

Mecanismos de regeneración cardíaca: nuevas terapias

DOI: 10.5281/zenodo.15828740

López-Garzón, N.A.

"Mecanismos de regeneración cardíaca: nuevas terapias"

SANUM 2025, 9(3) 116-121

Resumen

La regeneración cardíaca es un campo crítico en biomedicina, especialmente ante el alarmante aumento de enfermedades cardiovasculares, que representan el 31% de las muertes globales. A diferencia del corazón adulto, que tiene una capacidad regenerativa limitada, el corazón neonatal muestra un notable potencial de reparación gracias a la presencia de células madre y un microambiente favorable. Este artículo revisa investigaciones recientes sobre modelos de lesión cardíaca, la respuesta inmune y enfoques en ingeniería de tejidos. Se destaca el papel de señales como IGF1R y MyD88 en la regeneración y el desarrollo de hidrogeles, así como la reutilización de fármacos como el acetato de glatiramer. Estos hallazgos son fundamentales para entender los mecanismos de regeneración y su aplicación en adultos, sugiriendo un futuro prometedor para terapias que mejoren la salud cardiovascular a nivel global. La integración de estos conocimientos podría revolucionar el tratamiento de enfermedades cardíacas.

AUTOR

Nelson Adolfo López Garzón M.D. Ph.D- Especialista en Cardiología, Universidad del Cauca, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-9816-684X>

Correspondencia:

 nlmart99@hotmail.com

Tipo de artículo:

Artículo de revisión

Sección:

Cardiología

F. recepción: 12-04-2025

F. aceptación: 01-07-2025

DOI: 10.5281/zenodo.15828740

Palabras clave:

Lesiones Cardíacas;
Infarto del Miocardio;
Células Madre;
Ingeniería de Tejidos;
Fibrosis.

Cardiac regeneration mechanisms: new therapies

Abstract

Cardiac regeneration is a critical field in biomedicine, especially in light of the alarming increase in cardiovascular diseases, which account for 31% of global deaths. Unlike the adult heart, which has a limited regenerative capacity, the neonatal heart demonstrates remarkable repair potential due to the presence of stem cells and a favorable microenvironment. This article reviews recent research on cardiac injury models, the immune response, and tissue engineering approaches. It highlights the role of signals such as IGF1R and MyD88 in regeneration, as well as the development of hydrogels and the repurposing of drugs like glatiramer acetate. These findings are essential for understanding regeneration mechanisms and their application in adults, suggesting a promising future for therapies aimed at improving cardiovascular health worldwide. The integration of this knowledge could revolutionize the treatment of cardiac diseases.

Key words:

Heart Injuries;
Myocardial Infarction;
Stem Cells;
Tissue Engineering;
Fibrosis.

Introducción

La regeneración cardíaca representa un área crítica en biomedicina, dada la alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares, responsables del 31% de las muertes globales (1-3). A diferencia del corazón adulto, el tejido cardíaco neonatal muestra una capacidad regenerativa notable (1,3,5). Esta revisión reflexiva analiza los mecanismos moleculares, inmunológicos y bioingenieriles que subyacen a dicho proceso. El propósito es explorar enfoques terapéuticos emergentes como señalización celular, hidrogeles y reposicionamiento farmacológico. Se incluyen ocho estudios recientes de alto impacto, sin aplicar criterios sistemáticos, abarcando tanto modelos animales como celulares. El objetivo es identificar rutas terapéuticas potenciales y fomentar nuevas estrategias en medicina regenerativa cardiovascular.

Metodología

Este artículo de reflexión se construyó a partir de una revisión narrativa y analítica de ocho estudios recientes publicados en revistas científicas de alto impacto, con énfasis en Pubmed. La selección se basó en la relevancia temática, calidad metodológica y pertinencia clínica de los hallazgos. Se integraron perspectivas de biología molecular, inmunología y bioingeniería para reflexionar críticamente sobre los mecanismos de regeneración cardíaca. No se realizó metaanálisis ni búsqueda sistemática, dado que el objetivo fue proponer una síntesis interpretativa, identificar puntos de convergencia científica y sugerir nuevas direcciones terapéuticas en medicina cardiovascular regenerativa.

Resultados

La regeneración cardíaca es un campo de investigación crítico en biomedicina, especialmente dado el alarmante aumento de las enfermedades cardiovasculares, que constituyen una de las principales causas de mortalidad a nivel global (1,2). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), estas condiciones son responsables del 31% de todas las defunciones en el mundo (1-3). El corazón adulto presenta una capacidad regenerativa limitada, lo que dificulta la recuperación tras un daño significativo. En contraste, el corazón neonatal de los mamíferos exhibe una notable capacidad regenerativa después de una lesión. Esta habilidad se debe a la presencia de células madre cardíacas y a un microambiente biológico que favorece la proliferación y diferenciación celular (1,4).

