

IMPACTO DE LA RIGIDEZ DE LA MATRIZ EXTRACELULAR EN LA ESTRUCTURA, FUNCIÓN Y METABOLISMO DE LOS MIOCITOS VENTRICULARES: UN ENFOQUE EXPERIMENTAL CON MICROSCOPIA DE FUERZA DE TRACCIÓN

IMPACT OF EXTRACELLULAR MATRIX STIFFNESS ON THE STRUCTURE, FUNCTION, AND METABOLISM OF VENTRICULAR MYOCYTES: AN EXPERIMENTAL APPROACH USING TRACTION FORCE MICROSCOPY

GÓMEZ MOSQUERA DANIEL ALEJANDRO¹, YASNO NAVIA PAOLA ANDREA¹, SAAVEDRA TORRES JHAN SEBASTIÁN^{1,2,3}

Estimado Editor de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires: SMIBA,

Nos complace presentar el estudio titulado Traction Force Microscopy of Engineered Cardiac Tissue (Microscopía de fuerza de tracción de tejidos cardíacos diseñados), desarrollado en la John A. Paulson School of Engineering and Applied Sciences de la Universidad de Harvard. Este trabajo aborda la importante pregunta de cómo influye la rigidez de la matriz extracelular en la estructura, función y metabolismo de los miocitos ventriculares en un entorno de cultivo de tejido.

El estudio, al introducir una innovadora metodología de microscopía de fuerza de tracción, proporciona una visión valiosa sobre la relación entre las características mecánicas del ambiente celular y los procesos fisiológicos cardíacos. Sus hallazgos abren nuevas posibilidades para entender la fisiopatología de enfermedades cardíacas relacio-

nadas con la rigidez del tejido, lo cual tiene implicaciones tanto para la investigación básica como para aplicaciones clínicas en el tratamiento de patologías cardíacas.

Agradecemos su atención a este estudio, que creemos será de gran interés para los lectores de la revista, al ofrecer una perspectiva innovadora sobre los mecanismos que subyacen en la remodelación cardíaca y sus consecuencias metabólicas.

INTRODUCCIÓN:

El corazón, compuesto por cardiomiocitos estriados, presenta una estructura tridimensional en la que las capas musculares se comprimen y retuercen durante la contracción para bombear sangre. Esta dinámica multiescala es difícil de estudiar in vivo debido a la necesidad de comprometer la estructura del órgano. Sin embargo, se puede recrear in vitro utili-

1. Grupo de Investigación en Salud (GIS), Departamento de Medicina Interna, Universidad del Cauca, Popayan, Colombia.
2. Corporación Del Laboratorio al Campo, Bogotá, Colombia.
3. Grupo de investigación en Educación y Salud (GINEYSA); Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia.

E- mail: jhansaavedra2020@gmail.com

Fecha de recepción: 6 de octubre de 2025

zando sistemas microfisiológicos cardíacos (MPS), que permiten evaluar la función contráctil mediante técnicas como la microscopía de fuerza de tracción (TFM) (1,2).

Aunque estas técnicas varían en sensibilidad según el sustrato y las propiedades del microscopio, siguen siendo útiles para estudiar la musculatura cardíaca a diferentes escalas. Además, la integración de caracterizaciones estructurales y funcionales con evaluaciones metabólicas ha sido un desafío. Se ha demostrado que la rigidez fisiológica es esencial para la arquitectura estructural y la generación de fuerza. Este estudio presenta una plataforma TFM de mini tejido (mTissue) para correlacionar metabolismo, estructura y función en cardiomiocitos primarios cultivados en distintos niveles de rigidez (1).

La rigidez del microambiente extracelular es un factor determinante en las propiedades estructurales, funcionales y metabólicas de los cardiomiocitos. Estudios recientes han demostrado que los cambios en la rigidez del tejido afectan la maduración del citoesqueleto contráctil, la organización sarcomérica, la fuerza generada y la eficiencia metabólica de los tejidos cardíacos, reflejando las condiciones fisiológicas y patológicas del miocardio (1).

