



Revista argentina de cardiología

ISSN: 0034-7000

ISSN: 1850-3748

Sociedad Argentina de Cardiología

BUCHHOLZ, BRUNO

Nuevos mecanismos fisiopatológicos en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

Revista argentina de cardiología, vol. 89, núm. 1, 2021, Enero-Febrero, p. 79

Sociedad Argentina de Cardiología

DOI: <https://doi.org/10.7775/rac.es.v89.i1.19813>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305367201017>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Nuevos mecanismos fisiopatológicos en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

Schiattarella GG, Altamirano F, Kim SY, Tong D, Ferdous A, Piristine H, et al. Xbp1s-FoxO1 axis governs lipid accumulation and contractile performance in heart failure with preserved ejection fraction. **Nat Commun.** 2021; 12(1): 1684. doi: 10.1038/s41467-021-21931-9.

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) es actualmente la forma más prevalente de insuficiencia cardíaca y su diagnóstico se encuentra en constante aumento. Más de dos tercios de los pacientes mayores de 65 años con insuficiencia cardíaca sufren de ICFEp. A pesar de esto, aun no existe un tratamiento específico efectivo, y el manejo de este gran número de pacientes se basa en el tratamiento sintomático y la corrección de factores de riesgo. La ICFEp es un síndrome multicausal con una fisiopatología compleja y aun difícil de comprender. Sin embargo, se sabe que la mayoría de estos pacientes presentan obesidad y síndrome metabólico, con una afectación funcional cardíaca que es independiente del riesgo incrementado de sufrir isquemias miocárdicas. Ha sido bien documentada la esteatosis de los miocitos en los corazones insuficientes y la relación causal entre la acumulación de lípidos y la disfunción diastólica y sistólica. En la actualidad, se puede considerar a la ICFEp como la manifestación clínica más frecuente de la cardiomiopatía lipotóxica, aunque los mecanismos moleculares por los cuales se producen las alteraciones metabólicas con repercusión funcional en el miocardio son muy poco conocidos.

En este trabajo, Schiattarella y cols. utilizan miocitos aislados de ratas y un modelo *in vivo* de ICFEp en ratones por sobrealimentación con dieta rica en grasa más la administración de L-NAME, un inhibidor no específico de la enzima óxido nítrico sintetasa para

estudiar el rol de la Xbp1s (*X-box binding protein 1*) y la FoxO1 (*Forkhead box protein O1*) en los mecanismos de la patogénesis de la ICFEp de origen cardiometabólica. Utilizando ratones transgénicos observaron que Xbp1s promueve la degradación de FoxO1, y este último, a su vez, promueve la acumulación de lípidos en el miocito. Interesantemente, la sobreexpresión específica de Xbp1s o la depleción de FoxO1 en los cardiomiocitos disminuye el fenotipo de ICFEp y la esteatosis cardíaca. Por último, también observaron una disminución de la expresión de STUB1, un blanco transcripcional directo de Xbp1s y que participa en mantener la estabilidad de FoxO1 en las células musculares cardíacas.

Estudios previos demostraron un efecto cardioprotector de la activación de Xbp1s y que su inhibición puede participar en el deterioro funcional de la ICFEp. La vía Xbp1s-FoxO1 se encuentra río abajo de un mecanismo que se activa por sensores transmembrana del retículo endoplasmático en respuesta al estrés celular y que se conoce como respuesta a proteínas desplegadas o UPR (Unfolded Protein Response). Ante una situación estresante, la UPR busca recuperar el funcionamiento normal de la célula o, en su defecto, induce su muerte programada.

La ICFEp es un síndrome altamente heterogéneo en el cual los pacientes pueden tener distintos factores predisponentes. La falta de conocimientos en los mecanismos fisiopatológicos de la ICFEp limita el avance en el estudio de nuevas oportunidades terapéuticas. En este estudio, Schiattarella y cols. realizan un aporte significativo al conocimiento de este síndrome utilizando un modelo cardiometabólico de relevancia clínica, simulando las formas de presentación más prevalente de la ICFEp. Identificaron el eje biológico Xbp1s-STUB1-FoxO1 como elemento clave en la regulación de la esteatosis cardíaca en la ICFEp, abriendo un nuevo camino de estudio al ubicar a los trastornos metabólicos en un rol central en la patogénesis de estos pacientes que sufren un síndrome complejo y no solo una disfunción diastólica aislada.