

Cambiando el paradigma en las cardiopatías congénitas: de la anatomía a la etiología molecular

Irma Eloísa Monroy-Muñoz¹, Nonanzit Pérez-Hernández¹, Gilberto Vargas-Alarcón¹, Guillermo Ortiz-San Juan¹, Alfonso Buendía-Hernández², Juan Calderón-Colmenero², Samuel Ramírez-Marroquín³, Jorge Luis Cervantes-Salazar³, Pedro Curi-Curi³, Nancy Martínez-Rodríguez¹ y José Manuel Rodríguez Pérez^{1*}

¹Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, D.F.; ²Servicio de Cardiología Pediátrica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, D.F. y ³Departamento de Cirugía Cardíaca Pediátrica y Cardiopatías Congénitas, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, D.F.

Resumen

El desarrollo embrionario del corazón consiste en una serie de interacciones morfogénicas complejas y específicas, que requieren del correcto funcionamiento de cada uno de los factores implicados en la cardiogénesis. Las cardiopatías congénitas (CC) son enfermedades complejas y multifactoriales, en las que el factor ambiental y el genético son de gran relevancia. No existe una correlación exacta entre los mecanismos moleculares y los defectos morfológicos de las CC, ya que en la mayoría de los casos la formación adecuada de una estructura anatómica implica el correcto funcionamiento de varias vías, las cuales pueden involucrar el producto de distintos genes. En este artículo se resumen los diferentes factores genéticos implicados en el desarrollo normal del corazón, así como las alteraciones más frecuentes que se han asociado con el desarrollo de las cardiopatías congénitas.

PALABRAS CLAVE: Cardiopatías congénitas. Factores de transcripción. Mutaciones. Polimorfismos.

Abstract

Heart development consists in a group of complex and specific morphogenetic interactions, that requires the proper activity of each factor implicated in this process. Congenital heart defects (CHD) are a group of multifactorial complex diseases with environmental and genetic factors playing important roles. There is not an exact relation between molecular mechanisms and morphological defects in CHD, because in most of the cases the proper development of an anatomical structure implies the adequate function of several pathways that may depend of the action of different genes. This review summarizes the genetic factors implied in the normal heart development and the most common gene mutations associated with CHD.

KEY WORDS: Congenital heart disease. Transcription factors. Mutations. Polymorphisms.

Introducción

Las CC son en conjunto la anomalía del desarrollo más común y principal causa de muerte no infecciosa

en recién nacidos alrededor del mundo. Su prevalencia a nivel mundial varía de 6-8/1,000 recién nacidos vivos (RNV)¹⁻⁵. En nuestro país se estima una prevalencia del 1% (10/1,000 RNV) y se estima, según datos del Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS)⁶, que ocupa la segunda causa de mortalidad en menores de 1 año, con una tasa cercana a 1.4/1,000 RNV, encontrándose dentro de las tres primeras causas de muerte en niños entre 1-4 años de edad.

Correspondencia:

Correspondencia:
José Manuel Rodríguez Pérez
Departamento de Biología Molecular
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Juan Badiano, 1
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080, México, D.F.
E-mail: josemanuel_rodriguezperez@yahoo.com.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 05-06-2012