Para investigar estas relaciones, se desarrolló una plataforma basada en la microscopía de fuerza de tracción (TFM, por sus siglas en inglés) utilizando geles de poliacrilamida (PA) de rigidez ajustable. Mediante técnicas de microcontacto, se diseñaron tejidos cardíacos miniaturizados con patrones específicos de fibronectina que promovieron la alineación de las células a lo largo del eje principal del tejido. Esta plataforma permitió medir el desplazamiento, la tensión generada y el trabajo contráctil a nivel tisular bajo condiciones de estimulación eléctrica, simulando los cambios de rigidez asociados con el desarrollo y la enfermedad cardíaca.

RESULTADOS Y DATOS:

Estos resultados ponen de manifiesto el papel fundamental de la rigidez del microambiente en la regulación de las propiedades estructurales, funcionales y metabólicas del tejido cardíaco. Igualmente, resaltan la relevancia de esta plataforma experimental para simular condiciones tanto de desarrollo como patológicas, lo que la convierte en una herramienta clave para la evaluación de intervenciones terapéuticas y el avance en la ingeniería de tejidos (1).

Los tejidos cultivados en geles blandos (1 kPa) mostraron sarcómeros significativamente más cortos ($1,65 \pm 0,01 \mu\text{m}$) y menos organizados (densidad de empaquetamiento: $0,11 \pm 0,002$) en comparación con tejidos en geles de rigidez fisiológica (13 kPa; $1,82 \pm 0,02 \mu\text{m}$ y $0,25 \pm 0,003$, respectivamente) o rígidos (90 kPa; $1,84 \pm 0,02 \mu\text{m}$ y $0,27 \pm 0,02$). Además, los tejidos blandos generaron menor tensión sistólica ($0,30 \pm 0,05$ kPa) y trabajo contráctil ($0,08 \pm 0,10$ pJ) que los tejidos en geles normales ($2,16 \pm 0,07$ kPa y $8,86 \pm 1,04$ pJ) o rígidos ($2,37 \pm 0,11$ kPa y $2,02 \pm 0,43$ pJ), a pesar de inducir mayores desplazamientos (1).

En términos metabólicos, los cardiomiocitos en geles blandos presentaron tasas de respiración basal ($942,39 \pm 70,25$ pMol/min) y producción de ATP ($593,40 \pm 101,51$ pMol/min) más altas que los tejidos en geles de rigidez fisiológica ($373,38 \pm 66,24$ pMol/min y $225,27 \pm 56,74$ pMol/min, respectivamente) o rígidos ($192,51 \pm 7,02$ pMol/min y $82,41 \pm 7,02$ pMol/min). Esto sugiere que las células en microambientes blandos utilizan energía adicional para procesos como la maduración del citoesqueleto contráctil, mientras que las células en geles de rigidez fisiológica optimizan la conversión de energía en trabajo mecánico (1).

DATOS COMPARATIVOS DE OTRO ESTUDIO:

El presente estudio, utilizando un modelo in vitro para investigar los efectos del endurecimiento de la matriz sobre el manejo del calcio y la función de los miofilamentos en cardiomiocitos aislados de ratas adultas muestra que la rigidez de la matriz compromete la contractilidad de los cardiomiocitos, especialmente en aquellas células cultivadas en matrices rígidas durante 24 horas (2).

La rigidez de la matriz extracelular desempeña un papel crucial en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca al influir en la función de los cardiomiocitos.

En enfermedades cardíacas, la matriz extracelular se vuelve más rígida, lo que limita pasivamente la contracción cardíaca. Sin embargo, este estudio introduce un modelo novedoso que separa los efectos pasivos de la rigidez de la matriz de su impacto activo en los cardiomiocitos. Al desprender los cardiomiocitos adultos de la matriz, los investigadores pueden evaluar cómo la rigidez de la matriz afecta directamente el comportamiento celular, incluyendo la reducción del tamaño celular, el manejo del calcio y la función de los miofilamentos (2).

