Jama Cardiology: Desvelan las mutaciones que originan una de las malformaciones congénita del corazón más frecuentes

05/07/2023

Un estudio multicéntrico publicado en JAMA Cardiology*, co-liderado por el Hadassah Medical Center, the Sheba Medical Center y el CNIC podría ayudar en el futuro en el diseño de posibles terapias farmacológicas*

La válvula aórtica bicúspide es la malformación congénita más común en los seres humanos, afectando alrededor del 1 al 2% de la población. Consiste en la presencia de dos valvas asimétricas en lugar de tres simétricas. A menudo, la malformación causa estenosis valvular, endocarditis y está asociada con una calcificación temprana de la válvula aórtica. Actualmente, el único tratamiento disponible es la sustitución quirúrgica de la válvula.

Pero los resultados de un nuevo trabajo que ha sido co-liderado por el grupo de investigación del Dr. José Luis de la Pompa del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) podrían cambiar este escenario.

Este innovador estudio multicéntrico, publicado en JAMA Cardiology, revela que mutaciones nuevas y otras previamente descritas por este mismo grupo en el gen MINDBOMB1 (MIB1) en la revista Nature Medicine son la causa de la válvula aórtica bicúspide.

Esta información, señala el Dr. De la Pompa, se espera que tenga un importante impacto en la sociedad, ayudando en el futuro en el diseño de posibles terapias farmacológicas y alternativas que conduzcan a la reducción de la sustitución quirúrgica de la válvula, el único tratamiento actual para la válvula aórtica bicúspide.

Para el investigador, “esto es especialmente relevante ya que la válvula aórtica es la malformación congénita más común. Además, **podría contribuir a reducir los altos costes que el tratamiento de esta enfermedad supone para el Sistema Nacional de Salud**”.

Además del CNIC, han colaborado en este estudio el Hospital Hadassah y el Hospital Sheba (Israel), el Hospital Europeo Georges Pompidou y la Universidad de París (Francia), la Universidad de Amberes (Bélgica), el Centro Médico de la Universidad de Radboud (Países Bajos), la Escuela de Medicina de Harvard (EE.UU.) y el Instituto Karolinska (Suecia), entre otros.

La investigación combina la secuenciación del genoma y de genes candidatos en una cohorte familiar, el estudio de asociación de variantes raras en cohortes adicionales y también el estudio de asociación de variantes comunes en una tercera cohorte grande, explica **Idit Tessler**, del Hospital Sheba (Israel) y co-líder del estudio. Además, el análisis de mutaciones se realizó en pacientes de diferentes poblaciones, lo que proporciona una mayor solidez al estudio.

Posteriormente, se validaron los resultados en modelos de ratones in vivo con el objetivo de analizar los mecanismos específicos por los cuales el gen MIB1 es tan importante para el desarrollo correcto del corazón. Para ello, Rebeca Piñeiro-Sabarís del equipo del CNIC, liderado por el Dr. José Luis de la Pompa y co-primera autora en el estudio, introdujo dichas mutaciones en el genoma del ratón

Tras introducir estas mutaciones en MIB1 en un fondo genético parcialmente deficiente para NOTCH (fondo genético “sensitizado”), los investigadores observaron que los ratones doble heterocigotos desarrollaban la válvula aórtica bicúspide con una frecuencia elevada, a diferencia de lo observado en los pacientes que presentan la malformación con un único alelo mutante para MIB1 (heterocigotos). Además, estos ratones doblemente mutantes también mostraban defectos en el septo interventricular. Este trabajo forma parte de la tesis doctoral de Rebeca Piñeiro-Sabarís.

utilizando la técnica de edición genética conocida como “CRISPR-Cas9”.

Los investigadores concluyen que la asociación genética identificada en este estudio entre el gen MIB1 y la válvula aórtica bicúspide (BAV) subraya el importante papel que tiene la vía de señalización NOTCH en la fisiopatología de la BAV y su potencial como diana tanto para el diseño de nuevas líneas diagnósticas y terapéuticas.

La investigación ha recibido financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación (MICIN).

- *Grego-Bessa J, Gómez-Apiñaniz P, Prados B, Gómez MJ, MacGrogan D, de la Pompa JL. Nrg1 Regulates Cardiomyocyte Migration and Cell Cycle in Ventricular Development. Circ Res. 2023 Nov 10;133(11):927-943. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323321. Epub 2023 Oct 17. PMID: 37846569; PMCID: PMC10631509.*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/jama-cardiology-desvelan-mutaciones-que-originan-malformaciones-congenita-corazon-mas