Nature Communications: Descubren un mecanismo clave en el desarrollo y funcionamiento del sistema de conducción cardíaco

08/10/2024

El trabajo podría facilitar el estudio de nuevas vías terapéuticas para tratar defectos de conducción en el corazón y miocardiopatías

Equipos del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER, dependiente del ISCIII), el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC, dependiente también del ISCIII), la Universitat Pompeu Fabra (UPF) y el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM, CSIC-UAM), han publicado un estudio en la revista *Nature Communications* que ha permitido identificar en modelo animal la proteína Dhx36 como un regulador esencial en el desarrollo y funcionamiento del corazón.

El estudio ha sido liderado por los científicos **Pablo Gómez del Arco** (ISCIII), **Pura Muñoz-Cánoves** (Universitat Pompeu Fabra (UPF) y Altos Labs y **Juan Miguel Redondo** (CBM, CSIC-UAM), y supone un avance importante en la comprensión de los mecanismos que regulan el sistema de conducción cardíaco. Además de Gómez del Arco y Redondo, han participado en la investigación otros miembros del Área de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) del CIBER-ISCIII, **con la colaboración de los equipos de** Jose Luis de la Pompa **y** David Filgueiras**, del CNIC**, y del Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) del Hospital Clínico San Carlos.

Según explica Gómez del Arco, investigador del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del ISCIII, "la proteína Dhx36 modula las redes de genes que controlan la diferenciación de los cardiomiocitos mediante la resolución de estructuras G-cuádruplex en los promotores de genes clave del sistema de conducción cardíaco".

Este proceso es fundamental para la formación de las células especializadas que forman el sistema que transmite y controla los impulsos eléctricos del corazón. Muñoz-Cánoves agrega: "Los ratones que carecen de Dhx36 en sus cardiomiocitos, tanto en la etapa embrionaria como en la adulta, desarrollan graves problemas cardíacos, como miocardiopatía dilatada y bloqueo de la transmisión del impulso eléctrico entre cavidades cardíacas, en concreto entre las aurículas y los ventrículos del corazón".

La proteína Dhx36 es fundamental para mantener la salud cardíaca postnatal

El artículo también ofrece **información valiosa sobre los genes y las vías de señalización involucradas en la diferenciación celular del corazón** y en el desarrollo del sistema de fibras especializadas que conforman el sistema de Purkinje, crucial para la sincronización de la contracción ventricular. La investigación ha sido financiada por el Ministerio de Ciencia e Innovación a través de la Agencia Estatal de Investigación, por el CSIC, por la Fundación Pro CNIC y la Fundación La Marató, y por el CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) del ISCIII.

Proteína clave para mantener la salud cardiaca en el adulto

Dhx36 es una helicasa que resuelve estructuras denominadas G-cuádruplex en el ARN y el ADN. Los investigadores eliminaron esta proteína en cardiomiocitos de ratones durante el desarrollo embrionario, lo que provocó la acumulación de G-cuádruplex sin resolver en genes clave, bloqueando su transcripción y afectando al desarrollo normal del tejido cardíaco especializado en la generación y transmisión del impulso cardíaco.

Además, la **eliminación de Dhx36 en cardiomiocitos adultos** causó un tipo de miocardiopatía caracterizada por la dilatación de cavidades cardíacas y formación de trombos en la aurícula izquierda, lo que sugiere que **esta proteína es fundamental para mantener la salud cardíaca postnatal**: "Estos resultados sugieren que defectos en Dhx36 podrían estar relacionados con algunas enfermedades cardíacas con repercusiones clínicas relevantes por afectación de la actividad eléctrica del corazón y el desarrollo de algunas formas de miocardiopatía dilatada", comenta Redondo.

Los autores concluyen que este hallazgo “representa un avance importante en nuestra comprensión de cómo la regulación transcripcional influye en la función cardíaca, especialmente en el desarrollo

del sistema especializado de conducción cardíaco". Estos descubrimientos en ratones podrían abrir **nuevas vías de investigación para el desarrollo de terapias contra determinados cuadros clínicos que afectan al sistema de conducción cardíaco** dentro del abanico patológico de la insuficiencia cardíaca.

- Pablo Gómez-del Arco, Joan Isern, Daniel Jimenez-Carretero, Dolores López-Maderuelo, Rebeca Piñeiro-Sabarís, Fadoua El Abdellaoui-Soussi, Carlos Torroja, María Linarejos Vera-Pedrosa, Mercedes Grima, Alberto Benguria, Ana Simón-Chica, Antonio Queiro-Palou, Ana Dopazo, Fátima Sánchez-Cabo, José Jalife, José Luis de la Pompa, David Filgueiras-Rama, Pura Muñoz-Cánoves and Juan Miguel Redondo The G4 Resolvase Dhx36 Modulates Cardiomyocyte Differentiation and Ventricular Conduction System Development. Nature Communications, 2024. doi: 10.1038/s41467-024-52809-1.

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-communications-descubren-un-mecanismo-clave-desarrollo-funcionamiento-sistema