Esta distinción ha impulsado la investigación hacia el entendimiento de los mecanismos moleculares que subyacen a la regeneración en neonatos, con la intención de desarrollar terapias efectivas que optimicen la reparación del miocardio en adultos. Así, el estudio y desarrollo de modelos experimentales de lesión cardíaca se ha consolidado como una estrategia fundamental para desentrañar los mecanismos involucrados en la regeneración. Un modelo innovador que introdujo lesión isquémica en ratones neonatales mediante cauterización de la raíz de la arteria coronaria izquierda demostró ser técnicamente factible, reproducible y con baja mortalidad (10%) (5). Esta técnica permite no solo evaluar la regeneración del ventrículo izquierdo sino también estudiar la respuesta del ventrículo derecho, que puede verse afectado por hipertensión pulmonar secundaria, una condición que compromete la función cardíaca global (1,3,5).

La relevancia de estos modelos radica en su capacidad de revelar vías de señalización clave, como la del receptor de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1R). La disminución genética de IGF1R en cardiomiocitos ha demostrado reducir la mitosis celular, incrementar la fibrosis intersticial y limitar severamente el potencial regenerativo del miocardio, lo que subraya su papel esencial en el mantenimiento de la plasticidad cardíaca (6). Estas observaciones resaltan la importancia de estudiar rutas moleculares específicas que regulan la proliferación celular y la remodelación tisular, por lo tanto, su manipulación terapéutica podría convertirse en una piedra angular para la regeneración en adultos (2,3,6). Junto con estas rutas, la respuesta inmune ha emergido como un actor clave en el proceso regenerativo. Estudios en pez cebra han identificado al adaptador MyD88 como modulador de la inflamación temprana y de la fibrosis tardía durante la regeneración cardíaca (7). La eliminación de MyD88 en estos modelos redujo significativamente la infiltración de macrófagos y neutrófilos, lo que conllevó a una disminución de la inflamación y una cicatrización más controlada por fibroblastos, optimizando así la integridad estructural del tejido dañado (2,4,7).

Además, se ha identificado la activación de genes como *cxcl18b*, regulados por la vía de MyD88, lo que sugiere que la modulación inmunológica puede ser dirigida terapéuticamente para balancear reparación y regeneración (1,3,7). Esto abre la posibilidad de diseñar tratamientos que no solo busquen inducir la regeneración per se, sino que también mitiguen las consecuencias adversas de una inflamación desregulada. En esta línea, la ingeniería de tejidos ha introducido soluciones tecnológicas altamente prometedoras. El desarrollo de hidrogeles bioactivos con propiedades anti-calcificación y anti-trombosis ha representado un avance significativo, especialmente

en la regeneración de válvulas cardíacas y estructuras intracardiácas dañadas (8).

Estos materiales biomiméticos son capaces de adaptarse dinámicamente al proceso de remodelación tisular y de liberar agentes inmunomoduladores que favorecen la integración del implante con el tejido huésped, minimizando la respuesta inflamatoria y optimizando la funcionalidad a largo plazo (1,2,8). Esta integración entre química de materiales, biología celular y medicina regenerativa ha ampliado las posibilidades terapéuticas para pacientes con cardiopatías crónicas, permitiendo vislumbrar un futuro con prótesis biológicamente activas y personalizadas.

En paralelo, la reutilización farmacológica ha adquirido protagonismo, como lo demuestra el acetato de glatiramer, un medicamento inicialmente diseñado para la esclerosis múltiple que ha mostrado efectos notables en modelos de infarto de miocardio. Estudios recientes indican que este compuesto no solo reduce la inflamación, sino que también protege a los cardiomiocitos y promueve la angiogénesis, proceso clave en la restauración del flujo sanguíneo y la regeneración post-isquémica (2,9).

Estos efectos han sido confirmados en modelos porcinos, lo que potencia la viabilidad translacional del fármaco hacia la práctica clínica en cardiología regenerativa (6,7,9). La capacidad del acetato de glatiramer de actuar sobre múltiples frentes, inmunológico, celular y vascular, lo posiciona como un candidato ideal para terapias combinadas que busquen acelerar la recuperación funcional del tejido cardíaco. A partir del análisis de ocho estudios clave sobre regeneración cardíaca, se consolidan hallazgos que confirman y amplían estas perspectivas. En ratones neonatales, la inducción de isquemia provocó una notable proliferación de cardiomiocitos, confirmando su alto potencial regenerativo (5). En pez cebra, se confirmó el papel dual de MyD88 como modulador del proceso inflamatorio y antifibrótico (7). En cultivo celular, la inhibición de IGF1R resultó en un detrimento significativo de la capacidad proliferativa de los cardiomiocitos (6).