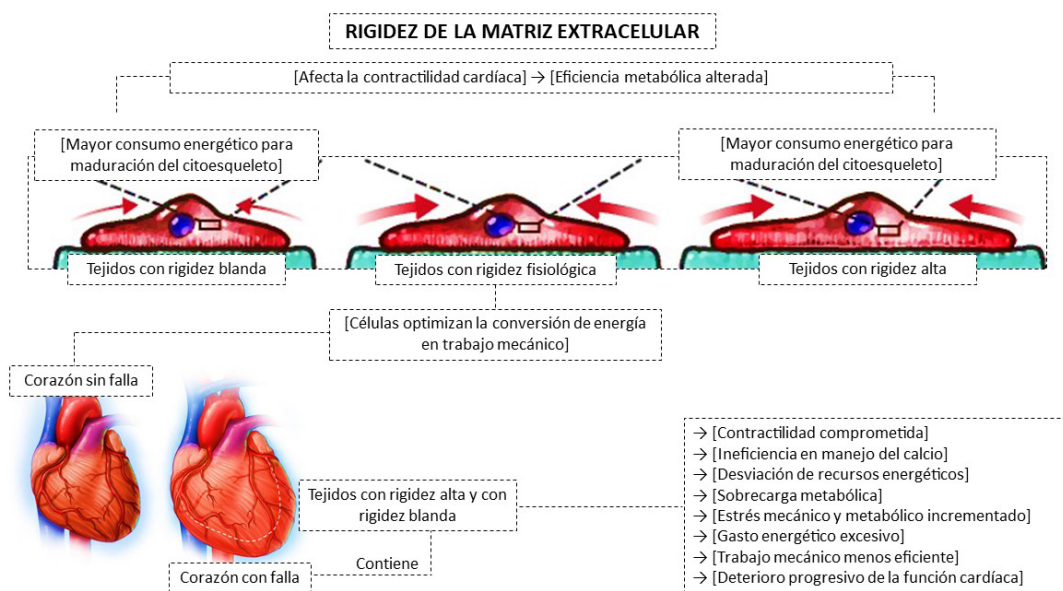
Este cambio en la función celular se revierte cuando se normaliza la rigidez de la matriz, lo que destaca la naturaleza dinámica

de la interacción matriz-cardiomiocito. Los cambios funcionales en los cardiomiocitos debido al endurecimiento de la matriz son independientes de la inhibición pasiva y no pueden explicarse por adaptaciones en los microtúbulos. Además, en el modelo de rata ZSF1 obesa con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, la reducción en la reducción del tamaño celular es más pronunciada en los cardiomiocitos aislados de corazones más rígidos, lo que sugiere que las alteraciones inducidas por la matriz contribuyen al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (2).

HALLAZGO CLÍNICO INÉDITO:

Estos estudios presentados en la carta al editor para la Revista Medicina Interna de México, revela que la rigidez de la matriz extracelular no solo afecta la contractilidad cardíaca, sino que también altera significativamente la eficiencia metabólica de los cardiomiocitos. En tejidos con rigidez fisiológica, las células optimizan la conversión de energía en trabajo mecánico, mientras que microambientes blandos o muy rígidos demandan mayor consumo energético, marcando un enfoque potencial para terapias regenerativas en insuficiencia cardíaca (1,2). Ver Figura Nro.1.

Figura Nro.1: La rigidez de la matriz extracelular afecta la contractilidad y la eficiencia metabólica en la insuficiencia cardíaca. Los tejidos rígidos o blandos alteran el consumo energético, desviando recursos que deberían optimizar el trabajo mecánico. Estos hallazgos subrayan la importancia de enfoques regenerativos para restaurar la funcionalidad cardíaca, apuntando a una mejor comprensión de la interacción entre el entorno extracelular, la contractilidad y el metabolismo de los cardiomiocitos (1,2). Figura original diseñada por los autores.



REFERENCIA:

1. Pasqualini FS, Agarwal A, O'Connor BB, Liu Q, Sheehy SP, Parker KK. Traction force microscopy of engineered cardiac tissues. PLoS One. 2018 Mar 28;13(3):e0194706. doi: 10.1371/journal.pone.0194706. PMID: 29590169; PMCID: PMC5874032.
2. van Deel ED, Najafi A, Fontoura D, Valent E, Goebel M, Kardux K, Falcão-Pires I, van der Velden J. In vitro model to study the effects of matrix stiffening on Ca^{2+} handling and myofilament function in isolated adult rat cardiomyocytes. J Physiol. 2017 Jul 15;595(14):4597-4610. doi: 10.1113/JP274460. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28485491; PMCID: PMC5509860.