

# La proteína Orai1 abre nuevas oportunidades en la lucha contra el ataque al corazón

- Un grupo de investigación perteneciente al Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) ha descrito un mecanismo que se activa tras un infarto de miocardio y que implica a las proteínas Orai1, AC8 y CREB.
- Estas proteínas están implicadas en el aumento del calcio en el corazón, lo que daña la función cardíaca y puede conducir a la insuficiencia del corazón, con fatales consecuencias.
- La inhibición de Orai1 podría ser una nueva estrategia terapéutica para prevenir la progresión de la enfermedad después de un infarto, ayudando a reducir el daño aún mayor.

Sevilla, 21 de marzo de 2024

El infarto de miocardio es una de las principales causas de muerte en el mundo. Casi la mitad de pacientes con insuficiencia cardíaca mueren en los 5 años siguientes al diagnóstico, según la OMS. Buscando nuevos enfoques para reducir estas cifras, un equipo multidisciplinar, liderado por el **Grupo de Fisiopatología Cardiovascular** del **Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)**, ha descrito recientemente una posible vía terapéutica. Esta implica una proteína esencial para la regulación del ion calcio dentro de las células, Orai1, que muestra una expresión aumentada tras un infarto de miocardio.

Esta manifestación parece estar directamente relacionada con la posibilidad de sufrir consecuencias más graves, incluso letales, a posteriori. Con el apunte hacia una nueva diana terapéutica, con esta investigación creen que podrían pautarse nuevos tratamientos con resultados esperanzadores para las personas afectadas por un infarto de miocardio.

## Más insuficiencia cardíaca tras un infarto

Tras un episodio de un ataque al corazón existe altas probabilidades de desarrollar insuficiencia cardíaca. "*Cuando un paciente sobrevive a un infarto de miocardio, pocos meses después desarrolla un mecanismo de adaptación llamado remodelado*", explica **Tarik Smani**, responsable del Grupo de Fisiopatología

Cardiovascular en el IBiS. "Esto se caracteriza por una hipertrofia y la aparición de una fibrosis necesaria para reparar la zona infartada". En otras palabras, el tejido dañado es reparado por otro, como si de un tejido cicatrizante se tratase, apunta **Débora Falcón**, investigadora del equipo de investigación.

Según indica el equipo investigador, el problema es cuando este, con el tiempo, empieza a afectar a otras partes del corazón: "*Cuando estos mecanismos se hacen crónicos, la adaptación se vuelve patológica, aumentando la hipertrofia y fibrosis en todas las partes del corazón, lo que afecta de forma importante a la función cardíaca*". Es, en toda esta compleja relación donde la proteína Orai1 toma protagonismo.

### **Orai1, el calcio y los problemas de corazón**

"Orai1 es una proteína localizada en la membrana celular", indica **Tarik Smani**, "formando un canal iónico que permite la entrada del ion  $Ca^{2+}$  [ion calcio]". El ion de  $Ca^{2+}$  es esencial para la contracción cardíaca, además que es un segundo mensajero responsable de activar multitud de vías de señalización necesarias para la función y supervivencia celular. Entonces, ¿qué tiene que ver con la insuficiencia cardíaca? Según explica el experto, aunque los niveles de esta proteína son bajos en situaciones normales, su expresión se dispara tras un infarto de miocardio. "Aquí es donde Orai1 juega un papel relevante en la progresión de la enfermedad hacia la insuficiencia y, por tanto, sobre la mortalidad y morbilidad asociada a la enfermedad", confirma Smani.

"Se sabe que la expresión de Orai1 es baja en situación fisiológica [estado sin alteraciones notables] pero su expresión aumenta significativamente después del infarto, como hemos demostrado en nuestro trabajo". La investigadora **Falcón**, apunta que no se sabía cómo se producía este cambio de expresión, algo sobre lo que esta investigación arroja luz: "En este trabajo demostramos que el propio Orai1 activa su sobre expresión después del infarto". Según profundiza el equipo investigador, en el mecanismo participan otras moléculas y factores que actúan como reguladores, entre los que se encuentran la adenilato ciclasa 8 (AC8) y el factor CREB.

### **En busca de nuevas dianas terapéuticas**

Conocer el problema supone vislumbrar una posible solución. Este mismo es el caso de la investigación que nos atañe. Y es que Orai1, tal y como ha descrito el equipo investigador, se presenta como una buena diana terapéutica para disminuir las consecuencias tras un infarto: "*Nuestros datos sientan unas bases preclínicas sólidas sobre la eficacia de la inhibición de la expresión de Orai1 sobre la mejora de la función cardíaca después del infarto*", confirma Débora.

