



Hallan mecanismos implicados en la formación del epicardio

Dos grupos de la Red de Investigación Cardiovascular perteneciente al Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Ciencia e Innovación han identificado nuevos mecanismos moleculares en la formación del epicardio.

PÁG. 15

BIOLOGÍA MOLECULAR REVELAN LA IMPORTANCIA QUE TIENE DURANTE EL DESARROLLO LA LLAMADA VÍA DE NOTCH

Hallan nuevos mecanismos claves para evitar patologías congénitas cardíacas

→ Un estudio que se publica en el último número de *Circulation Research* y en el que participan dos grupos de la Red de Investigación Cardiovascular perteneciente al Instituto de Sa-

lud Carlos III del Ministerio de Ciencia e Innovación ha identificado nuevos mecanismos moleculares en la formación del epicardio, observando el papel clave de la vía Notch.

Redacción

Dos grupos de científicos de la Red de Investigación Cardiovascular perteneciente al Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Ciencia e Innovación (Recava), dirigidos por José Luis de la Pompa, que desarrolla su actividad en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), y José María Pérez-Pomares, de la Universidad de Málaga, han descubierto nuevos mecanismos moleculares en la formación del epicardio, hallazgo que permitirá identificar nuevos elementos para el diagnóstico de enfermedades congénitas cardíacas y avanzar en el conocimiento del sustrato embrionario de algunas enfermedades de la edad adulta con una alta prevalencia. La investigación se publica en el último número de *Circulation Research*.

Una compleja red de señales moleculares regula la formación del corazón durante el desarrollo embrionario. Cualquier fallo en esta red de señalización puede causar malformaciones congénitas cardíacas, un tipo de anomalía que afecta a más del 1 por ciento de los niños que nacen en países desarrollados.

Importancia del epicardio

El epicardio, o capa de células que recubre la parte más externa del corazón, es uno de los tejidos más importantes para el correcto posterior funcionamiento del corazón embrionario. La importancia del epicardio en el desarrollo del corazón es tal que si se eliminan los genes epicárdicos en ratones de laboratorio, éstos mueren durante la gestación por graves defectos en los vasos coronarios y la pared de los ventrículos.

Generado a partir de una estructura precursora llamada proepicardio, el epicardio transfiere sus células a la superficie del corazón donde se multiplican a gran velocidad recubriendo el músculo cardíaco. Simultáneamente, parte de las células epiteliales del epicardio se transforman en otro tipo de células, las mesenquimales, que son células con mayor capacidad



Luis Luna-Zurita, Jesús C. Casanova, Belén Prados, Julianne Münch, Ana Cabrero, Alvaro González, Meritxell Nus, Gaetano Dámato, Eva García, Beatriz Martínez Poveda, José Luis de la Pompa, Guillermo Luxán, José María Pérez Pomares y Gonzalo del Monte.

El epicardio aporta células al corazón en desarrollo y produce señales químicas solubles que favorecen el engrosamiento de los ventrículos

de movimiento y responsables, por ejemplo, de la formación de los vasos coronarios.

Pero el epicardio, además de aportar células al corazón en desarrollo, produce unas señales químicas solubles que favorecen el engrosamiento de las paredes musculares de los ventrículos, hecho crucial para el posterior correcto funcionamiento del corazón adulto.

La capacidad del epicardio para generar durante el desarrollo embrionario diferentes tipos de células tanto *in vivo* como *in vitro* le convierte en una posible fuente de células progenitoras para terapias reparadoras o regenerativas del corazón (por ejemplo, tras un infarto de miocardio). Pero para poder desarrollar estas terapias es necesario conocer los mecanismos moleculares que controlan el desarrollo del epicardio y que, hasta ahora, eran prácticamente desconocidos.

El trabajo desarrollado por los investigadores de la Recava permite añadir una nueva pieza a este complejo puzzle, al revelar la importancia que tiene durante el desarrollo la llamada vía de



Arriba, vista del corazón de un embrión normal de ratón en el día 13,5 de desarrollo. Se pueden ver los vasos coronarios bien formados, teñidos con un anticuerpo contra el marcador endotelial CD31. Abajo, el corazón de un embrión deficiente de Notch en el epicardio. Destaca la vasculatura coronaria poco definida.



Notch. La vía de Notch es un sistema de comunicación entre células adyacentes, por el cual la célula señalizadora envía un mensaje a la célula vecina. Este mensaje puede indicar a la célula receptora que adopte un destino específico, como dividirse y proliferar, o por el contrario, puede indicarle por ejemplo que muera. La vía Notch es esencial para numerosos procesos durante el desarrollo cardíaco, tales como la formación de las válvulas, el desarrollo de los ventrículos o la diferenciación de los cardiomiocitos.

La investigación de los

científicos de la Recava sobre la vía Notch se ha basado en generar líneas de ratones modificados genéticamente en los que se eliminaban diferentes genes de la vía de Notch. También ha desarrollado investigaciones en sentido contrario, es decir, haciendo que los animales tuvieran exceso de señalización de Notch. Los resultados obtenidos han demostrado que la correcta activación de la Notch, así como el control de sus niveles, es esencial en las etapas tempranas de la formación de las regiones más caudales del corazón y después, en

La correcta activación de la Notch es esencial en las etapas tempranas de la formación de las regiones más caudales del corazón

etapas más tardías, en el desarrollo de los vasos coronarios.

En este caso, la alteración de la señalización por Notch afecta gravemente a la formación de las arterias coronarias, pero no a las venas, lo que sugiere que estos dos tipos de vasos sanguíneos siguen programas embrionarios distintos para su desarrollo.

Futuras dianas

Esta investigación aporta un componente más a las complejas redes genéticas y mecanismos moleculares que controlan el desarrollo de estructuras tan importantes como los vasos coronarios (que tienen una enorme propensión a la aterosclerosis en el adulto) o las paredes musculares de los ventrículos. Un conocimiento detallado de los mecanismos moleculares que controlan la formación del epicardio y la vasculatura coronaria derivada de éste facilitará la identificación de nuevas dianas terapéuticas para combatir ciertas enfermedades congénitas cardíacas o el tratamiento de enfermedades adquiridas muy prevalentes.