

La biología molecular y las cardiopatías congénitas: presente y futuro

La frecuencia de las malformaciones cardiovasculares congénitas en humanos es de alrededor del 1% en nacidos vivos, del 10% en por nacer y del 20% en abortos espontáneos (Hoffman, 1995). En los Estados Unidos de Norteamérica, nacen anualmente 32,000 bebés con malformaciones cardiovasculares; aproximadamente 20% mueren durante el primer año de vida. Además de estos cardiopatas, 30,000 padecerán anomalías del ritmo cardíaco y 40,000 más, tendrán otros tipos de enfermedades cardiovasculares que disminuirán su esperanza de vida (Moller *et al*, 1993). Actualmente, el éxito en el tratamiento de las malformaciones congénitas cardíacas se debe a un diagnóstico preciso y a la baja morbilidad y mortalidad de la terapia quirúrgica de la transposición de las grandes arterias (TGA) y del cierre del defecto del septum interatrial (ASV) por medio del "transcatéter" (Benson & McQuin, 1999), pero aún se desconocen las causas que dan origen a las cardiopatías congénitas; no obstante, se considera que surgen de un efecto combinado de factores genéticos y medio ambientales (Chien, 1993; Grossfeld & Chien, 2000).

Los biólogos moleculares, interesados en estudiar las señales que permiten que una célula exprese fenotipos alternativos (linajes celulares), consideran que las señales son determinadas por factores localizados en regiones específicas. Entre éstos están los factores de transcripción, los "aumentadores" (gene enhancing factors), los de crecimiento, los componentes de la matriz extracelular, los receptores y los mediadores intercelulares. Durante el desarrollo embrionario, estas moléculas regulan la expresión de los patrones de genes específicos de tejido (downstream tissue-specific genes) una vez que la célula ha iniciado su diferenciación. En el cuadro 1 se listan algunos de los genes y moléculas más importantes que tienen un papel activo en la transformación del mesodermo espláncico bidimensional (plano) en un corazón tubular primitivo tridimensional que, posteriormente, por la incorporación de nuevos segmentos, por su torsión y por el desarrollo de velos y septos, originará un corazón de cuatro cavidades.

Es obvio que se deben identificar muchos genes y factores en cada etapa de las indicadas en el cuadro 1.

El avance de la tecnología molecular por medio de mutaciones dirigidas a los genes (modificación, ablación y duplicación), ofrece la posibilidad de generar ratones transgénicos, que permiten estudiar el papel de cada gen en el desarrollo normal y anormal del corazón; además, hacen posible obtener ratones modelo con diferentes fenotipos fisiopatológicos con relevancia directa en relación a defectos congénitos humanos. Actualmente se están desarrollando nuevas técnicas de terapia molecular por medio de la modulación de la expresión genética vía vectores (acarreadores) que permitan la transferencia de genes a órganos y tejidos (Colosimo *et al*, 2000). No obstante, no se debe olvidar que la organización anatómica del

corazón es resultado de la integración de múltiples eventos genéticos que tienen diversos niveles de regulación y en diferentes momentos morfogénicos. En la actualidad comprendemos el potencial de integrar los datos de la expresión de los nuevos genes con los datos morfológicos que ocurren durante el desarrollo.

Finalmente, se puede concluir que: *a)* los animales modelo existentes, obtenidos por técnicas moleculares, tienen un enorme potencial, aunque es neces-

rio estudiarlos de una manera integral; es decir, completando y correlacionando los cambios morfológicos que ocurren durante el desarrollo embrionario con los de expresión de genes específicos de tejido, lo cual se podrá lograr utilizando herramientas de análisis dinámico de imagen; *y, b)* el esclarecimiento de las rutas moleculares que se presentan durante el desarrollo normal y anormal, permitirá entender las bases morfo y fisiopatológicas de las cardiopatías congénitas, definir las sin ambigüedades, tratarlas y prevenirlas.

Cuadro 1. Genes y moléculas que se considera participan en la transformación del mesodermo bidimensional de las áreas cardiogénicas en un corazón tubular primitivo tridimensional, que posteriormente dará origen a un corazón de cuatro cavidades