"Actualmente, se ha aprobado el uso de inhibidores de Orai1 selectivos, tolerables en ensayos clínicos en humanos para pancreatitis y neumonía COVID-19 con resultados prometedores (CM4620 y Auxora)". Las

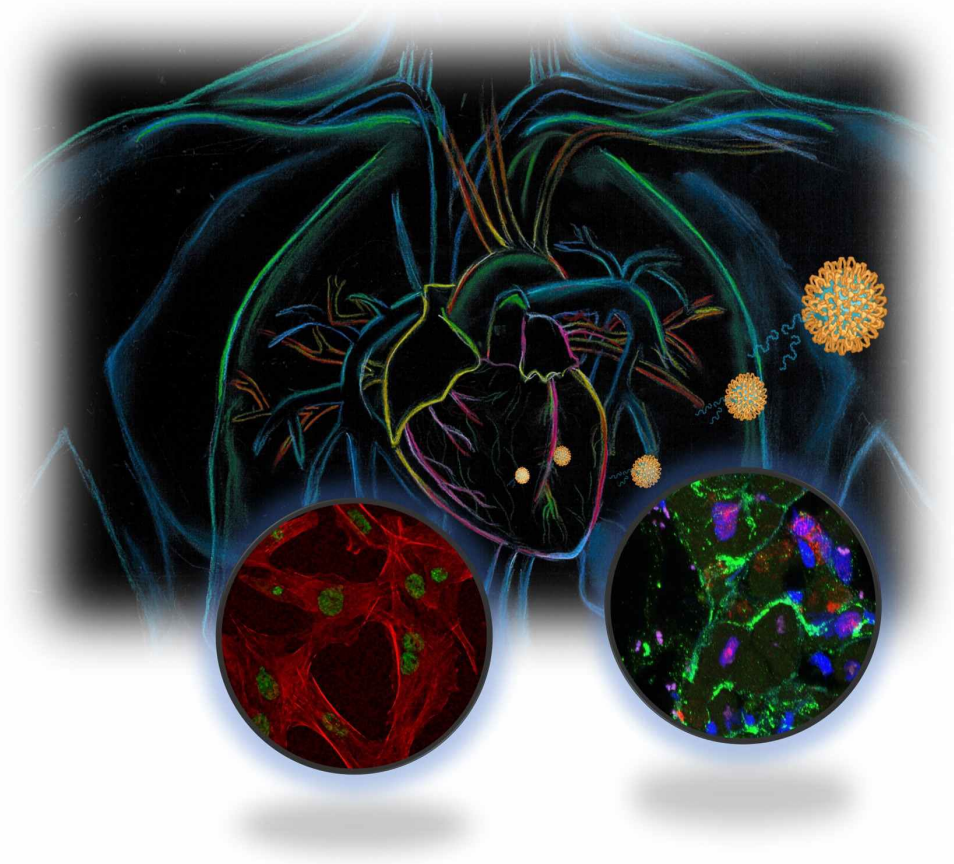
formas de controlar la expresión de Orai1, son varias: "se puede atacar tanto el AC8 como la proteína reguladora de la expresión de Orai1" continúa Smani, "o el mismo Orai1 como proteína diana". Así, crece el número de tratamientos potenciales que podrían emplearse para combatir los problemas que ocurren tras un infarto de miocardio.

"Nuestro trabajo muestra evidencias preclínicas sobre la importancia de esta ruta de señalización en el corazón infartado. Sería de gran utilidad probar los fármacos mencionados mediante un ensayo clínico de fase II para evaluar la eficacia del inhibidor de Orai1 en prevenir la progresión de la enfermedad hacia la insuficiencia cardíaca", reafirma el investigador, resaltando que su trabajo muestra evidencias de las sobre expresión de Orai1 y AC8 en ventrículo en muestras humanas de pacientes con insuficiencia cardíaca de origen isquémico. "Estos indicios", zanja, "confirman que la ruta en la que están implicados Orai1 y AC8 está activa tras la patología".

Este trabajo ha sido financiado por la Agencia Estatal de Investigación del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, y la Consejería de Transformación Económica, Industria, Conocimiento, de la Junta de Andalucía.

Referencia: [\*Inhibition of adenylyl cyclase 8 prevents the upregulation of Orai1 channel, which improves cardiac function after myocardial infarction\*](#)

<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.01.026>



*Imagen 1: Viñeta mostrando la manipulación génica de la expresión de Orai1 para mejorar la función del corazón después del infarto.*

*Creada por E. Calderon-Sanchez, D. Falcon, T. Smani*



Imagen 2: De izq. a dcha E. Calderon-Sanchez, T. Smani y D. Falcón, analizando una imagen de células cardíacas marcadas

### Sobre IBiS

El Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) es un centro multidisciplinar cuyo objetivo es llevar a cabo investigación fundamental sobre las causas y mecanismos de las patologías más prevalentes en la población y el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento para las mismas.

El IBiS lo forman 42 grupos consolidados y 41 grupos adscritos dirigidos por investigadores de la Universidad de Sevilla, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Virgen Macarena y Virgen de Valme organizados en torno a cinco áreas temáticas: Enfermedades Infecciosas y del Sistema Inmunitario, Neurociencias, Onco-hematología y Genética, Patología Cardiovascular, Respiratoria / Otras Patologías Sistémicas y Enfermedades Hepáticas, Digestivas e Inflamatorias.

El IBiS depende institucionalmente de la Consejería de Salud y Consumo de la Junta de Andalucía; el Servicio Andaluz de Salud (SAS); la Consejería de Universidad, Investigación e Innovación; la Universidad de Sevilla y el

Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Y está gestionado por la Fundación Pública para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI).

Para más información

Angeles Escudero  
Unidad de comunicación | UCC+i  
Instituto de Biomedicina de Sevilla - IBiS  
Campus Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Avda. Manuel Siurot s/n  
41013 Sevilla  
Tel 682730351  
Email: [comunicacion-ibis@us.es](mailto:comunicacion-ibis@us.es)