Developmental Cell: Demuestran el papel fisiológico de la señalización por hipoxia en la formación del corazón

20/12/2016

Investigadores del CNIC muestran la importancia fundamental de la ruta de respuesta a hipoxia en la maduración de las cámaras ventriculares del corazón

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) acaban de demostrar el papel fundamental de la ruta de respuesta a hipoxia para la correcta formación de los ventrículos del corazón. La hipoxia, o bajada en los niveles de oxígeno, dispara una compleja respuesta de adaptación orientada a restablecer el aporte de nutrientes y oxígeno a los tejidos. Los "elementos clave" de esta respuesta son los factores de transcripción inducibles por hipoxia o HIFs, que median la activación de multitud de genes que garantizan la adaptación transitoria a la falta de oxígeno.

La importancia de esta ruta en patologías como el cáncer y la metástasis tumoral está ampliamente demostrada, si bien su participación en contextos fisiológicos ha sido menos estudiada. Los científicos, dirigidos por la Dra. Silvia Martin-Puig, han descubierto la existencia de territorios metabólicos discretos dentro del miocardio embrionario y han desvelado los mecanismos moleculares por los que la señalización de HIF1 establece dicha frontera energética entre distintos tipos de cardiomiocitos, regulando la maduración del músculo contráctil y el establecimiento del sistema de conducción. El trabajo, que se publica en la revista *Developmental Cell,* describe la relevancia de esta ruta en un proceso tan esencial en la fisiología animal como la formación del corazón, contribuyendo a esclarecer la función de la hipoxia más allá de escenarios patológicos.

Los hallazgos podrían contribuir a esclarecer los desconocidos mecanismos moleculares que intervienen en ciertas enfermedades congénitas cardiacas asociadas con hipoxia o alteraciones metabólicas, como la preeclamsia o la diabetes gestacional. Además, comenta la Dra. Martin-Puig, estos mecanismos "**pueden tener interés clínico en trastornos del corazón adulto, como el infarto de miocardio, donde la falta de oxígeno o isquemia, induce la activación de HIF1, que potencialmente podría reprogramar el metabolismo del miocardio maduro hacia patrones embrionarios**". Asimismo, continúa la investigadora del CNIC, dichas adaptaciones metabólicas asociadas a la activación de HIF1 "podrían operar en otros tipos de miocardiopatías en los que ya se han descrito alteraciones energéticas implicadas en la evolución de la enfermedad".

Dogma cuestionado

Hasta la fecha se pensaba que el metabolismo cardiaco se caracteriza por un programa de consumo de glucosa en etapas fetales y un cambio a un metabolismo de oxidación de ácidos grasos, más eficientes desde el punto de vista energético, justo después del nacimiento coincidiendo con un aumento en la disponibilidad de oxígeno. Ahora, las investigaciones del equipo de la Dra. Martin-Puig cuestionan este dogma, al describir la existencia de un nuevo punto de regulación metabólico durante la gestación asociado con el descenso en los niveles cardiacos de HIF1.

Los mecanismos identificados confirman el papel fisiológico de la señalización por HIF1 durante el desarrollo cardiaco, contrastando con su implicación en enfermedades como el cáncer o la hipertensión pulmonar

Los investigadores del CNIC describen cómo la distribución del factor de transcripción inducible por hipoxia HIF1 en distintas zonas del corazón en desarrollo establece regiones o compartimentos con un determinado programa metabólico. "Así, la zona del llamado miocardio compacto, que dará lugar al músculo contráctil en la etapa adulta, presenta elevados niveles de HIF1 y una firma glucolítica", explica Iván Menéndez-Montes, primer autor del trabajo. En cambio, añade, "el miocardio de las trabéculas, que se especializará para dar lugar al sistema de conducción ventricular, responsable de transmitir el impulso eléctrico cardiaco, no expresa apenas HIF1 ni enzimas de la glucolisis y, por el contrario, presenta elevada cantidad y actividad mitocondrial respecto al miocardio compacto".

Programa metabólico

Los autores describen el mecanismo por el cual en etapas intermedias de la gestación (día 14,5 en el ratón) estas fronteras energéticas se desdibujan y se produce una reducción paulatina en la

expresión de enzimas del programa glucolítico y, al mismo tiempo, un aumento en la cantidad de mitocondrias activas y de genes implicados en el metabolismo de ácidos grasos. Este cambio en el programa metabólico, explica la Dra. Martin-Puig, coincide con la pérdida de expresión de HIF1 en el corazón.

Aunque los científicos continúan investigando los mecanismos que regulan las fluctuaciones embrionarias en los niveles de HIF1, han podido comprobar mediante el uso de varios modelos genéticos, que mantener la activación de HIF1 más allá de este momento del desarrollo causa graves defectos estructurales que son incompatibles con la evolución de la gestación causando letalidad embrionaria. “Además -puntualiza la Dra. Martín-Puig-, la presencia sostenida de HIF1 mantiene un programa basado en el consumo de glucosa y provoca una reducción dramática en la cantidad y actividad de las mitocondrias cardiacas, impidiendo el cambio a un metabolismo oxidativo. Estas alteraciones en el programa metabólico embrionario y en la regulación de la expresión de HIF1 comprometen la capacidad contráctil del miocardio y reducen significativamente la función cardiaca”.

El estudio abre nuevas oportunidades de intervención terapéutica para mejorar la función cardiaca en distintos tipos de patología cardiovascular como el infarto de miocardio

En resumen, concluyen los investigadores, la adquisición progresiva de un metabolismo oxidativo en el miocardio embrionario paralela a la pérdida gradual de HIF1 es necesaria para la correcta maduración y contracción del músculo y para preservar el programa genético que establece el sistema de conducción cardiaco, permitiendo así la formación adecuada de las cámaras ventriculares.

Por tanto, el trabajo, además de contribuir a esclarecer las bases moleculares que conectan el estatus metabólico del miocardio con su maduración y función al describir la acción directa de HIF1 en el proceso, abre “nuevas oportunidades de intervención terapéutica” por las que la modulación de la vía de HIF o directamente del estado metabólico, podría mejorar la función cardiaca en distintos escenarios de patología cardiovascular.

Menéndez-Montes, I., Escobar, B., Palacios, B., Gómez, M. J., Izquierdo-Garcia, J. L., Flores, L., . . . Martin-Puig, S. (2016). Myocardial VHL-HIF Signaling Controls an Embryonic Metabolic Switch Essential for Cardiac Maturation. *Developmental Cell, 39*(6), 724-739. doi:10.1016/j.devcel.2016.11.012

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/developmental-cell-demuestran-papel-fisiologico-senalizacion-por-hipoxia-formacion-corazon