

# Ernaldiak bihotza sendatuko balu?

Ugaztunon bihotzak duen zeregin bakarra odola zirkulazio-aparatuan barrena ponpatzea da, bihotzari berari eta gainontzeko organoei elikagaiak eta oxigenoa iritsarazteko. Zeregina bakarra da, bai, baina ez makala. Animalien bizitzan zehar gertatzen diren egoerek eskakizun energetiko oso anitzak dituzte, eta horiek bete behar ditu bihotzak.

Eskakizun energetiko handiago horiek betetzeko, bihotzak lan handiagoa egin behar du, eta horrek badu ondorio bat: estres handiagoa bihotzaren hormetan. Areagotu den lan horrek denboraldi batez badirau, bihotzak mekanismo bat jar dezake martxan, bentrikuluetako estresa gutxitu eta ponpatzeko gaitasuna mantendu edota areagotzeko. Mekanismoaren izena ezaguna zaigu, tamalez: bihotz-hipertrofia.

## Bihotz-hipertrofia

Bihotz-hipertrofia hainbat gaitzen ondorioa da, hala nola hipertentsioa, arteria koronarioen iskemiamiak sorturiko bihotzekoa edo obesitatea. Hipertrofia-mota horiei hipertrofia patologiko deritze, eta ezaugarri jakin batzuk dituzte. Bihotzaren metabolismoa, adibidez, guztiz aldatzen da bihotzaren hipertrofiarekin batera. Garunak ez bezala, bihotzak batik bat gantz azidoak (% 60-70) erabiltzen ditu energia-iturri gisa, eta gainontzekoa glukosaren metabolismotik lortzen du. Bihotza gaixotzean, guztiz aldatzen da energia-iturrien erabilera; glukosa bihurtzen da energia-iturri nagusi bihotz hipertrofiatuan, eta gantz azidoak baztertu egiten dira. Bihotz hipertrofiatuak jasotzen duen estres kronikoa desagertzen ez bada, bihotza are gehiago handituko da; fibrosi gehiago agertu eta

Ez-umeduna



Umeduna

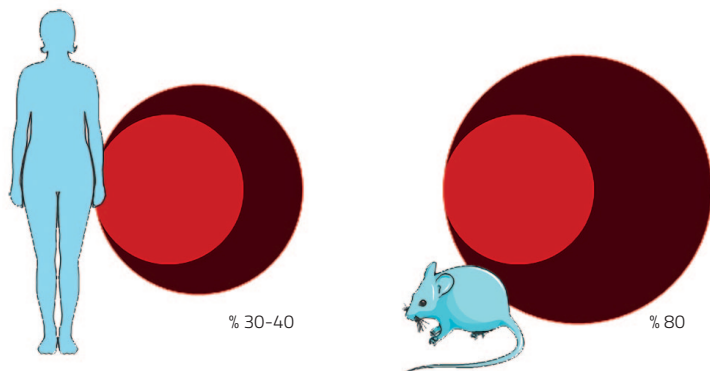


1. irudia. Ernaldiak sagu emeetan sortzen duen bihotz-hipertrofia. Bihotzen erdialdean eginiko zehar-ebakiak. Batez beste, sagu umedunen bihotzek % 50 pisu handiagoa dute.



Idatzi zuk zeuk  
Gai librean atalean

Gai librean aritzeko, bidali zure artikulua  
aldizkaria@elhuyar.eus helbidera.



2. irudia. Ernardian gertatzen den hiperbolemia edo odol-bolumenaren handitzea. Biribil txikiak emakume eta sagu ez-umedunen odol-bolumena irudikatzen dute, eta biribil handiek ernaldiak sorturiko hiperbolemiarene emaitza.

inflamazioa sortuko da, eta ponpatzeko gaitasuna murriztuko. Gainera, gaitza aurrera doan heinean, bihotzak glukosa erabiltzeari ere utziko dio; hori bihotz-gutxiegitasunaren ezaugarri da.

Gaixotasun kardiobaskularrak dira gaur egungo gizartean ugariak, eta haietako askok dute bihotza handitzearen sintoma. Bihotz-hipertrofia bihotz-gutxiegitasun bihurtzen da maiz, eta azken horrek ez du, tamalez, sendabiderik oraindik. Hori dela eta, bihotz-gutxiegitasuna da heriotza-kausarik arruntenetarikoa gizarte industrializatueta.