Fecha de aceptación: 03-12-2012

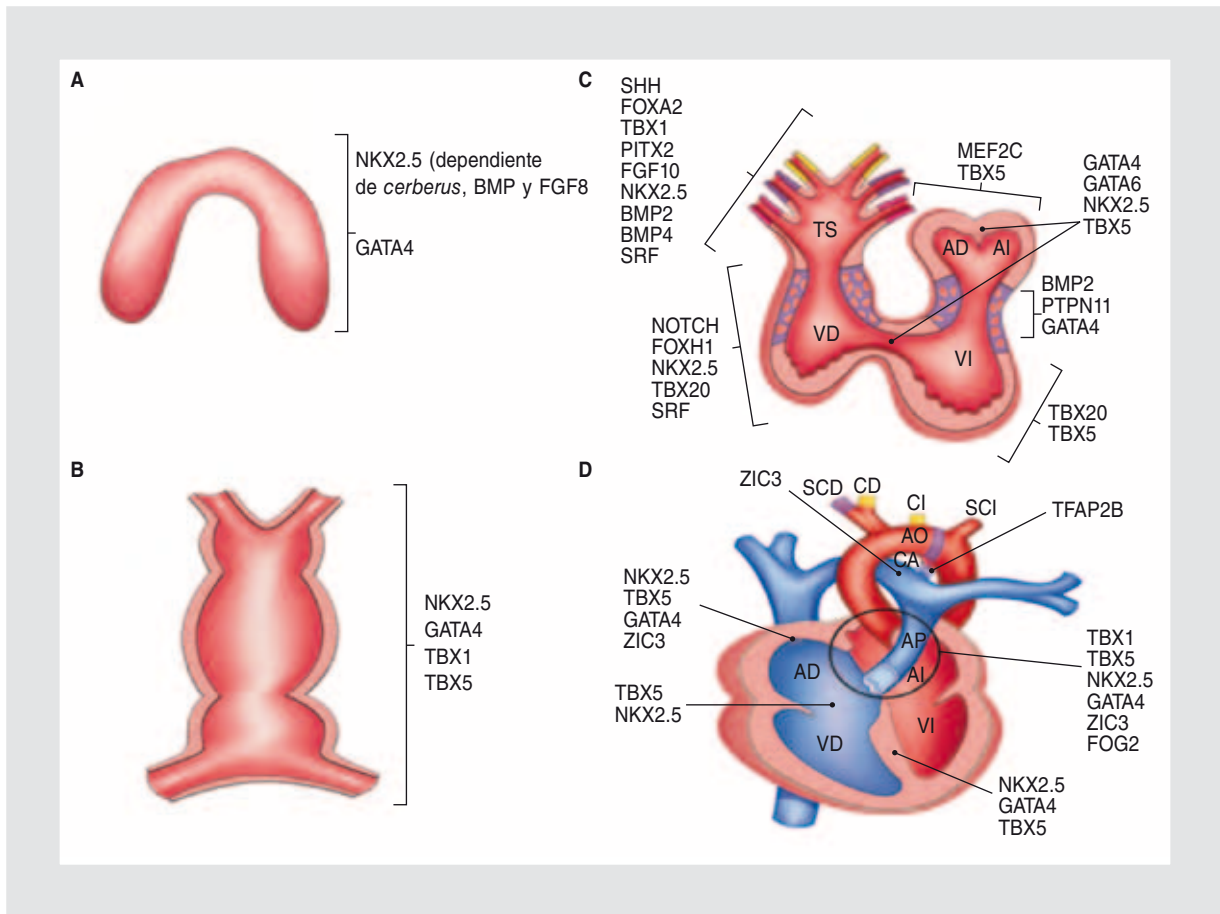


Figura 1. Representación esquemática de los estadios de la morfogénesis cardíaca. **A:** estadio de creciente a los 15 días de gestación. **B:** estadio de tubo recto, formado por la fusión de las células mesodérmicas a los 21 días de gestación. **C:** estadio de torsión y rotación del tubo cardíaco y surgimiento de las arterias del arco aórtico a partir del tracto de salida, a los 28 días de gestación. **D:** estadio de remodelamiento y crecimiento de los ventrículos con la subsecuente maduración del corazón y la división de la circulación en sistémica (rojo) y pulmonar (azul), a partir de los 50 días de gestación hasta el nacimiento. AO: aorta; CA: conducto arterioso; AI: aurícula izquierda; CI: arteria carótida izquierda; VI: ventrículo izquierdo; SCI: arteria subclavia izquierda; TS: tracto de salida; AP: arteria pulmonar; AD: aurícula derecha; CD: arteria carótida derecha; SCD: arteria subclavia derecha; VR: ventrículo derecho.

Con el trabajo continuo de varias décadas se cuenta con cada vez mejores elementos para el diagnóstico, clasificación y tratamiento de las CC. La sobrevivencia de los niños afectados sigue en aumento y el cálculo de la prevalencia de CC en el adulto crece, actualmente estimada en 4.09/1,000^{1,7}. Este progreso en la sobrevivencia de los pacientes con CC ha sido posible gracias al perfeccionamiento del abordaje morfológico, tanto en su clasificación como en su tratamiento quirúrgico⁸.

Hasta ahora la etiología de las CC se ha manejado como multifactorial. Existen asociaciones con diversos factores, pero en la mayoría de los casos se desconoce cuál es el proceso fisiopatológico involucrado. Entre los factores ambientales se encuentran infecciones virales como rubeola, exposición a teratógenos como ácido retinoico o litio, y enfermedades maternas como la diabetes *mellitus* y el lupus eritematoso⁹.