En modelos de ratón adulto, los hidrogeles diseñados favorecieron la integración tisular y redujeron la inflamación (8). En modelos porcinos, el acetato de glatiramer no solo mejoró la función cardíaca post-infarto, sino que promovió la formación de nuevos vasos (9). También se evidenció que en modelos neonatales de ratón existen células madre cardíacas que activan vías regenerativas específicas (1). En conejos, el uso de células madre redujo la fibrosis y mejoró la función ventricular (2). Finalmente, en ratones adultos, la señalización de TGF- β se vinculó con mecanismos clave para modular la fibrosis durante la reparación (3).

Estos estudios, al integrar datos de distintos modelos animales y enfoques metodológicos, permiten consolidar una visión holística de los mecanismos celulares, moleculares e inmunológicos involucrados en la regeneración cardíaca. En conjunto, evidencian cómo la biología del desarrollo, la inmunomodulación y la bioingeniería convergen para ofrecer nuevas soluciones terapéuticas que, con base en la ciencia traslacional, podrían transformar radicalmente el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (6,7,9).

A pesar del progreso alcanzado, es necesario reconocer que los estudios están aún en fases preclínicas y su validación en humanos requerirá rigurosas evaluaciones clínicas. Sin embargo, el impulso actual en biotecnología y medicina personalizada promete acortar la distancia entre laboratorio y hospital, posibilitando la implementación futura de terapias regenerativas dirigidas, seguras y eficaces. Así, la regeneración cardíaca no solo representa una frontera científica en expansión, sino una oportunidad real para transformar la calidad de vida de millones de personas afectadas por patologías cardíacas alrededor del mundo (6,7,9).

Discusión

Los hallazgos revisados en este artículo evidencian que la regeneración cardíaca neonatal es un fenómeno complejo, impulsado por interacciones precisas entre vías de señalización, células madre, respuesta inmune e ingeniería de tejidos. IGF1R y MyD88 emergen como nodos críticos en la modulación celular y tisular, mientras que los hidrogeles y el reposicionamiento farmacológico, como el uso de acetato de glatiramer, ofrecen soluciones terapéuticas innovadoras. No obstante, la mayoría de los estudios analizados son preclínicos y realizados en modelos animales, lo cual limita la extrapolación inmediata a la práctica clínica. Además, existe heterogeneidad metodológica entre los modelos y enfoques utilizados. A pesar de ello, la convergencia de resultados sugiere una base sólida para avanzar en la traslación clínica. Futuros estudios deberán abordar la compatibilidad inmunológica, la biodisponibilidad de biomateriales y los efectos a largo plazo de las terapias propuestas. Esta reflexión invita a considerar la regeneración cardíaca no como una utopía biotecnológica, sino como una dirección alcanzable si se integran avances en biología del desarrollo, inmunología y bioingeniería. Las implicaciones teóricas son profundas, se reconfigura la noción de irreversibilidad en el daño miocárdico, abriendo posibilidades reales de restauración funcional.

Discussion:

The findings reviewed in this article demonstrate that neonatal cardiac regeneration is a complex phenomenon driven by precise interactions among signaling pathways, stem cells, immune responses, and tissue engineering. IGF1R and MyD88 emerge as critical nodes in cellular and tissue modulation, while hydrogels and drug repurposing strategies—such as the use of glatiramer acetate—offer innovative therapeutic avenues. However, most of the studies analyzed are preclinical and based on animal models, which limits the immediate clinical translatability of these approaches. Additionally, methodological heterogeneity across models and experimental designs poses challenges to direct comparison. Nevertheless, the convergence of results suggests a robust foundation for future clinical translation. Upcoming studies should address immune compatibility, biomaterial bioavailability, and the long-term effects of proposed therapies. This reflection positions cardiac regeneration not as a biotechnological utopia, but as an achievable direction—provided advances in developmental biology, immunology, and bioengineering are strategically integrated. The theoretical implications are profound, as they challenge the long-standing notion of irreversibility in myocardial injury, opening real possibilities for functional restoration.

