

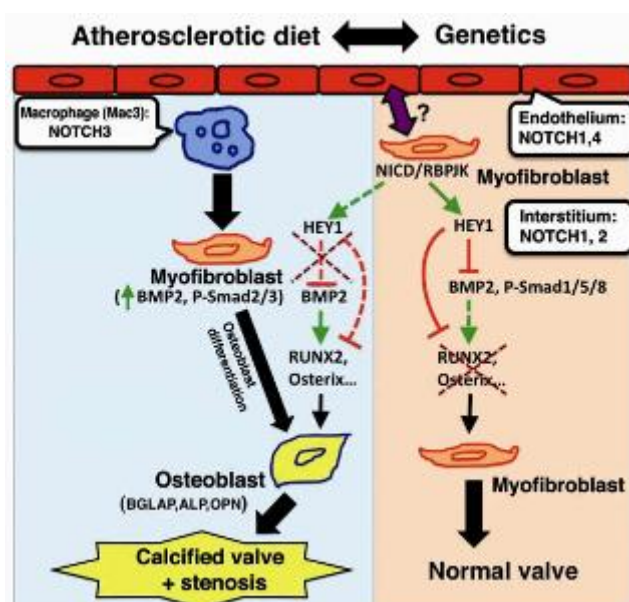
Generan un ratón con estenosis aórtica al ser alimentado con dieta rica en colesterol y vitamina D.

Generan un ratón con estenosis aórtica al ser alimentado con dieta rica en colesterol y vitamina D.

España, abril de 2011.- Un modelo de ratón que desarrolla estenosis aórtica cuando es alimentado con una dieta rica en colesterol y vitamina D, ha sido generado con el objetivo de estudiar nuevos genes implicados en esta enfermedad. El hallazgo es obra de dos Grupos de Investigadores de la RECAVA (Red de Investigación Cardiovascular perteneciente al Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Ciencia e Innovación), dirigidos por el Dr. José Luis de la Pompa del CNIC (Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares) y el Dr. Francisco Fernández-Avilés, Coordinador de la RECAVA y Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

La estenosis aórtica es un estrechamiento anormal de la válvula aórtica que cuando obstruye el paso de la sangre del ventrículo izquierdo a la aorta, provoca numerosos problemas cardiacos que pueden comprometer la vida de los pacientes. Las causas más frecuentes de estenosis aórtica son la calcificación de las válvulas y la presencia de una válvula aórtica bicúspide (en lugar de tricúspide como son las válvulas aórticas normales). Debido al envejecimiento de la población y su mayor expectativa de vida, la incidencia y la prevalencia de la estenosis aórtica está incrementándose en las últimas décadas en los países desarrollados. Aproximadamente el 2% de la población mayor de 65 años, un 3% de las personas mayores de 75 años y un 4% de mayores de 85 años sufren esta enfermedad.

La válvula aórtica bicúspide es la enfermedad cardiaca congénita más frecuente, dándose en un 1-2% de la población mundial. En el año 2005 se descubrieron en dos familias con muchos casos de válvula aórtica bicúspide que tenían una mutación del gen llamado Notch1. El trabajo desarrollado ahora por los investigadores de la RECAVA demuestra que no sólo Notch1 está implicado en la calcificación de las válvulas, sino también otros receptores y efectores de la vía de Notch.



Modelo de la interacción entre la dieta y la predisposición genética que causa la enfermedad valvular. En la parte derecha de la figura se muestra una válvula sana, sus células tienen una cantidad normal de Notch y mantienen sus propiedades de "miofibroblasto". En la parte izquierda de la figura se muestra que una dieta con exceso de grasas (combinada con una predisposición genética) inicia un proceso inflamatorio en la célula valvular, que si tiene poca actividad de la vía Notch pasa a ser un "osteoblasto" que comienza a calcificarse.

Para llevar a cabo su investigación los científicos de la RECAVA han utilizado ratones modificados genéticamente con una mutación heterocigota (sólo en una de las dos copias del gen). Durante 4 meses administraron una dieta con un alto contenido en colesterol para provocar acumulación de lípidos en las válvulas de manera similar a lo que ocurre en las arterias con aterosclerosis y vitamina D para favorecer la calcificación. Al final de la investigación los estudios ecocardiográficos detectaron un mal funcionamiento de la válvula aórtica en los ratones que habían ingerido la dieta con vitamina D.

Estudios histológicos corroboraron estos resultados detectando acumulación de grasas, un engrosamiento del tejido valvular (lo que supone un estrechamiento de la válvula), la activación de factores que favorecen la calcificación y fibrosis de las válvulas, así como nódulos (depósitos de de calcificación) en estos mismos ratones.



De izquierda a derecha: Alvaro González, Donal Macgrogan, Belén Prados, Vanessa Bou, Eva García, Luis Luna, Meritxell Nus, Julianne Münch, Beatriz Martínez, Patricia Martínez, Ana Cabrero, Gaetano D'Amato, Gonzalo del Monte, Guillermo Luxán, José Luis de la Pompa, Jesús C. Casanova.

La investigación que ha sido publicada en la revista científica *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, aporta un componente más a las complejas redes genéticas y los mecanismos por los cuales llega a desarrollarse esta enfermedad que aun no están muy claros y han dado lugar a mucha controversia científica.

La vía de Notch es un sistema de comunicación entre células adyacentes. Una célula señalizadora envía un mensaje a una célula vecina que puede expresar cuatro tipos diferentes de receptores en humanos (Notch 1, Notch2, Notch3 y Notch4).

Hasta ahora se pensaba que sólo Notch 1 estaba implicado en las causas de la estenosis aórtica, pero los investigadores de la RECAVA han detectado por primera vez no solo la presencia de Notch 1, sino también de Notch2 y Notch4 en las válvulas aórticas de ratones adultos. Por todo ello estos investigadores han podido concluir que hay otros receptores y efectores de la vía de Notch, además de Notch1, que parecen jugar un papel fundamental en el desarrollo de la estenosis cardiaca. Además esta conclusión ha sido corroborada por los mismos autores en estudios con células extraídas de las válvulas. Un mayor conocimiento de estos mecanismos moleculares facilitará la identificación de nuevas dianas terapéuticas para combatir esta desconocida y prevalente enfermedad.