Cardiogénesis

Durante el desarrollo embrionario de los vertebrados, el primer órgano en formarse es el corazón^{9,10}. A los 15 días de gestación las células cardíacas progenitoras ya se han especializado y se agrupan formando una estructura conocida como creciente cardíaca (Fig. 1 A). Las células de la creciente cardíaca comienzan a expresar genes característicos de miocardio, como los *Nkx2.5* y *GATA4*. La expresión del primer gen depende de proteínas secretadas por el endodermo subyacente tales como *cerberus*, la proteína morfogenética ósea (BMP) y el factor de crecimiento fibroblástico tipo 8 (FGF-8)^{11,12}. A las 3 semanas de desarrollo las células de este primordio cardíaco migran hacia la línea media formando un tubo cardíaco, que para entonces ya posee dos capas de tejido: una

capa interna de tejido endotelial y una capa externa de células miocárdicas (Fig. 1 B). Este corazón primitivo sufre una torsión y rotación hacia la derecha alrededor de la semana 4 de gestación, lo cual posiciona a las aurículas por encima de los ventrículos, asimismo a partir del tracto de salida comienzan a emerger las arterias del arco aórtico (III, IV y VI) (Fig. 1 C). Alrededor de las semanas 5 y 6 de desarrollo embrionario, se forman los septos cardíacos para dividir al corazón en cuatro cámaras cardíacas (2 aurículas y 2 ventrículos) y el tracto de salida o conducto arterioso se divide en la arteria pulmonar y la aorta, lo que resulta en la división de la circulación en pulmonar y sistémica, respectivamente (Fig. 1 D)^{13,14}. Más tarde ocurre un remodelamiento valvular intensivo junto con el crecimiento de los ventrículos para completar la maduración del corazón. El establecimiento de la simetría izquierda-derecha es muy importante para el desarrollo normal del corazón. Los genes expresados en la placa cardiogénica como *NKX2.5*, el factor de transcripción de unión al factor de respuesta sérica c-fos (SRF), *GATA4*, *TBX5* y *HAND2* forman el centro regulador de la red de morfogénesis cardíaca, la cual controla la rotación del tubo cardíaco, la simetría izquierda-derecha y la formación de las cámaras cardíacas^{13,15}.

Diferentes tipos de células contribuyen al crecimiento cardíaco. Las células del primer campo del corazón (FHF) contribuyen únicamente a la formación del ventrículo derecho y del canal atrioventricular, mientras que las aurículas, ventrículo izquierdo y gran parte del tracto de salida provienen de precursores mesenquimales que residen en el segundo campo del corazón (SHF)^{16,17}.

El estudio morfológico y anatómico ha sido fundamental para los avances en tratamiento y diagnóstico de las CC, siendo de vital importancia la aplicación de métodos de biología molecular para la comprensión de los mecanismos que conducen a ellas¹⁸. Se ha generado un cambio drástico en el modo de estudiar el desarrollo cardíaco con las nuevas estrategias para el estudio de la cardiogénesis implicando el paso de los cortes secuenciales de corazones embrionarios de distintos animales, a la aplicación de los métodos moleculares de identificación de linajes celulares, experimentando con modelos transgénicos y análisis clonal retrospectivo. Estas tecnologías han dado una visión más dinámica del desarrollo del aparato cardiovascular y han permitido encontrar el origen, a veces insospechado, de varias estructuras anatómicas a partir de determinados grupos celulares, así como los genes y sus productos involucrados. En cuanto al estudio de las enfermedades congénitas, se ha observado un

tránsito desde el estudio de familias con recurrencia de una enfermedad o estudios poblacionales, hasta los estudios en pacientes afectados, dirigidos a detectar mutaciones o polimorfismos de genes candidatos identificados en modelos animales⁸.

No existe una correlación exacta uno a uno (un gen, un defecto) entre los mecanismos moleculares y los defectos morfológicos de las CC. Esto sucede porque muchas veces la formación adecuada de una estructura anatómica implica el correcto funcionamiento de varias vías que pueden involucrar el producto de distintos genes. En este sentido, suele haber un mismo defecto para distintos mecanismos/distintos genes. En el presente artículo se presenta un resumen breve de varios genes y mecanismos implicados hasta ahora en la génesis de CC. En la tabla 1 se resume la clasificación, frecuencia y genes implicados en ellas. Se clasifican según categorías anatómicas amplias en: a) defectos de septación y de la conexión atrioventricular; b) defectos del tracto de salida o defectos del arco aórtico; c) defectos obstructivos de la arteria pulmonar y aorta, y d) anomalías de la simetría derecha-izquierda (síndrome de heterotaxia)¹⁵.