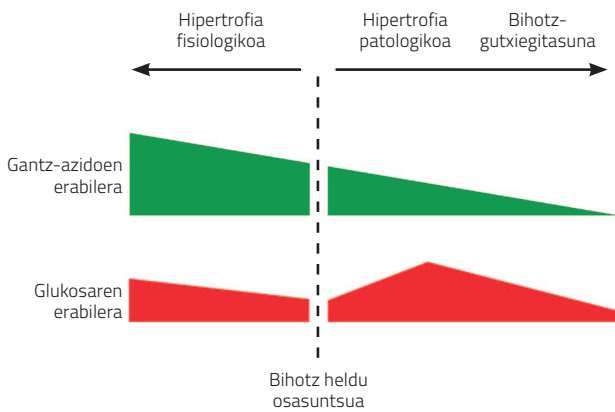
Gai honetan diharduten ikerketa biomediko askotan, saiakerak egiten ari dira aurkitzeko eta ulertzeko zer mekanismo molekularren bidez bihurtzen den bihotz-hipertrofia bihotz-gutxiegitasun. Horrela, itu terapeutiko berriak garatu litezke, bihotzaren hipertrofia saihesteko edo behin hipertrofiatua dagoen bihotza atzera bere egoera osasuntsura bueltatzeko, dena bihotz-gutxiegitasuna ekiditeko asmoz. Baina nondik hasi, nola egin hipertrofiatu den organo bat berriro bere funtzio eta egoera anatomiko arruntera itzultzeko? Horretarako ez dugu oso urruti edo sakon bilatu behar, emeek izan dezakete erantzuna, eme umedunek.

### Ernaldiak sorrarazten duen bihotz-hipertrofia

Ernaldia prozesu konplexua da, baita biologikoki ere. Ernalketak aldaketa sakon anitz hasten ditu eme baten organismoan. Aldaketa horiek guztiak dira bi zelulen elkarketatik espezie bateko kide berri bat jaiotzeko aukera emango dutenak.

Sistema kardiobaskularra da ernaldian aldaketa asko jasango dituen sistemetakoa bat. Horren arazoia plazenta da. Ume berri baten jaiotza gutxi balitz bezala, ernaldiak badu beste gertakizun mirregarri bat: organo berri bat sortzea gorputz heldu baten baitan. Organo berri horrek, gainontzekoen modura, odol-hornidura behar du. Horretarako, arteria- eta zain-sarea plazentarraino luzatuko da, plazenta odolez hornitzeko. Bestalde, odol-bolumena ere areagotuko da, zirkulazio-aparatu luzatu berria betetzeko. Emakumeen kasuan, odol-bolumena % 30-40 handitzen da; saguetan ia bikoitza, % 80. Izan ere, ernaldi bakoitzean kume adina plazenta dituztenez saguek, haien odol-eskakizuna handiagoa da.

Hona hemen arazoa: bihotzak, orain, odol gehiago ponpatu behar du arterien eta benen hoditeri-sistema luzeago batetik. Lehen esan bezala, ernaldia



3. irudia. Bihotzaren metabolismoa da bihotzaren egoera islatzen duen ezaugarrietako bat. Egoera normalean, bihotzak gantz-azidoen metabolismoaz hornitzen du, batik bat, bere energia-beharra. Bihotza gaixotasun baten ondorioz hipertrofiatzean, glukosa hartuko du energia-iturri nagusi gisa. Ernaldiaren kasuan eta kirolak sortzen duen hipertrofiaren adibideetan, bihotzak are gehiago erabiliko ditu gantz-azidoak. (Bernardo *et al.* 2010; Lehman & Kelly, 2002 lanetik moldatua).

dia da bihotzak lan handiagoa egin behar duen animalien bizitzako egoeretakoa bat. Horren ondorioz, eme umedunek bihotz-hipertrofia garatzen dute. Hipertrofia-mota horri, bestalde, onuragarri edo fisiologiko esaten zaio. Kasu horretan, bihotzak ez du fibrosirik adierazten, eta metabolismoak ez du glukosa hautatzen, aurkakoa baizik, gehiago oinarritzen da gantz-azidoetan (ikus 3. irudia).

Erditu eta gero, plazenta bezala, haurdunaldiak dakartzan aldaketa fisiologikoak atzera desagertzen dira. Baita bihotzaren hipertrofia ere. Saguen kasuan, erditu eta 7-14 egunera, bihotza bere tamaina originala berreskuratzeko gai da; emakumeetan prozesua urtebetez luzatu ohi da.

