Nature Cell Biology: Investigadores del CNIC identifican nuevos genes reguladores potencialmente implicados en miocardiopatías hereditarias

07/12/2015

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) acaban de demostrar el papel crucial de la vía de señalización NOTCH en el desarrollo de un elemento fundamental del corazón, las cámaras ventriculares.

En concreto, los investigadores dirigidos por Dr. José Luis de la Pompa, han constatado que la vía de señalización NOTCH desempeña un papel esencial en el desarrollo ventricular, pero además han identificado nuevos genes candidatos que estarían potencialmente implicados en las miocardiopatías hereditarias graves (miocardiopatía no compactada del ventrículo izquierdo y miocardiopatía dilatada).

El hallazgo, que se ha publicado en la prestigiosa revista científica Nature Cell Biology, podría tener importantes implicaciones clínicas para el diagnóstico y la clasificación de los pacientes con miocardiopatías hereditarias.

La miocardiopatía no compactada es una enfermedad poco conocida, de hecho no se definió hasta 2006. Se trata de una patología que se manifiesta por un deterioro de la función contráctil ventricular debido a la presencia en la edad adulta de trabéculas, “crestas formadas por células contráctiles (cardiomiocitos), tapizadas por un endotelio que las recubre internamente (el endocardio), y que crecen hacia el interior de los ventrículos formando una compleja red”, explican los investigadores. Los afectados pueden sufrir una insuficiencia cardiaca que requiere un manejo muy cercano y, en los casos más graves, el trasplante cardiaco es la única opción terapéutica.

Se sabe que las cámaras ventriculares son esenciales para la contracción y relajación del corazón; sin embargo, cuando hay defectos congénitos en los ventrículos, una de las consecuencias es el desarrollo de miocardiopatías hereditarias. El problema es que hasta ahora había poca información sobre los mecanismos implicados en la formación y desarrollo de las cámaras ventriculares.

La actividad de Notch1 se requiere para la correcta maduración del corazón. El corazón de los embriones mutantes aparece dilatado con las paredes de los ventrículos muy finas y con muchas trabéculas

Pero ahora en este trabajo se han identificado los mecanismos que regulan la activación de NOTCH en distintos momentos del desarrollo de las cámaras ventriculares. Los autores han observado que

durante el desarrollo ventricular la presencia de azúcares en el dominio exterior del receptor NOTCH1, producto de la actividad de la proteína MANIC FRINGE (MFNG), determina que este receptor sea activado por un ligando u otro. En los ventrículos tempranos, explican los investigadores, surgen estas estructuras llamadas trabéculas. “La finalidad de las trabéculas es aumentar la superficie de intercambio de los cardiomiocitos con el oxígeno que trae la sangre oxigenada en cada latido cardíaco”, señala el Dr. De la Pompa. Y durante la formación de las trabéculas, la proteína MFNG añade azúcares en el dominio extracelular del receptor NOTCH1 en el endocardio, favoreciendo su interacción con el ligando DELTA4. “Tanto la inactivación génica de DLL4 como la de NOTCH1 afecta a la proliferación y la diferenciación de los cardiomiocitos trabeculares, causando la muerte embrionaria temprana”, añade.

Modelos murinos

Los investigadores han utilizado modelos murinos de pérdida y ganancia de la vía de señalización NOTCH. Esta vía, comentan, es un mecanismo de comunicación entre células muy antiguo, que está ya presente en el genoma del gusano C. elegans, y que en mamíferos consta de cinco ligandos unidos a la membrana celular, JAG/SER y DELTA, capaces de activar a los cuatro receptores NOTCH en las células vecinas, y regular la expresión de un elevado número de genes diana específicos de los tejidos en que la vía actúa.

A medida que avanza el desarrollo cardíaco, la red de trabéculas tiene que integrarse con el resto del miocardio a través de un proceso denominado "compactación", formando las gruesas paredes que constituyen el ventrículo maduro y que son esenciales para la contracción del corazón adulto. Y durante la compactación, afirman los investigadores, la actividad de NOTCH1 en el endocardio mediada por los ligandos JAG1 y JAG2 dependientes de la proteína MIB1 es indispensable para la correcta maduración ventricular.

Ya en 2013 el grupo del Dr. de la Pompa descubrió que la inactivación de MIB1 causa la miocardiopatía no compactada del ventrículo izquierdo en ratones y humanos (Nature Medicine). MIB1 ha pasado a formar parte de los paneles de diagnóstico genético de miocardiopatías familiares de los hospitales del sistema nacional de salud. En el presente trabajo demuestran que la ausencia de MFNG permite a los ligandos expresados en el miocardio (JAG1 y JAG2) activar a NOTCH1 en todo el endocardio ventricular. Tanto la eliminación simultánea de JAG1 y JAG2 en el miocardio como la expresión ectópica de MFNG en el endocardio, produce una alteración cardíaca similar al de la inactivación de MIB1: miocardiopatía no compactada del ventrículo izquierdo (LVNC).

Los autores del trabajo ha visto asimismo que durante la compactación se forma una compleja red vascular necesaria para proporcionar “oxígeno y nutrientes y sostener la proliferación de los cardiomiocitos que constituyen el grueso de la pared ventricular”. Al igual que lo que ocurre en el endocardio durante la trabeculación, “la presencia de MFNG favorece que DLL4 active al receptor NOTCH1 en el endotelio de los vasos coronarios y juegue un papel fundamental para el correcto desarrollo de dicho tejido. Así, la reducción de la actividad de NOTCH1 en el endotelio coronario afecta indirectamente el proceso de compactación”, aclaran.

Línea de investigación futura

Como conclusión, los investigadores consideran que la información esencial que aporta este trabajo sobre el desarrollo y la maduración ventricular abre un nuevo campo de investigación en la patogénesis de las miocardiopatías humanas, y esta es la línea de investigación que va a continuar el grupo.

Este estudio se ha llevado a cabo con apoyo de la Fundación BBVA. El grupo de investigación del Dr. José Luis de la Pompa recibió en 2014 una de las Ayudas Fundación BBVA a Proyectos de Investigación en el área de Biomedicina para llevar a cabo el estudio La vía de señalización NOTCH en la miocardiopatía no compactada ventricular izquierda: estudios genéticos y modelización ‘in vivo’ e ‘in vitro’. Los proyectos beneficiarios de las Ayudas Fundación BBVA están dotados con hasta 150.000 euros y tienen tres años de plazo para llevarse a cabo.

D'Amato G, Luxan G, Del Monte-Nieto G, Martinez-Poveda B, Torroja C, Walter W, Bochter MS,

Benedito R, Cole S, Martinez F, Hadjantonakis AK, Uemura A, Jimenez-Borreguero LJ, de la Pompa JL. **Sequential Notch activation regulates ventricular chamber development.** *Nat Cell Biol* (2016) 18:7-20

http://www.nature.com/ncb/journal/v18/n1/full/ncb3280.html

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/investigadores-cnic-identifican-nuevos-genes-reguladores-potencialmente-implicados