Defectos de septación y de la conexión atrioventricular

Los defectos de la septación son el tipo más común de CC, representando el 50% de estas. Se clasifican, según las cámaras que dividen, en interventriculares, interauriculares y auriculoventriculares. La importancia clínica está en las posibles consecuencias de estas comunicaciones, tales como el aumento del flujo pulmonar con el consecuente daño a la vasculatura pulmonar, crecimiento auricular con el riesgo aumentado de arritmias, y crecimiento ventricular por aumento de volúmenes sanguíneos.

Tanto en los modelos animales como en el estudio de familias afectadas, varios aspectos moleculares en los defectos de septación aportan información que coincide en señalar genes específicos. Es notable el conocimiento actual de la importancia que tienen en este grupo de CC los factores de transcripción *NKX2.5*, *TBX5* y *GATA4*. Estos tres factores de transcripción, que comienzan a expresarse desde temprano en las células de linaje cardíaco, también regulan la expresión de los genes de proteínas contráctiles en cardiocitos. En etapas tardías del desarrollo cardíaco, las mutaciones en *NKX2.5*, *TBX5* y *GATA4* impiden que se desarrolle normalmente el proceso de septación atrial y ventricular^{15,19}.

Tabla 1. Clasificación, frecuencia y genes implicados en las cardiopatías congénitas

Cardiopatía	Frecuencia [†]	Pacientes operados en el INC (2010-2011) n (%) [‡]	Genes implicados
Todas las cardiopatías congénitas*	11.89 [9.596]	846 (100%)	
Comunicación interventricular ^{27,50,51}	4.2 (1:280) [3.57]	93 (11%)	<i>NKX2.5, GATA4, TBX20, TBX1, TBX5</i>
Comunicación interauricular ^{21,27,34,50,51}	3.89 (1:1.062)	51 (6%)	<i>NKX2.5, GATA4, TBX20, MYH6, TBX5 [ACTC], GATA6</i>
Estenosis pulmonar ^{40,43,45}	0.50 (1:2.645) [0.729]	3 (0.4%)	<i>JAG1, NOTCH2, PTPN11</i>
Canal auriculoventricular ^{33,40}	0.57 (1:1.372) [0.348]	35 (4%)	<i>(TBX5, NKX2-5) CRELD1, PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1, GATA6</i>
Tetralogía de Fallot ^{28,34,39,43,45,50,52}	10.49 ¹ [1] (1:2375) [0.421]	68 (8%)	<i>NKX2.5, NOTCH1, TBX1, JAG1, NOTCH2, GATA6, TBX20, CITED2</i>
PCA ^{36,38}	0.31 (1:11.111) [0.799]	12 (1.4%)	<i>TFAP2B</i>
Transposición de los grandes vasos ³⁴	(1:3.175) [0.315]	49 (5.8%)	<i>NKX2.5, THRAP2</i>
Estenosis de válvula aórtica ^{40,45}	0.27 (1:12.395) [0.401] [13.556]	6 (0.7%)	<i>NOTCH1, PTPN11</i>
Coartación de aorta ^{40,45}	0.25 (1:7.142) [0.409]	33 (3.9%)	<i>NOTCH1, PTPN11</i>
Doble salida del ventrículo derecho ^{51,52}	(1:6.369) [0.157]	44 (5%)	<i>NKX2.5, THRAP2 [CFC1], GATA4</i>
Atresia pulmonar ⁸	(1:7.576) [0.132]	60 (7%)	–
Hipoplasia del ventrículo izquierdo ^{8,40}	0.13 (1:3.759) [0.266]	7 (0.8%)	<i>NOTCH1 (NKX2-5)</i>
Tronco arterioso ^{32,52}	(1:9.349) [0.107]	10 (1.2%)	<i>2TBX1 (Ctcf²[?]), GATA6</i>
Conexión anómala de vena pulmonar ²⁸	[0.094]	63 (7.5%)	<i>TBX20</i>
Atresia tricúspide ⁵⁰	(1:12.658) [0.079]	24 (2.8%)	<i>NKX2.5</i>
Anomalia de Ebstein ⁵⁰	0.02 (1:8.772) [0.114]	1 (0.1%)	<i>NKX2.5</i>
Interrupción de arco aórtico ⁸	(1:17.291)	9 (1.1%)	–

*No incluye válvula aórtica bicúspide.

[†]Fuente: www.bddccpcc.net⁶.[‡]Prevalencia por cada 1,000 RNV^{42,49}.