Hortxe dago koska. Nola uzten du bazterrean eme umedun baten bihotzak ernaldian izan duen hipertrofia? Zergatik ezin da leheneratu hainbat gaixotasunetan gertatzen den hipertrofia kardiakoa? Zer ikasi genezake ernaldiko hipertrofia onuragarritik hipertrofia patologikoa sendatzeko? Horri guztiari erantzuteko asmoz, ernaldiko hipertrofiarekin zerikusia duten 2 faktore deskribatu dituzte gure laborategian eginiko ikerketek:

- Lehen faktorea FGF21 da, 21. fibroblastoen hazkuntza-faktorea. 2000. urtean aurkitu zuen zientzialari-talde japoniar batek hormona gisa diharduen faktore hau. FGF21 faktorea gibelean sortzen da batik bat; gero, odolean barrena bidaiatu eta bere itu-ehunetara ailegatzen da, eta, han, hainbat eragin sortzen ditu. Ehun adiposo marroia edo gantz arrea da ituetakoa bat. Bertan, hormona honek gantz-azidoen kontsumoa sustatzen du. Oro har, metabolismoa pizteko gai den faktorea dugu FGF21; horregatik, agian, gantz-erretzaile gisa ere aurkeztu izan da hormona. Diabetesaren aurkako erreminta moduan erabiltzeko ere lanean dihardu zenbait laborategik. FGF21arekin trataturiko karraskari diabetikoei glukosa-maila edo gluzemia hobeto ziztuzten; era berean, galdutako insulinarekiko sentsibilitatea berreskuratzen zuten, eta pisua eta odoleko triglizeridoak murrizten zitzaizkien.

FGF21 eta bihotzaren arteko harremana ezezaguna izan da duela 5 urte arte. Orduan argitaratu genuen nola FGF21 onuragarria zen bihotzarentzat ere. Saguei bihotzeko hipertrofia patologikoa sorrarazi zitzaien farmako baten bidez. Bihotz horietan fibrosia agertzen zen, inflamazioa eta

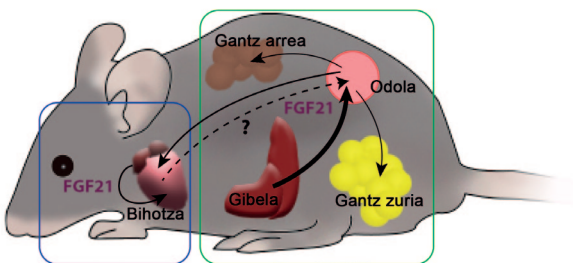
baita gantz-azidoen kontsumoa zuzentzen duten geneen adierazpen murriztua ere. Beste sagu-talde bati, farmakoaz gain, FGF21 ere txertatu zitzairen, eta, horren ondorioz, bihotz-hipertrofia txikiagoa garatu zuten. Inflamazio-maila eta geneen adierazpena ere hobetua zegoen, farmakoa soilik jaso zuten animaliekin alderatuz. Gainera, aurkikuntzen artean, erakutsi genuen bihotzak baduela FGF21 ekoizteko gaitasuna, eta horrek aukera emango lioke bihotzari berak sortutako FGF21ak beregan eragina izateko.

Ernaldian, FGF21aren adierazpen handiagoa gertatzen da modu fisiologiko batean. Gibelak, eta baita bihotzak ere, faktorea sortzen dute; horregatik, eme umedun baten odolean neur daitekeen FGF21-maila askoz handiagoa da eme ez-umedun batena baino. Gainera, bihotzeko gantz-azidoen kontsumoari begiratuz, ernaldian askoz handiagoa da, eta hori hipertrofia onuragarriaren adierazle da. Beste esperimentu-multzo batean, FGF21a sortzeko gaitasunik gabeko saguekin egin genuen lan; horrela, nahiz eta ernari egon, emeek ezin zuten faktorearen odoleko maila handitu. Hortik ondorioztatu genuen gantz-azidoak erabiltzeko gaitasuna mu-

rriztua zegoela. FGF21a, beraz, beharrezkoa da ernaldiak bihotzari eskatzen dion lan-gainkarga aurrera eramateko, zeren eta bihotzak gantz-azido gehiago kontsumitzeko, FGF21 behar du.

- Deskribaturiko bigarren faktorea transkripzio-faktore bat da, beste gene batzuen adierazpena bideratzea da haren eginkizuna. Sagu eme umedunak aztertzean, nabarmendu genuen bigarren faktore horren presentzia bihotzean baino ez zela handiagoa. Hain espezifikoa zenez bihotzeko gainadierazpen hori, iruditu zitzaigun atzean arrazoiren bat izan behar zuela horrek. C/EBP $\beta$  faktorea erantzun immunearekin eta inflamazioarekin estu loturiko faktorea da, gakoa delako makrofagoen aktibaziorako. Makrofagoak inflamazio-prozesuan parte hartzen duten zelulak dira, eta bi motatakoak izan daitezke: proinflamatorioak (M1 mota), prozesua hasiko dutenak, eta antiinflamatorioak (M2 mota), prozesuari aurre egingo diotenak.

