

Título: EL PAPEL DE LA DEMETILACIÓN DE HISTONAS EN EL DESARROLLO DE LA HIPERTROFIA CARDÍACA

DESCRIPCIÓN

Convocatoria No. 657-2014

Entidad: UNIVERSIDAD DE LA SABANA - UNISABANA

Grupo de Investigación: COL0019427 - Centro de Investigación Biomédica Universidad de La Sabana (CIBUS)

Investigador Principal: Fernando Lizcano Losada

Resumen Ejecutivo: Teniendo en cuenta que las enfermedades cardiovasculares son uno de los principales problemas de salud pública (incluso por encima del cáncer) y el músculo cardíaco es el órgano afectado por muchas enfermedades crónicas no transmisibles. La respuesta hipertrófica del miocardio es un evento frecuente en el que patológicamente se encuentran involucrados muchos genes de reprogramación fetal.

Las modificaciones epigenéticas ocasionadas por una variación funcional de las proteínas histonas y del ADN, pueden regular los genes comprometidos en los cambios hipertróficos del corazón. JMJD2a/KDM4a es una demetilasa de histonas que produce hipertrófica miocárdica en estudios experimentales.

Estudios previos han demostrado la asociación directa de JMJD2a con el desarrollo de hipertrofia cardíaca en un modelo murino. El mayor aumento de esta proteína en estos modelos requieren una valoración funcional en humanos. En la presente investigación queremos conocer el papel que desempeña JMJD2a en la inducción de la hipertrofia cardíaca en cardiomiocitos humanos. Teniendo en cuenta el gran desconocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la respuesta hipertrófica y la falta de terapias específicas para prevenir la hipertrófica y la falla cardíaca. Consideramos que la caracterización funcional de JMJD2a en el músculo cardíaco y la aproximación de un posible blanco terapéutico es un plausible argumento de investigación. La descripción inicial y la caracterización funcional inicial de JMJD2a la hicimos nosotros con un grupo del Brigham and Women's Hospital, afiliado a Harvard Medical School. En el que se observó la directa relación de JMJD2a con la proteína de retinoblastoma, que usualmente se ve alterada en estudios moleculares de hipertrofia cardíaca.

Para lograr el cumplimiento de los objetivos nos encausamos en aproximación de modelos moleculares de medicina regenerativa. Para tal propósito realizaremos estudios de cultivos celulares tanto de líneas celulares de cardiomiocitos como aquellos modelos pluripotentes inducidos de células humanas (AC16, iCell, Cor.4U) adicionalmente valoración de expresión génica y proteómica. Western blot, RNAi, transfecciones, etc. Una vez se conozca el comportamiento de las proteínas demetilasas en modelos hipertróficos normal y patológico del corazón bajo distintas condiciones, los

canales de señalización que afectan a JMJD2a, y los canales activados por JMJD2a; podría ayudarnos a explorar posibles eventos moleculares que descifren las causas de la hipertrofia cardíaca.

Con este conocimiento podríamos entender mejor el efecto de los tratamientos actuales para la hipertrofia cardíaca y posiblemente diseñar nuevos tratamientos que puedan alterar estas señales celulares, teniendo en cuenta que no existen actualmente tratamientos que pretendan bloquear la respuesta hipertrófica atacando las moléculas que participan en este canal de señalización para reducir el riesgo de falla cardíaca.