El *NKX2.5* pertenece a un grupo de genes que codifican para factores transcripcionales con dominio homeobox, los cuales poseen un papel importante en la regulación de la expresión genética tejido específica esencial para la diferenciación tisular, así como en la determinación de patrones temporales y espaciales durante el desarrollo. Este factor resulta crítico para la formación cardíaca en *Drosophila*, ya que el mutante homocigoto en este modelo es conocido como «hombre de hojalata», en referencia al personaje del Mago

de Oz por su ausencia completa de las estructuras homólogas al corazón. En modelos murinos con mutación homocigótica resulta en malformaciones letales en el embrión y falla cardíaca por insuficiencia hemodinámica en el estadio embriológico de «asa». La ausencia de *NKX2.5* impide la formación del asa y la diferenciación de los ventrículos. El modelo heterocigoto presenta anomalías en los septos atriales y ventriculares²⁰, lo cual es compatible con el fenotipo humano de mutaciones en este gen. En 1998, Schott, et al.²¹

describieron por primera vez una mutación monogénica en *NKX2.5* como causa de un defecto cardíaco no sindrómico.

Más de 30 mutaciones se han identificado en *NKX2.5*. Las mutaciones heterocigotas de *NKX2.5* explican más o menos 4% de todas las CC. Aunque los defectos del septo atrial son las más comunes, también está relacionado con defectos del septo ventricular, anomalías en la válvula tricúspide, tetralogía de Fallot (TF), anomalía de Ebstein, etc. Las distintas manifestaciones fenotípicas relacionadas con este factor de transcripción hablan de la multifuncionalidad que posee durante el desarrollo cardíaco²².

El *GATA4* es un factor de transcripción con motivos de «dedos de cinc». Este factor de transcripción trabaja conjuntamente con *NKX2.5*. El modelo mutante para este gen presenta defectos en el plegamiento anterior del embrión: no hay fusión del tubo cardíaco, y se presenta la muerte, quizá debido a la importancia de *GATA4* en la señalización para la migración ventral. Estudios en familias con defectos de la septación han relacionado a *GATA4* con defectos interauriculares e interventriculares sin la presencia de defectos de conducción¹⁸. Además, se ha relacionado con defectos de doble salida del ventrículo derecho (DSVD) y ventrículo izquierdo hipoplásico^{19,22}.

El síndrome de Holt-Oram es causado por mutaciones en el *TBX5*^{23,24}, y se caracteriza por defectos del septo auricular y ventricular similares a los observados en mutaciones de *NKX2.5* asociados a malformaciones en brazos y piernas. De modo muy interesante, se han identificado alteraciones cardíacas aisladas relacionadas a este gen. Además, las mutaciones relacionadas con defectos cardíacos han sido identificadas en regiones de la proteína distintas a aquellas relacionadas con defectos de los miembros²⁴.

Los ratones con mutación en el gen *TBX5* mueren en etapa embrionaria, debido a que no logran formar el tubo cardíaco y hay atrios hipoplásicos. Al igual que los dos genes mencionados, los modelos animales no sobreviven cuando se mutan ambos alelos. Sin embargo, los animales heterocigotos (un alelo mutado y uno sano) pueden modelar y dar claves sobre los mecanismos fisiopatológicos de distintas CC en humanos²⁵.

Son pocos los genes blanco descritos para *TBX5*. Sin embargo, se le asocia directamente con *NKX2.5* y *GATA4*, así como con los activadores transcripcionales Tip60 (acetiltransferasa de histonas) y Baf60C (un componente del sistema de remodelamiento de cromatina adenosina trifosfato [ATP] dependiente *Swi/Snf* tipo BAF)²⁶.

Mutaciones en los factores *TBX5*, *NKX2.5* y *GATA4* están fuertemente asociadas con defectos en la septación, tanto auricular como ventricular, ya que se ha postulado que dichas mutaciones interrumpen la interacción entre estos tres factores transcripcionales.

El *MYH6* es activado por *GATA4* y *TBX5*, y ha sido relacionado con defectos del septo ventricular.

El *Tbx20* fue relacionado con CC por primera vez en 2007²⁷. Este factor de transcripción interactúa con *NKX2.5*, *GATA4* y *TBX5*, los cuales habían sido previamente asociados a CC. Mutaciones en la caja T (*T-box*) de este gen se asocian con distintas anomalías, incluyendo defectos de septación, valvulogénesis y cardiomiopatía dilatada en adultos. También se han asociado mutaciones de este gen a la TF y conexión anómala de vena pulmonar²⁸, aunque esta asociación parece débil.

