Nuevos avances en el conocimiento de la vía de Notch en la formación del epicardio y de los vasos coronarios

10/02/2011

Circulation Research - 10 de febrero de 2011

La formación del corazón, que es uno de los procesos más complejos del desarrollo embrionario, está finamente regulada por una red de señales moleculares que se establecen tanto entre células del mismo tejido como entre los diferentes tejidos de este órgano. El epicardio, que es el epitelio que recubre externamente al corazón, es el último de los tejidos cardíacos en formarse, siendo, sin embargo, uno de los tejidos más importantes para el correcto desarrollo del órgano. El epicardio se genera a partir de una estructura transitoria (llamada proepicardio) formada por unos cientos de células. En un momento determinado, el proepicardio transfiere sus células a la superficie del corazón, dónde las células proliferan a gran velocidad para recubrir el músculo cardíaco. Simultáneamente, parte de las células de este epitelio en formación van a sufrir un cambio en su naturaleza para transformarse en células mesenquimáticas, tipo celular más versátil y con mayor capacidad de movimiento. Esta nueva población celular incluye a los progenitores de un gran número de tipos celulares del corazón, algunos de gran relevancia, como los que van a formar los vasos coronarios. Además de proveer células al corazón en desarrollo, el epicardio produce señales solubles capaces de favorecer el engrosamiento de las paredes musculares de los ventrículos, un evento crucial para el correcto funcionamiento del corazón adulto. La importancia del epicardio en el desarrollo es tal, que al modificar genéticamente y eliminar genes epicárdicos en ratones de laboratorio éstos mueren durante la gestación por graves defectos en los vasos coronarios y la pared de los ventrículos.

En los últimos años se han logrado grandes avances en el estudio del desarrollo del epicardio, ya que su capacidad para generar diferentes tipos celulares tanto in vivo como in vitro durante el desarrollo embrionario la convierte en una posible fuente de células progenitoras para terapias reparadoras o regenerativas del corazón (p. ej. tras infarto de miocardio). Sin embargo, pese al avance realizado recientemente, los mecanismos moleculares que controlan el desarrollo del epicardio siguen sin conocerse. Este trabajo, revela la importancia de la vía de Notch durante este proceso, permitiendo añadir una nueva pieza a este complejo puzzle.

La vía de Notch es un sistema de comunicación intercelular entre células adyacentes, por el cual, la célula señalizadora envía un mensaje a la célula vecina a través de una interacción ligando-receptor. Este mensaje depende del contexto celular y puede indicar a la célula receptora que adopte un destino específico, que se divida y prolifere o que eventualmente muera, entre otras muchas posibilidades. Notch es esencial para numerosos procesos durante el desarrollo cardiaco: la formación de las válvulas, el desarrollo de los ventrículos o la diferenciación de los cardiomiocitos. La función de esta importante vía durante el desarrollo del epicardio ha sido objeto de estudio del laboratorio del Dr. José Luis de la Pompa en el CNIC en los últimos años. Bajo su dirección, el trabajo de Gonzalo del Monte, Jesús C. Casanova y Donal MacGrogan, con la inestimable colaboración del grupo del Dr. José María Pérez-Pomares en la Universidad de Málaga y, en particular, Juan A. Guadix, ha resultado en un artículo publicado en la prestigiosa revista Circulation Research.

Para llevar a cabo este estudio, se han generado líneas de ratones modificados genéticamente en los que se eliminaban diferentes genes de la vía de Notch de manera sistémica (en todo el embrión), o específicamente en el epicardio. Asimismo, se han llevado a cabo experimentos de ganancia de función específica de este tejido, haciendo que las células expresasen más cantidad de la proteína de lo que es habitual. Los resultados obtenidos han demostrado que la correcta activación de la vía, así como el fino control de sus niveles, es esencial en las etapas tempranas de la formación de las regiones más caudales del corazón (es decir, la zona por la que la sangre en circulación accede al corazón) y después, en etapas más tardías, en el desarrollo de los vasos coronarios; en este último

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. Este trabajo 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, facilitara la identificación de nuevas dianas terapéuticas para combatir las enfermedades congénitas cardiacas o el tratamiento de enfermedades adquiridas muy prevalentes, tales como la enfermedad coronaria.

Differential Notch Signaling in the Epicardium is Required for Cardiac Inflow Development and Coronary Vessel Morphogenesis

Source URL:https://www.cnic.es/en/noticias/nuevos-avances-conocimiento-notch-formacion-epicardio-vasos-coronarios