

## PUESTA AL DÍA

Genética y biología molecular en cardiología (I)

### Biología molecular para el cardiólogo clínico: de una entelequia a una necesidad

Ramón Brugada\*, Xavier Bosch\*\*, Julián P. Villacastín\*\*\* y Fernando Alfonso\*\*\*

\*Director invitado. \*\*Editor-Jefe. \*\*\*Editores asociados.

En los últimos 50 años se ha avanzado mucho en el tratamiento de las cardiopatías, lo que ha permitido disminuir su incidencia y mortalidad. Ello se ha debido, en gran parte, a los avances en la tecnología diagnóstica y terapéutica. Sin embargo, como cardiólogos clínicos, somos conscientes de que la mayoría de las enfermedades cardíacas son estructurales y crónicas y que, a pesar de que se diagnostican de forma más precoz y se tratan con mayor agresividad y eficacia, continúan progresando indefectiblemente a pesar de nuestros esfuerzos. Esta evidencia e importante limitación de nuestro trabajo se debe, sobre todo, a la poca disponibilidad de tratamientos específicos dirigidos, no tanto a los síntomas que ocasionan las enfermedades como a su etiología, así como a nuestro escaso conocimiento de los mecanismos básicos responsables de la enfermedad.

La última década, sin embargo, ha sido decisiva para que la cardiología realice un cambio definitivo para mejorar esta situación. El cambio de orientación que ha experimentado la investigación básica, posible gracias al desarrollo de avanzadas tecnologías informáticas y de biología molecular, ha abierto una nueva área con un enorme potencial. Esta nueva disciplina, bautizada con el nombre de cardiología molecular, tiene por objetivo descubrir los mecanismos básicos de las enfermedades cardiovasculares identificando las moléculas que intervienen en la génesis de las enfermedades y en su progresión. Como resultado, en estos últimos años se ha logrado un gran avance en el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares de las patologías cardiovasculares. En estos momentos, estamos comenzando a conocer cómo se puede actuar controlando la expresión de un determinado gen o modulando la función de receptores esenciales, canales de sodio, moléculas de señalización y vías metabólicas.

La aplicación de las técnicas de biología molecular y celular ha permitido comprender los mecanismos específicos subyacentes de algunas de las causas de la aterosclerosis, ha proporcionado modelos animales

complejos para el estudio de la enfermedad y ha suministrado importante información sobre posibles tratamientos totalmente nuevos. Cabe recordar que la investigación sobre el tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas nació de las investigaciones de los Premios Nobel Michael Brown y Joseph Goldstein, quienes demostraron que la hipercolesterolemia familiar se debe a la ausencia del receptor de las LDL en la forma de transmisión homocigótica y su expresión inadecuada en la forma heterocigótica. Este importante descubrimiento abrió también la posibilidad de nuevos tratamientos basados en la restitución del receptor de las LDL o la elevación de las HDL.

En el desarrollo de nuevos fármacos se ha avanzado mucho en su diseño racional basado en la estructura proteica, la tecnología del ADN recombinante, y en los métodos para utilizar la selectividad del lugar de combinación del anticuerpo como un medio analítico. Debe recordarse que el primer fármaco obtenido por ingeniería genética fue el rt-PA, derivado de la clonación y expresión del gen activador tisular del plasminógeno. La facilidad con que las técnicas de ingeniería genética permiten la clonación y expresión de nuevas proteínas y la modificación de proteínas conocidas ha facilitado la identificación de activadores del plasminógeno más selectivos para la fibrina y con mejor farmacocinética como el r-PA o el TNK-tPA.

En el campo de las miocardiopatías, se ha definido una causa hereditaria de la hipertrofia cardíaca al identificarse mutaciones específicas de sentido erróneo en la cadena pesada de la betamiosina y su relación con el pronóstico de los pacientes. Además, se ha comprobado que mutaciones de la tropomiosina y la troponina T pueden causar también miocardiopatía hipertrófica, pudiéndose demostrar, asimismo, en cultivo celular, las consecuencias estructurales de las mutaciones en sentido erróneo de la miosina.

Actualmente es posible, pues, restituir los genes que faltan en algunas patologías como ocurre en el déficit del receptor de las LDL, reprimir genes que contribuyen a una enfermedad, como se hace en los modelos de restenosis postangioplastia, o aumentar la expresión de algunos de ellos, como en el caso de los implicados en la activación del plasminógeno tisular. La importan-

cia de este nuevo tipo de investigación ha revolucionado el mundo académico. Así, los centros de cardiología de reputación internacional han realizado grandes inversiones en instalaciones y personal de laboratorio para poder mantener su actividad investigadora al más alto nivel. En Estados Unidos, ello ha conllevado un dilema económico muy importante pues se han tenido que invertir grandes cantidades de dinero en investigación básica mientras que, en el campo clínico, se han sucedido continuos recortes en los costes médicos por parte de las compañías aseguradoras. Pero también ha cambiado algo en la mentalidad del cardiólogo clínico. Éste, consciente de la importancia que la biología molecular tendrá en el futuro, está invirtiendo parte de su tiempo en proyectos de investigación básica. El resultado de todo ello es la formación de una nueva generación de cardiólogos, con amplios conocimientos de biología molecular y con unas inquietudes que van más allá de sus deberes clínicos. Su curiosidad científica está permitiendo que la cardiología avance y que se vislumbre un futuro en el cual se disponga de medicamentos mejores, dirigidos a problemas mucho más específicos que los actuales y en el que nuestros pacientes tengan mayores expectativas y gocen de una mejor calidad de vida.

Con tanta información nueva, el clínico, no acostumbrado al lenguaje básico de la biología molecular, se está viendo desbordado. Es difícil en la actualidad leer un artículo en revistas de medicina sin que se encuentren expresiones sobre genética y biología molecular. La complejidad de esta nueva disciplina es tal que incluso los mismos investigadores se ven limitados a comprender sólo su propio campo. La realidad, sin embargo, es que la biología molecular no ha hecho

más que empezar y que este problema se agudizará en los próximos años.

Para el cardiólogo clínico, es importante, pues, que se familiarice con este nuevo lenguaje para mantener sus conocimientos a un buen nivel. Ésta es precisamente la finalidad de esta serie de artículos que, con este número, inicia REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA en esta nueva «Puesta al Día», y que tiene por objetivo hacer llegar el mensaje molecular a los médicos interesados en el área cardiovascular, tanto clínicos como investigadores. Conscientes de la complejidad de este mensaje, los distintos investigadores participantes han intentado exponer, con un lenguaje fácil de entender, los avances y la evolución de la cardiología en sus respectivos campos. Hemos querido abarcar la investigación cardiovascular desde bastantes puntos, desde los modelos animales, que se han convertido en pieza clave en los proyectos actuales, a trabajos más clínicos. Así, tras un primer artículo de introducción a este tema seguirán otros dedicados a la aterosclerosis y la isquemia miocárdica, la hipertrofia miocárdica y la insuficiencia cardíaca, las arritmias y nuevas formas de tratamiento basadas en la genética y la biología molecular, sin olvidar los aspectos éticos que pueden llegar a plantearse en este campo. Todo ello desarrollado de forma lo más inteligible posible por parte de científicos de reconocido prestigio internacional que están trabajando en laboratorios punteros en estas tecnologías.

Estamos convencidos de que esta nueva «Puesta al Día» despertará el interés de los lectores de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA y ayudará a cubrir el vacío de conocimientos actualmente existente, hecho que se ha convertido ya en una auténtica necesidad.