Defectos del tracto de salida o defectos del arco aórtico

El segundo grupo más común de CC son los defectos del tracto de salida y del arco aórtico, que constituyen cerca del 20-30% de todas las CC. La etiología genética de algunas de estas CC comenzó a vislumbrarse al estudiar el síndrome de delección 22q11, que incluye el síndrome de DiGeorge, velocardio-facial y la anomalía conotruncal-cara. La delección 22q11 es el tipo de delección más frecuente y la segunda causa de cardiopatía asociada a síndrome, después de la trisomía 21. Esta delección se caracteriza por malformaciones asociadas a defectos en los arcos y bolsas faríngeas, tales como paladar hendido, hipoplasia tímica y paratiroides; además de una serie de CC de las cuales la más común es la persistencia del tronco arterioso (ausencia de septación en el cono de salida, y su división en aorta y arteria pulmonar), pero que incluyen la TF, interrupción de arco aórtico y doble salida ventricular.

La delección abarca cerca de 3 Mb y contiene 30 genes. Entre estos se encuentra el gen *TBX1*, un gen expresado en los arcos faríngeos y que en modelos animales ha probado ser responsable de un fenotipo que corresponde a la delección en humanos^{29,30}. Además, se han identificado pacientes con el fenotipo de delección 22q11 portadores de mutaciones heterocigotas de *TBX1*, pero que no poseen la microdelección³¹. Las cardiopatías vistas en los defectos de *TBX1* corresponden a defectos del cono de salida. Hay un doble mecanismo fisiopatológico propuesto³¹. Se involucra al SHF dentro de la patogenia, pues *TBX1* regula la proliferación de estas células, destinadas a participar en la formación del

cono de salida. Además, este gen es necesario para que las células que expresan *NKX2.5* formen el septo aortopulmonar, que divide la aorta de la arteria pulmonar en el tronco de salida embrionario⁵³.

Otro gen candidato para el fenotipo es *Crkl*, que codifica para una proteína adaptadora involucrada en procesos de señalización, y que ha sido implicado en CC en ratones, con el mismo fenotipo de las mutaciones en *TBX1*¹⁵.

Muy recientemente se ha encontrado relación del gen *GATA6* con defectos en el tracto de salida, específicamente, con la persistencia del conducto arterioso (PCA)^{32,33} y TF³⁴. *GATA6* es un miembro de la familia *GATA* de factores de transcripción. Su expresión y función empalma frecuentemente con la de *GATA4*. Este último ya ha sido relacionado con distintas CC. Sin embargo, el papel de *GATA6* en estas apenas se está dilucidando. El estudio de Kodo, et al., en Japón^{32,35}, reveló que este factor de transcripción regula la expresión de los genes que codifican la proteína guía neurovascular semaforina 3C y su receptor plexina A2.

El conducto arterioso es una estructura importante para la circulación fetal que debe ocluirse y desaparecer poco tiempo después del nacimiento. El estudio del síndrome de Char, una condición autosómica dominante caracterizada por PCA, facies dismórfica y alteraciones digitales, dio como resultado la identificación del factor de transcripción *TFAP2B* (factor de transcripción AP-2 β) como causante del síndrome³⁶. Este gen se expresa principalmente en células de la cresta neural, las cuales desempeñan un papel importante en la septación que se forma entre la aorta y la arteria pulmonar en el tracto primitivo común³⁷. Este hecho resalta el papel de estas células en el cierre del conducto arterioso. Además, también se han identificado mutaciones del gen que producen PCA aislada, no sindrómica³⁸. El cofactor de *TFAP2B*, *CITED-2*, se ha asociado también a CC, principalmente con TF³⁹.

Defectos obstructivos de la arteria pulmonar y aorta

Los defectos obstructivos, tanto de la arteria aórtica como pulmonar, varían en su intensidad y pueden llegar, en su peor extremo, a la hipoplasia ventricular. Al igual que otras malformaciones congénitas, las primeras pistas sobre la etiología genética de este grupo de malformaciones vinieron de síndromes que tuvieran el fenotipo buscado. El síndrome de Williams es un síndrome que se caracteriza, desde el punto de vista cardiovascular, por estenosis supraavalvular de la aorta

y estenosis periférica de las arterias pulmonares. Tiene además varias características extravasculares, como retraso mental e hipercalcemia neonatal, entre otras. La microdelección en este síndrome, 7q11, conllevaba haploinsuficiencia en el gen de la elastina (*ELN*), causante de las anomalías vasculares¹⁵.