Estadio	Gen o factor regulado	Evento	Referencias
Áreas cardiogénicas	Brachury, gooseoid, GATA 4,6, sonic hedgehog, Nikx2.5, TGFβ, neurocan, Vegf, PITX.2, TB5, activinaβ, Mesp1/2	Células precardiacas que se establecen como mesodermo esplácnico que posteriormente se transforma en mesénquima	Kuro <i>et al</i> , 1997; Markwald <i>et al</i> , 1996; De la Cruz & Markwald, 1998
Tubo recto	GATA6MEFC2C, BMP2/4, versican	Fusión de la áreas precardiacas para formar el corazón primitivo constituido por miocardio y endocardio	Siravastava <i>et al</i> , 1995; Olson & Siravastava, 1996; Mjaatvedt <i>et al</i> , 1998
Torsión y asa cardiaca	Acido retinoico, HAND genes, sonic hedgehog, flectina, fibronectina	El corazón primitivo adquiere las relaciones espaciales del corazón maduro	Linask & Lash, 1998
Septación y valvulogénesis	FGF, TGFβ2, TGFβ3, Cspg2, IGF½, hialurónico	La matriz extracelular se acumula en regiones específicas del corazón	Mjaatvedt <i>et al</i> , 1998
Septación y valvulogénesis	TGFβ2, BMP-4, msx-2, ES28, ES130, ES46, Cspg2, fibronectina	Expresión regional de moléculas por el miocardio	Eisenberg & Markwald, 1998
Septación y valvulogénesis	Proteínas ES, ECE-2, TGFβ1-3, BMP2/4, endotelina	Las células del endocardio son estimuladas a transformarse a mesenquima	Markwald <i>et al</i> , 1998; Brown <i>et al</i> , 1999
Septación y valvulogénesis	TGFβ1, FBN2, fibulina, SOX4, NF-Act3	Formación de velos y septos cardiacos	Mjaatvedt <i>et al</i> , 1999

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benson DW, McQuinn TC. Genetic basis of cardiovascular disease in the young: Past, present, and future. *JSCMA* 1999;95:354-6
2. Brown CB, Boyer AS, Runyan RB, Barnett JV. Requirement of type III TGF- β receptor for endocardial cell transformation in the heart. *Science* 1999;283:2080-2
3. Chien KR. Molecular advances in cardiovascular biology. *Science* 1993;260:916-7
4. Colosimo A, Goncz KK, Kunzelmann K, Novelli G, Molone RW, Bennett JM, Grunert DC. Transfer and expression of foreign genes in mammalian cells. *Biotechniques* 2000; 29:314-31
5. De la Cruz MV, Markwald RR, Eds. *Living morphogenesis of the heart*. Boston Birkhauser, 1998
6. Eisenberg LM, Markwald RR. Molecular regulation of atrioventricular valvuloseptal morphogenesis. *Cir Res* 1995;77:1-16
7. Grossfeld PD, Chien KR. Molecular genetics of congenital heart disease. In Clark EB, Nakazawa M, Takao A. Ed. *Etiology and morphogenesis of congenital heart disease. Twenty years of progress in genetics and developmental biology*. Futura Bu. Co. Armonk NY 2000;pp43-66
8. Hoffman JIE. Incidence of congenital heart disease II. Prenatal incidence. *Pediatr Cardiol* 1995;16:155-65
9. Kuo CT, Morrisey EE, Anandappa R, Sigrist K, Lu MM, Parmacek MS, Soudais C, Leiden JM. GATA-4 transcription factor is required for ventral morphogenesis and heart tube formation. *Genes Dev* 1997;11:1048-60
10. Linash KK, Lash W. Morphoregulatory mechanism underlying early heart development: Precardiac stages to looping, tubular heart. In De la Cruz MV, Markwald RR Ed. *Living morphogenesis of the heart*. Boston Birkhauser 1998;pp1-41
11. Markwald RR, Eisenberg C, Eisenber M, Trust T, Sugi Y. Epithelial-mesenchymal transformation in early avian heart development. *Acta Anat* 1996;156:173-86
12. Markwald RR, Trust T, Moreno-Rodríguez RA. Formation and septation of the tubular heart: Integrating the dynamics of morphology with emerging molecular concepts. In De la Cruz MV, Markwald RR. Ed. *Living morphogenesis of the heart*. Boston Birkhauser 1998;pp43-8
13. Mjaatvedt CH, Yamamura H, Wessels A, Ramsdell A, Turner D, Markwald RR. Mechanism of segmentation and remodeling of the tubular heart: Endocardial cushion fate and cardiac looping. In Harvey RR, Rosenthal N, Ed. *Heart Development*. San Diego Academic Press 1999;pp159-76
14. Moller JH, Allen HD, Clark EB, Dajani AS, Goldem A, Hayman LL, Lauer RM, Marmer EL, McAnulty JH, Oparil S, Strauss AW, Taubert KA, Wagner A. Report of the task force on children and youth. *Circulation* 1993;88:2479-86
15. Olson EN, Srivastava D. Molecular pathways controlling heart development. *Science* 1996;276:671-6
16. Srivastava D, Cserjesi P, Plsen EN. A subclass of bHLH protein required for cardiogenesis. *Science* 1995;70:1995-9

Dr. Roger Markwald*

**Professor and Chairman,*

Department of Cell Biology and Anatomy,

Medical University of South Carolina

Dr. en Biol. Ricardo Moreno**

***Investigador Asociado "C",*

Hospital Infantil de México Federico Gómez