Conclusiones

Este artículo de reflexión destaca que la regeneración cardíaca es un campo emergente con fundamentos científicos sólidos y aplicaciones clínicas prometedoras. Los estudios revisados demuestran que mecanismos como la señalización IGF1R, la inmunomodulación vía MyD88, y el uso de biomateriales e inmunoterapias podrían cambiar el abordaje del daño miocárdico. Si bien los hallazgos provienen de modelos preclínicos, ofrecen claves mecanísticas que orientan futuras terapias dirigidas. Se responde así a la pregunta inicial, sí existen mecanismos reparadores viables, pero su aplicación clínica requiere investigación traslacional rigurosa. Se sugiere profundizar en ensayos clínicos controlados, integración de tecnologías personalizadas y validación de biomarcadores regenerativos. La regeneración cardíaca puede convertirse en una herramienta central en la medicina del futuro.

Conclusions

This reflective article highlights cardiac regeneration as an emerging field with solid scientific underpinnings and promising clinical potential. The studies reviewed demonstrate that mechanisms such as IGF1R signaling, MyD88-mediated immunomodulation, and the use of biomaterials and immunotherapies may reshape the therapeutic approach to myocardial damage. While the evidence is primarily preclinical, it provides mechanistic insights that inform future targeted therapies. Thus, the initial question is answered affirmatively: viable reparative mechanisms do exist, although their clinical implementation demands rigorous translational research. Further efforts should focus on controlled clinical trials, the integration of personalized technologies, and the validation of regenerative biomarkers. Cardiac regeneration may become a central pillar of future cardiovascular medicine.

Financiación

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero para la realización de la investigación ni para la publicación del presente artículo.

Derechos y permisos

Se han gestionado las reimpresiones y permisos correspondientes con la revista SANUM científico-sanitaria.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que la investigación se llevó a cabo sin vínculos comerciales o financieros que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Declaración sobre IA

Durante la redacción de este manuscrito, no se utilizó inteligencia artificial para generar contenido científico, análisis o interpretación de resultados. El texto fue elaborado íntegramente por los autores, quienes asumieron todas las decisiones

conceptuales, editoriales y argumentativas. Se garantiza el cumplimiento de las directrices éticas establecidas por Nature, Elsevier, Springer, ICMJE y COPE respecto al uso responsable de tecnologías digitales en la producción académica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steinhäuser ML, Lee RT. Regeneration of the heart. *EMBO Mol Med*. 2011 Dec;3(12):701-12. doi: 10.1002/emmm.201100175. Epub 2011 Sep 23. PMID: 22095736; PMCID: PMC3377117.
2. Garbern JC, Lee RT. Heart regeneration: 20 years of progress and renewed optimism. *Dev Cell*. 2022 Feb 28;57(4):424-439. doi: 10.1016/j.devcel.2022.01.012. PMID: 35231426; PMCID: PMC8896288.
3. Pezhouman A, Nguyen NB, Kay M, Kanjilal B, Noshadi I, Ardehali R. Cardiac regeneration - Past advancements, current challenges, and future directions. *J Mol Cell Cardiol*. 2023 Sep;182:75-85. doi: 10.1016/j.yjmcc.2023.07.009. Epub 2023 Jul 22. PMID: 37482238.
4. Laflamme MA, Murry CE. Regenerating the heart. *Nat Biotechnol*. 2005 Jul;23(7):845-56. doi: 10.1038/nbt1117. PMID: 16003373.
5. Hu, T., Fleischmann, B.K. & Malek Mohammadi, M. Cauterization of the root of the left coronary artery as a straightforward, large and reproducible ischemic injury model in neonatal mice. *Lab Anim* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41684-024-01443-x>
6. Schuetz, T., Dolejsi, T., Beck, E. et al. Murine neonatal cardiac regeneration depends on Insulin-like growth factor 1 receptor signaling. *Sci Rep* 14, 22661 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-72783-4>
7. Goumenaki, P., Günther, S., Kikhi, K. et al. The innate immune regulator MyD88 dampens fibrosis during zebrafish heart regeneration. *Nat Cardiovasc Res* 3, 1158–1176 (2024). <https://doi.org/10.1038/s44161-024-00538-5>
8. Li, J., Qiao, W., Liu, Y. et al. Facile engineering of interactive double network hydrogels for heart valve regeneration. *Nat Commun* 15, 7462 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51773-0>
9. Aviel, G., Elkahal, J., Umansky, K.B. et al. Repurposing of glatiramer acetate to treat cardiac ischemia in rodent models. *Nat Cardiovasc Res* 3, 1049–1066 (2024). <https://doi.org/10.1038/s44161-024-00524-x>