Otro mecanismo importante que condiciona obstrucción en la salida es el engrosamiento de las válvulas semilunares, aórticas y pulmonares. El engrosamiento de estas puede asociarse también a válvulas bicúspides. El síndrome de Noonan está caracterizado por estatura corta, anomalías faciales y anomalías cardíacas, principalmente estenosis pulmonar asociada a una válvula pulmonar displásica. Sin embargo, también se ha asociado a cardiopatía dilatada y canal auriculoventricular. Se han encontrado mutaciones puntuales con ganancia de función en el gen *PTPN11* en cerca del 50% de los pacientes con este síndrome⁴⁰. La importancia de este gen y los mecanismos que conducen a cardiopatía se han probado en modelos murinos, en los que su delección conduce a válvulas displásicas y bivalvas. El mecanismo parece ser la hiperproliferación de los cojines del tracto de salida, estructuras de las que derivan las válvulas arteriales¹¹.

El producto de *PTPN11* (*Sph2*) es esencial para la activación de la cascada *Ras-Erk* en la mayoría de los receptores tirosina cinasa. Consistente con la relación en alteraciones de esta ruta y la presencia de estenosis pulmonar, está la neurofibromatosis tipo I, una enfermedad causada por mutaciones en el gen neurofibromina 1 (*NF1*). La disminución de este gen aumenta la actividad de señalización de Ras. En esta enfermedad se presenta estenosis pulmonar, además de fibromas en la piel y manchas café con leche, entre otras características.

Un síndrome que incluye en su morfología CC del corazón derecho es el de Alagille. En este se presentan distintas alteraciones, desde estenosis pulmonar moderada hasta TF, además de alteraciones extracardíacas como estenosis biliar. El fenotipo es causado por mutaciones o delecciones que comprendan el *locus* del gen *JAGGED-1*^{41,42} hasta en un 94% de los casos. También se han identificado mutaciones en *JAGGED-1* en pacientes con estenosis pulmonar y TF, sin otras características del síndrome⁴³.

El *JAGGED-1* es un ligando para el grupo *NOTCH* 1-4, una familia de receptores transmembranales relacionados con la diferenciación celular y el desarrollo embrionario. Un miembro de esta familia, *NOTCH1*, ha cobrado importancia en la etiología de las CC⁸.

En 2005, Garg, et al.⁴⁴ detectaron que mutaciones en *NOTCH1* causaban un espectro de defectos del

desarrollo en la válvula aórtica, así como anomalías de esta, incluyendo calcificaciones y válvulas bicúspides. Las complicaciones observadas en esta CC son la calcificación prematura y la necesidad de implantar una válvula artificial. Es interesante que algunos individuos que no presentaron la CC original pero poseían la mutación también presentaron calcificaciones prematuras y la necesidad de aplicar la misma terapia que a aquellos con la malformación.

Recientemente, se encontró que mutaciones en el gen *NOTCH2*, otro gen de esta familia de receptores, puede también causar el síndrome de Alagille⁴⁵. Este hecho resalta la relación que hay en esta vía-*NOTCH* de señalización y demuestra la heterogeneidad genética de esta enfermedad.

Las claves para interpretar las anomalías congénitas secundarias a mutaciones en *JAGGED1/NOTCH* empiezan a ser comprendidas e involucran al SHF. En 2009 un grupo de investigadores en Filadelfia probaron, a través de experimentos en un modelo murino, que la ausencia de *JAGGED1* o la inhibición la señalización *NOTCH* en el SHF conlleva distintas CC, principalmente de la aorta y del tracto de salida. Los embriones de ratón en los que se interrumpió la vía mostraron disminución en la expresión de *FGF8* y *BMP4*. Hubo defectos en el desarrollo de tejidos vecinos al SHF, por ejemplo defectos en la migración de las células de la cresta neural y defectos en la transición endotelio-mesénquima en los cojines endocárdicos del tracto de salida. Este último defecto se revirtió *in vitro* con aumento exógeno de *FGF8*. De este modo se propone un modelo que relaciona la función de *JAGGED1/NOTCH* dentro del SHF y su repercusión en la migración de células de la cresta neural y desarrollo de los cojines endocárdicos⁴⁶.

Se ha probado la importancia de las células de la cresta neural en la formación de las válvulas semilunares y el músculo liso de la aorta ascendente, con las repercusiones que su alteración conlleva: defectos valvulares, estenosis aórtica, aneurismas y disecciones⁴⁷. De este modo, la interacción de distintos tejidos embrionarios y rutas moleculares, especialmente *NOTCH/JAGG1*, convergen para integrar adecuadamente el tracto de salida^{48,49}. Esta es materia reciente y muy activa de investigación.

Anomalías de la simetría derecha-izquierda (síndrome de heterotaxia)

La heterotaxia visceral es uno de los desórdenes congénitos más complejos. Constituye un síndrome caracterizado por una alteración severa del patrón de

simetría derecha-izquierda y de la relación espacial de los órganos.

