

Nuevas posibilidades para la detección precoz de la estenosis aórtica

21/09/2010

Journal of Clinical Investigation - 21 de septiembre de 2010

Durante los últimos años, gracias sobre todo al uso de técnicas de manipulación genética en el ratón, ha sido posible identificar un elevado número de genes cuya función es esencial para el desarrollo normal de las válvulas cardíacas. Así mismo, el análisis genético de muestras de pacientes afectados de estenosis aórtica ha revelado la existencia de mutaciones en genes que son necesarios para mantener la funcionalidad de la válvula. Sorprendentemente, muchos de los genes identificados como críticos para el correcto desarrollo embrionario de las válvulas parecen ser también necesarios para el mantenimiento del buen estado y función de las válvulas cardíacas adultas. De hecho, algunos investigadores han planteado que todas la estenosis aórticas podrían tener un origen congénito, lo que ha abierto un interesante debate en el mundo de la medicina cardiovascular. En cualquier caso, la cuestión pendiente más importante es entender cómo todos los genes identificados funcionan de forma coordinada para dar lugar a las válvulas y cómo la alteración de su función puede causar una patología valvular concreta.

El grupo de investigación dirigido por el Dr. José Luis de la Pompa en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) en Madrid ha publicado recientemente un artículo en la revista [Journal of Clinical Investigation \(L. Luna-Zurita et al., Integration of a Notch-dependent mesenchymal gene program and Bmp2-driven cell invasiveness regulates murine cardiac valve formation\)](#) en el que se concluye que la formación de las válvulas cardíacas durante el desarrollo embrionario requiere señales de dos tejidos del corazón, el miocardio (la capa muscular y contráctil del corazón, más externa) y el endocardio (la capa sencilla de células epiteliales que tapiza el interior del corazón). Estos investigadores demuestran que señales moleculares derivadas de regiones específicas del endocardio y miocardio coordinan de forma conjunta un extenso programa génico indispensables para la formación del primordio valvular. El control de este proceso es crítico, ya que para que la actividad cardíaca sea eficaz, es necesario que las válvulas cardíacas se desarrollen en regiones determinadas del corazón.

El uso combinado de ratones transgénicos que son excelentes modelos experimentales para el estudio del desarrollo cardíaco (p.ej. sobreractivando o inactivando estas señales) y de distintos ensayos in vitro (tales como cultivos y co-cultivos celulares), ha permitido a L. Luna-Zurita y colaboradores demostrar que la señal que depende del gen Notch es capaz, por sí sola, de iniciar el proceso de formación de las válvulas cardíacas. La proteína Notch sólo es funcional en el endocardio, donde activa al gen Snail, que es un "interruptor maestro" del que depende una amplia batería de genes que es responsable, en última instancia, de la conversión local del endocardio en tejido valvular. Por otro lado, para que los primordios de las válvulas cardíacas se formen correctamente hace falta una señal adicional, Bmp2, que de forma complementaria es producida por el miocardio pero no por el endocardio. Uno de las principales conclusiones del estudio es que dos señales moleculares, procedentes de tejidos distintos (Notch y Bmp2) convergen en una tercera (Snail1), es decir, que ejercen una influencia distinta e independiente sobre éste: Notch activa su expresión y Bmp2 estabiliza su acumulación en el núcleo de la célula para que cumpla con su función y el desarrollo del primordio valvular progrese adecuadamente. Otra importante conclusión de este estudio, en relación con la coordinación de las señales Notch, Bmp2 y Snail1 durante la formación de las válvulas, es que estas moléculas también podrían tener un papel relevante en el mantenimiento de la función valvular en el adulto, ya que sabemos que la deficiencia de Notch en humanos causa estenosis aórtica precoz asociada a una válvula aórtica bicúspide (con una malformación evidente). Por otro lado, Notch reprime la expresión de Bmp2, que a su vez es capaz de activar la calcificación de las células. Por tanto, los niveles reducidos de Notch en una válvula aórtica predispuesta genéticamente a la estenosis o sometida a factores ambientales de riesgo, permitirían una mayor

expresión de BMP2 y la activación del proceso de calcificación valvular. Todo este trabajo, recientemente publicado en una revista internacional de gran prestigio, profundiza en el conocimiento de los mecanismos que regulan el desarrollo valvular en el corazón y sugiere posibles candidatos para el desarrollo de tests diagnósticos de propensión a la estenosis aórtica.

URL de origen: <https://www.cnic.es/es/noticias/nuevas-posibilidades-para-deteccion-precoz-estenosis-aortica>