Circulation Research: Identifican los mecanismos moleculares que controlan los genes implicados en la correcta formación de las válvulas cardíacas

11/12/2023

Los hallazgos, que se publican en la revista Circulation Research, no solo resaltan los mecanismos de regulación génica que controlan la formación de las válvulas , sino que además ofrecen pistas para futuros avances médicos

Un equipo de investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) ha identificado los mecanismos moleculares que controlan la actividad de genes implicados tanto en la correcta formación de las válvulas cardíacas como en la prevención de su posterior calcificación.

Los hallazgos, que se publican en la revista 'Circulation Research', no solo resaltan las vías a través de las cuales se forma el corazón humano, sino que además ofrecen pistas para futuros avances médicos. Así, asegura el Dr. José Luis de la Pompa, jefe del Laboratorio de Señalización Intercelular en el Desarrollo y la Enfermedad Cardiovascular en el CNIC y coordinador del estudio, "al comprender estos procesos fundamentales, los científicos se acercan un paso más para resolver los misterios del corazón humano y de sus patologías".

El corazón es el motor de nuestro cuerpo y para funcionar de forma correcta depende de partes especializadas. Uno de estos componentes es el endocardio, la monocapa de células que recubre el interior del corazón, aislando al músculo cardíaco de la sangre que bombea hacia todo el cuerpo.

"Pero ésta no es su única función", explica el **Dr. Luis Luna Zurita**, autor principal de este trabajo y corresponsable del mismo: "Este revestimiento interno del corazón produce señales moleculares que aseguran la correcta organización y función del corazón durante el desarrollo embrionario".

Por ejemplo, el papel del endocardio en la formación de las válvulas cardíacas es esencial.

"En respuesta a distintas señales, células específicas de ciertas regiones del endocardio se transforman, adquieren propiedades invasivas y colonizan un territorio debajo del miocardio, formando gradualmente unas estructuras llamadas primordios valvulares, que experimentan un proceso progresivo de modelado hasta dar lugar a las válvulas adultas funcionales", señala el Dr. Luna Zurita.

Las válvulas cardíacas son estructuras cruciales en el sistema cardiovascular y se encargan de regular el flujo sanguíneo unidireccional en el corazón. "**La válvula aórtica es una de las cuatro válvulas del corazón y se encuentra entre el ventrículo izquierdo y la arteria aorta**. Se sabe que en aproximadamente un 1% de la población, dicha válvula presenta solo dos valvas (válvula aórtica bicúspide, BAV en inglés) en lugar de tres (TAV), que sería la situación normal en humanos", expone el Dr. De la Pompa.

Según explica el Dr. De la Pompa, "esta válvula bicúspide es más proclive a deteriorarse y da lugar a diferentes patologías cardiovasculares". Entre ellas, añade, se incluye la calcificación valvular, que afecta en gran medida a estos pacientes, pero también a individuos sin malformaciones valvulares aparentes.

Las válvulas cardíacas son estructuras cruciales en el sistema cardiovascular y se encargan de regular el flujo sanguíneo unidireccional en el corazón

Durante este proceso, se acumulan depósitos de calcio en la válvula aórtica, afectando a su flexibilidad y función. Esta calcificación provoca la estenosis valvular, dificultando el flujo sanguíneo y comprometiendo la capacidad de bombeo del corazón, "por lo que la válvula calcificada ha de ser sustituida quirúrgicamente", comenta el Dr. de la Pompa.

Desde hace tiempo se ha demostrado que la vía de señalización **NOTCH**, muy conservada evolutivamente, desempeña un papel fundamental en las diferentes etapas del desarrollo cardiovascular, como los estudios en distintos modelos experimentales han revelado, Cuando experimenta una perturbación, asegura el Dr. De la Pompa, "es responsable, tanto de la malformación valvular, como de su calcificación".

NOTCH actúa en el endocardio tanto en las etapas más tempranas del desarrollo como en la vida adulta. Se sabe que la presencia de mutaciones en diferentes elementos de esta vía se han implicado en la formación de la válvula aórtica bicúspide.

Ahora, en el estudio que se publica en *Circulation Research*, el grupo de Señalización Intercelular durante el Desarrollo y la Enfermedad Cardiovascular que lidera el Dr. De la Pompa, mediante el uso células de endocardio embrionario previamente aisladas y la manipulación controlada de la actividad de la vía de señalización NOTCH, describe por primera vez los programas génicos activados e inhibidos por dicha vía en el endocardio, distinguiéndose entre una respuesta temprana y una respuesta tardía.

“En un tiempo en el que términos como ***big data*** cobran más importancia en nuestras vidas, la investigación biomédica no es una excepción”, afirma el Dr. Luna Zurita.

Así, tras generar estos datos de expresión génica, el Dr. Luna Zurita, los comparó con programas genéticos previamente descritos por el laboratorio de del Dr. la Pompa. “Estos datos corresponden al proceso de desarrollo embrionario y calcificación de válvulas adultas, permitiendo este análisis la identificación tanto de genes cuyo apagado impide la correcta formación de las válvulas, como aquellos genes cuya inhibición está directamente relacionada con el proceso de calcificación, y genes cuya ausencia afecta negativamente a ambos procesos”, asegura el Dr. Luna Zurita.

Además, la investigación ha identificado un conjunto de regiones reguladoras que actúan sobre estos genes. Explica el Dr. Luna Zurita que mientras que los genes suponen el 1% del ADN, es en el 99% restante donde se encuentran sus regiones reguladoras, las cuales son responsables de que un gen se exprese en un órgano específico y en un momento determinado. “Esto implica que, si la identificación de los genes es muy relevante para entender y tratar la enfermedad, la localización de sus regiones reguladoras lo es igualmente. Analizando los cambios de compactación del ADN, se identificaron aquellas regiones que se abren o cierran tras la actividad de la vía de NOTCH”.

El trabajo describe por primera vez la relevancia de la interacción de dos vías de señalización para que el endocardio participe de forma correcta en la formación de las válvulas

El análisis bioinformático de las mismas y la integración de diferentes bases de datos de estudios previos permitió a los investigadores identificar las regiones del ADN con mayor probabilidad de controlar la expresión de los genes previamente identificados durante la formación y mantenimiento de las válvulas cardíacas, así como las moléculas y vías de señalización encargadas de dicho control.

“Así hemos descubierto que la cooperación de NOTCH con la vía de señalización HIPPO, una de las vías más estudiadas en los últimos años y crucial para el control de la división celular y el tamaño de los órganos. Este trabajo describe por primera vez la relevancia de la interacción en ambas vías para que el endocardio participe de forma correcta en la formación de las válvulas”, añade el Dr. De la Pompa.

- *Luna-Zurita L, Flores-Garza BG, Grivas D, Siguero-Álvarez M, de la Pompa JL. Cooperative Response to Endocardial Notch Reveals Interaction With Hippo Pathway. Circ Res. 2023 Dec 8;133(12):1022-1039. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323474. Epub 2023 Nov 14. PMID: 37961886.*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/circulation-research-identifican-mecanismos-moleculares-que-controlan-genes-implicados