Esan bezala, hipertrofia patologikoen kasuan, fibrosia eta inflamazioa ikus daiteke bihotzetan, ez, ordea, hipertrofia fisiologikoetan. Ernaldiaren kasuan, deskribatu genuen, onuragarria izanik,



4. irudia. FGF21aren eta ehunen arteko erlazioa. Gibela da ehun ekoizle nagusia, eta odol-fluxuan askatzen du faktorea. Bihotzak ere FGF21a sortzeko ahalmena duenez, haren ekarpena ere suma liteke odolean. Bihotzak berak sortuko lukeen FGF21a ekintza autokrinuz arituko litzateke bihotzean bertan, organoa babestuz. Odoleko FGF21a askeak ekintza endokrinoren bitartez beste ehunetan izango duen eginkizuna aldatu egiten da ehunaren arabera. Adibidez, gantz arrean, bero-ekoizpena sustatuko du; gantz zurian, bestalde, glukosa gantz moduan metatzen lagunduko du. (Planavilla *et al.* 2015 lanetik moldatua)

M2 motako makrofagoen presentzia handiagoa zela M1 motakoena baino. Sagu eme umedunei C/EBP $\beta$  erabiltzeko gaitasunaren erdia kenduz gero, kontrakoa gertatzen da bihotzetan: M1 motako makrofagoak dira nagusi. Bihotzak beharrezkoa du C/EBP $\beta$ , M2 makrofagoak aktibatu eta inflamazioari aurre egiteko.

Bihotzak baditu, beraz, mekanismo eta bideak patologikoa izan beharko litzatekeen egoera bat onuragarri bihurtu eta ohi baino handiagoa den lan-karga ahalbidetzeko, baita gero hipertrofia desagerrarazteko ere. Are gehiago, ernaldiak dituen mekanismo horiek eta aurkitzeke dauden gainontzeak gai dira bihotza babesteko. Ikerketa-pare batek erakusten du nola karraskari umedunen bihotzak erresistenteagoak ziren fibrosia sortzen duen farmako baten aurka, eta, halaber, nola bihotzeko baten ostein sorturiko kalteak txikiagoak ziren umedunetan.

Aipatzekoa da arratoi eta saguekin egiten den ikerketa biomediko gehiena animalari arrekin egiten dela, horrela egin izan delako beti edo emeak kumeak edukitzeko gorde behar direlako. Nahiz eta horrela izan, adibide honetan emeak izan dira bihotzaren hipertrofia eta gutxiegitasunaren aurkako aurrerapausoa ematearen gakoa, haiek bakarrik baitira ernaldiak dituen ekarpenen jabe. ●

## Bibliografia

- Bernardo, B. C., Weeks, K. L., Pretorius, L., & McMullen, J. R. (2010). Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacology & Therapeutics*, 128(1), 191–227.
- Chung, E., & Leinwand, L. A. (2014). Pregnancy as a cardiac stress model. *Cardiovascular Research*, 101(4), 561–70.
- Eghbali, M., Deva, R., Alioua, A., Minosyan, T. Y., Ruan, H., Wang, Y., ... Stefani, E. (2005). Molecular and functional signature of heart hypertrophy during pregnancy. *Circulation Research*, 96(11), 1208–16.
- Pinto, A. R., Godwin, J. W., & Rosenthal, N. A. (2014). Macrophages in cardiac homeostasis, injury responses and progenitor cell mobilisation. *Stem Cell Research*, 13(3PB), 705–714.
- Planavila, A., Redondo-Angulo, I., Ribas, F., Garrabou, G., Casademont, J., Giral, M., & Villarroya, F. (2015). Fibroblast growth factor 21 protects the heart from oxidative stress. *Cardiovascular Research*, 106(1), 19–31.
- Planavila, A., Redondo-Angulo, I., & Villarroya, F. (2015). FGF21 and Cardiac Physiopathology. *Frontiers in Endocrinology*, 6, 133.
- Planavila, A., Redondo, I., Hondares, E., Vinciguerra, M., Munts, C., Iglesias, R., ... Villarroya, F. (2013). Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice. *Nature Communications*, 4, 2019.
- Redondo-Angulo, I., Mas-Stachurska, A., Sitges, M., Giral, M., Villarroya, F., & Planavila, A. (2015). C/EBP $\beta$  is required in pregnancy-induced cardiac hypertrophy. *International Journal of Cardiology*, 202, 819–828.
- Xiao, J., Li, J., Xu, T., Lv, D., Shen, B., Song, Y., & Xu, J. (2014). Pregnancy-induced physiological hypertrophy protects against cardiac ischemia-reperfusion injury. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 7(1), 229–35.