet]. 2007 Feb [cited 2017 Apr 14];60(2):184–95. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893207750091
33. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrange D, Creager MA, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Am J Cardiol [Internet]. 1995 Feb 23 [cited 2017 Apr 14];75(6):71B–74B. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7863979
34. Eruman, M., Litovsky S. Aspectos fisiopatológicos y moleculares en la remodelación de la matriz extracelular vascular. REV ARGENT CARDIOL. 2007;75:137–44.
35. Francisco Arvelo. M-FP. Aspectos Moleculares y Celulares. Acta Científica Venez. 2001;52(1):304–12.
36. Nieto, Olga A., Jimenez, J., García, D., Giraldo, A., Landazuri P. Metaloproteinasas de la matriz extracelular y lipoproteínas de alta densidad en individuos jóvenes. Rev Investig - Univ del Quindío. 2012;23(2):8–16.
37. Lovell-Badge R. The future for stem cell research. Nature. 2001;414(1):88–91.
38. Tara L. Rasmussen. Getting to the Heart of Myocardial Stem Cells and Cell Therapy. Circulation. 2011;123(1):1771–9.

39. Hierlihy, A.M., Seale, P., Lobe, C.G., Rudnicki, M.A., and Megeney LA. The post-natal heart contains a myocardial stem cell population. FEBS Lett. 2002;530(1):239–243.
40. Laflamme, M.A. and Murry CE. Regenerating the heart. Nat Biotechnol. 2005;23(1):845–856.
41. Messina, E., De Angelis, L., Frati G et al. Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. Circ Res. 2004;95(1):911–921.
42. Daniel A Jones. Terapia celular en la enfermedad cardiovascular. Rev Urug Cardiol. 2013;28(doi:10.1136/heartjnl-2011-301540):247–56.

2 archivos adjuntos