



Luis Luna Zurita, Jesús Chamorro Casanova, Belén Prados Pinto, Juliane Münch, Ana Cabrero Rodríguez, Álvaro González Rajal, Meritxell Nus Chimeno, Gaetano D'Amato, Eva García López, Beatriz Martínez Poveda, José Luis de la Pompa Mínguez, Guillermo Luxán García, José María Pérez Pomares y Gonzalo del Monte Nieto.

CARDIOLOGÍA LAS ESTENOSIS DE LA VÁLVULA AÓRTICA PODRÍAN TENER UN ORIGEN CONGÉNITO

Endocardio y miocardio, claves para la formación de válvulas

→ Un equipo del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares ha descubierto que las señales moleculares derivadas del miocardio y

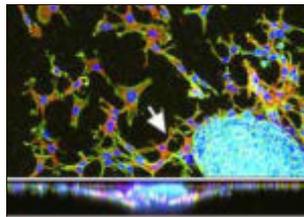
del endocardio coordinan de forma conjunta la formación de las válvulas durante el desarrollo embrionario.

Redacción

Muchos de los genes identificados como críticos para el correcto desarrollo embrionario de las válvulas parecen ser también necesarios para el mantenimiento del buen estado y función de las válvulas cardíacas adultas. De hecho, algunos investigadores han planteado que todas las estenosis aórticas podrían tener un origen congénito, lo que ha abierto cierto debate. El grupo de José Luis de la Pompa, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, en Madrid, publica un estudio en el último número de *The Journal of Clinical Investigation* en el que se concluye que la formación de las válvulas cardíacas durante el desarrollo embrionario requiere señales de dos tejidos del corazón: el miocardio y el endocardio.

Se demuestra que las señales moleculares derivadas de regiones específicas del endocardio y miocardio coordinan de forma conjunta un extenso programa génico indispensable para la formación del primordio valvular. El control del proceso es crítico, ya que para que la actividad cardíaca sea eficaz es necesario que las válvulas se desarrollen en regiones específicas del corazón.

El uso combinado de ratones transgénicos y de distintos ensayos *in vitro* ha permitido al citado grupo demostrar que la señal que depende de *Notch* es capaz,



Migración durante el proceso

Vista parcial (arriba) y sección lateral (abajo) de un explante de ventrículo embrionario que presenta la vía de *Notch* ectópicamente activa en el endocardio ventricular. Las células del endocardio (flechas) pierden su adhesión celular y migran individualmente sobre la superficie del gel de cultivo. El comportamiento es similar al que realiza el endocardio prevalvular en las primeras etapas de las válvulas cardíacas.

por sí sola, de iniciar el proceso de formación de las válvulas cardíacas. La proteína *Notch* sólo es funcional en el endocardio, donde activa al gen *Snail*, que es un interruptor maestro del que depende una amplia batería de genes responsable, en última instancia, de la conversión local del endocardio en tejido valvular.

Por otro lado, para que los primordios de las válvulas cardíacas se formen correctamente hace falta una señal adicional, *Bmp2*, que de forma complementaria es producida por el miocardio pero no por el endocardio.

Señales implicadas

Una de las principales conclusiones del estudio es que dos señales moleculares, procedentes de tejidos distintos (*Notch* y *Bmp2*), convergen en una tercera (*Snail*), es decir, que ejercen una influencia distinta e independiente sobre éste: *Notch* activa su expresión y *Bmp2* estabiliza su acumulación en el núcleo de la célula para que cumpla con su función y el desarrollo del

Se ha demostrado que la señal que depende de 'Notch' es capaz, por sí sola, de iniciar el proceso de formación de las válvulas cardíacas

primordio valvular progrese adecuadamente.

En relación con la coordinación de las señales *Notch*, *Bmp2* y *Snail1* durante la formación de las válvulas, podrían tener un papel en el mantenimiento de la función valvular en el adulto, ya que se sabe que la deficiencia de *Notch* en humanos causa estenosis aórtica precoz asociada a una válvula aórtica bicúspide. Por otro lado, *Notch* reprime la expresión de *Bmp2*, que a su vez es capaz de activar la calcificación de las células.

Por tanto, los niveles reducidos de *Notch* en una válvula aórtica predispuesta genéticamente a la estenosis o sometida a factores ambientales de riesgo permitirían una mayor expresión de

BMP2 y la activación del proceso de calcificación valvular. Todo este trabajo profundiza en el conocimiento de los mecanismos que regulan el desarrollo valvular en el corazón y sugiere posibles candidatos para el desarrollo de test diagnósticos de propensión a la estenosis aórtica.

Las válvulas cardíacas se forman muy pronto en el desarrollo embrionario gracias a complejos mecanismos moleculares y celulares, regulados en el espacio y en el tiempo y que, desafortunadamente, todavía no conocemos con detalle.

La hipertrofia cardíaca es particularmente grave cuando afecta a la válvula aórtica. Además, si la válvula aórtica presenta defectos congénitos, es decir, tiene una estructura anormal debida a problemas durante el desarrollo embrionario, la estenosis ocurre más tempranamente (a los 40-50 en vez de a los 75-80 años). En la mayor parte de las ocasiones, la estenosis aórtica se debe a fenómenos progresivos de calcificación.



El endocardio y el miocardio son claves en la formación valvular

Un grupo de científicos del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares desvela en *The Journal of Clinical Investigation* las claves de la formación valvular embrionaria.

PÁG. 12



Luis Luna Zurita, Jesús Chamorro Casanova, Belén Prados Pinto, Juliane Münch, Ana Cabrero Rodríguez, Álvaro González Rajal, Meritxell Nus Chimeno, Gaetano D'Amato, Eva García López, Beatriz Martínez Poveda, José Luis de la Pompa Mínguez, Guillermo Luxán García, José María Pérez Pomares y Gonzalo del Monte Nieto.

CARDIOLOGÍA LAS ESTENOSIS DE LA VÁLVULA AÓRTICA PODRÍAN TENER UN ORIGEN CONGÉNITO

Endocardio y miocardio, claves para la formación de válvulas

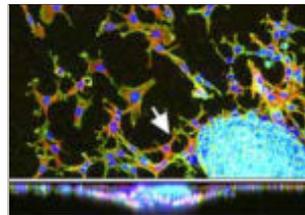
→ Un equipo del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares ha descubierto que las señales moleculares derivadas del miocardio y del endocardio coordinan de forma conjunta la formación de las válvulas durante el desarrollo embrionario.

■ Redacción

Muchos de los genes identificados como críticos para el correcto desarrollo embrionario de las válvulas parecen ser también necesarios para el mantenimiento del buen estado y función de las válvulas cardíacas adultas. De hecho, algunos investigadores han planteado que todas la estenosis aórticas podrían tener un origen congénito, lo que ha abierto cierto debate. El grupo de José Luis de la Pompa, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, en Madrid, publica hoy un estudio en *The Journal of Clinical Investigation* en el que se concluye que la formación de las válvulas cardíacas durante el desarrollo embrionario requiere señales de dos tejidos del corazón: el miocardio y el endocardio.

Se demuestra que las señales moleculares derivadas de regiones específicas del endocardio y miocardio coordinan de forma conjunta un extenso programa genético indispensable para la formación del primordio valvular. El control del proceso es crítico, ya que para que la actividad cardíaca sea eficaz es necesario que las válvulas se desarrollen en regiones específicas del corazón.

El uso combinado de ratones transgénicos y de distintos ensayos *in vitro* ha permitido al citado grupo demostrar que la señal que depende de *Notch* es capaz, por sí sola, de iniciar el pro-



ceso de formación de las válvulas cardíacas.

La proteína *Notch* sólo es funcional en el endocardio, donde activa al gen *Snail*, que es un interruptor maestro del que depende una amplia batería de genes responsable, en última instancia, de la conversión local del endocardio en tejido valvular.

Por otro lado, para que los primordios de las válvulas cardíacas se formen correctamente hace falta una señal adicional, *Bmp2*, que de forma complementaria es producida por el miocardio pero no por el endocardio.

Señales implicadas

Una de las principales conclusiones del estudio es que dos señales moleculares, procedentes de tejidos distintos (*Notch* y *Bmp2*), convergen en una tercera (*Snail*), es decir, que ejercen una influencia distinta e independiente sobre éste: *Notch* activa su expresión y *Bmp2* estabiliza su acumulación en el núcleo de la célula para que cumpla con su función y el desarrollo del

Migración durante el proceso

Vista parcial (arriba) y sección lateral (abajo) de un explante de ventrículo embrionario que presenta la vía de *Notch* ectópicamente activa en el endocardio ventricular. Las células del endocardio (flechas) pierden su adhesión celular y migran individualmente sobre la superficie del gel de cultivo. El comportamiento es similar al que realiza el endocardio prevalvular en las primeras etapas de las válvulas cardíacas.

Se ha demostrado que la señal que depende de 'Notch' es capaz, por sí sola, de iniciar el proceso de formación de las válvulas cardíacas

primordio valvular progrese adecuadamente.

En relación con la coordinación de las señales *Notch*, *Bmp2* y *Snail* durante la formación de las válvulas, podrían tener un papel en el mantenimiento de la función valvular en el adulto, ya que se sabe que la deficiencia de *Notch* en humanos causa estenosis aórtica precoz asociada a una válvula aórtica bicúspide. Por otro lado, *Notch* reprime la expresión de *Bmp2*, que a su vez es capaz de activar la calcificación de las células.

Por tanto, los niveles reducidos de *Notch* en una válvula aórtica predispuesta genéticamente a la estenosis o sometida a factores ambientales de riesgo permitirían una mayor expresión de

BMP2 y la activación del proceso de calcificación valvular. Todo este trabajo profundiza en el conocimiento de los mecanismos que regulan el desarrollo valvular en el corazón y sugiere posibles candidatos para el desarrollo de test diagnósticos de propensión a la estenosis aórtica.

Las válvulas cardíacas se forman muy pronto en el desarrollo embrionario gracias a complejos mecanismos moleculares y celulares, regulados en el espacio y en el tiempo y que, desafortunadamente, todavía no conocemos con detalle.

La hipertrofia cardíaca es particularmente grave cuando afecta a la válvula aórtica. Además, si la válvula aórtica presenta defectos congénitos, es decir, tiene una estructura anormal debida a problemas durante el desarrollo embrionario, la estenosis ocurre más tempranamente (a los 40-50 en vez de a los 75-80 años). En la mayor parte de las ocasiones, la estenosis aórtica se debe a fenómenos progresivos de calcificación.