Durante el desarrollo, el corazón es el primer órgano que distorsiona la simetría bilateral del embrión en formación. Estudios en varias especies han permitido el descubrimiento de más de 80 genes que regulan la simetría derecha-izquierda y proveen una base en la cual considerar los defectos de simetría lateral. En embriones de pollo la expresión asimétrica del factor *Shh* (proteína Sonic hedgehog) lleva a la expresión de dos miembros de la vía del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), *Nodal* y *LEFTYA*, en la placa mesodérmica izquierda. La expresión de *Nodal* en el lado izquierdo del embrión en desarrollo induce la torsión y rotación a la derecha del tubo cardíaco. En el mesodermo lateral derecho una vía de señalización mediada por un receptor de activina inhibe la expresión de *Shh* y *Nodal*. Las vías de señalización de la activina y *Nodal* resultan en la expresión final del factor de transcripción *Pitx2*, en el lado izquierdo de los órganos viscerales, lo cual resulta suficiente para el establecimiento de la asimetría derecha-izquierda en el corazón, pulmones e intestino en desarrollo¹⁵.

Conclusiones

Las cardiopatías congénitas son un conjunto de padecimientos relacionados con el desarrollo embrionario del corazón, que representan la principal causa de muerte no infecciosa en recién nacidos alrededor del mundo. A pesar de que se sabe que la cardiogénesis requiere de una intrincada red de interacciones morfogenéticas (que presentan alteraciones en pacientes con diagnóstico de cardiopatías congénitas), de las cuales se tiene conocimiento en su mayoría, aún falta mucho para definir una relación directa entre los diferentes genes o factores de transcripción y el desarrollo de los diferentes tipos de cardiopatías congénitas.

Bibliografía

1. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007;115:163-72.
2. Samanek M. Congenital heart malformations: prevalence, severity, survival, and quality of life. *Cardiol Young*. 2000;10:179-85.
3. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation*. 1971;43:323-32.
4. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. *Pediatrics*. 1980;65:375-461.
5. Martínez OP, Romero IC, Alzina AV. Incidence of congenital heart disease in Navarra (1989-1998). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1428-34.
6. Sistema Nacional de Información en Salud. www.sinais.salud.gob.mx/mortalidad/index.html. 1-5-0012. Ref type: online source.
7. Dearani JA, Connolly HM, Martínez R, Fontanet H, Webb GD. Caring for adults with congenital cardiac disease: successes and challenges for 2007 and beyond. *Cardiol Young*. 2007;17:87-96.

8. Sander TL, Klinkner DB, Tomita-Mitchell A, Mitchell ME. Molecular and cellular basis of congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am.* 2006;53:989-1009.
9. Huang JB, Liu YL, Sun PW, Lv XD, Du M, Fan XM. Molecular mechanisms of congenital heart disease. *Cardiovasc Pathol.* 2010;19:e183-93.
10. Srivastava D. Genetic regulation of cardiogenesis and congenital heart disease. *Annu Rev Pathol.* 2006;1:199-213.
11. Alsan BH, Schultheiss TM. Regulation of avian cardiogenesis by Fgf8 signaling. *Development.* 2002;129:1935-43.
12. Laverriere AC, Macneill C, Mueller C, Poelmann RE, Burch JB, Evans T. GATA-4/5/6, a subfamily of three transcription factors transcribed in developing heart and gut. *J Biol Chem.* 1994;269:23177-84.
13. Hoffman JL, Kaplan S, Libერთson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J.* 2004;147:425-39.
14. Marín-García J. Advances in molecular genetics of congenital heart disease. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:242-5.
15. Garg V. Insights into the genetic basis of congenital heart disease. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63:1141-8.
16. Greulich F, Rudat C, Kispert A. Mechanisms of *T-box* gene function in the developing heart. *Cardiovasc Res.* 2011;91:212-22.
17. Nemer M. Genetic insights into normal and abnormal heart development. *Cardiovasc Pathol.* 2008;17:48-54.
18. Bajolle F, Zaffran S, Bonnet D. Genetics and embryological mechanisms of congenital heart diseases. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102:59-63.
19. Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature.* 2008;451:943-8.
20. Biben C, Weber R, Kesteven S, et al. Cardiac septal and valvular dysmorphogenesis in mice heterozygous for mutations in the homeobox gene *Nkx2-5*. *Circ Res.* 2000;87:888-95.
21. Schott JJ, Benson DW, Basson CT, et al. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor *NKX2-5*. *Science.* 1998;281:108-11.
22. Clark KL, Yutzey KE, Benson DW. Transcription factors and congenital heart defects. *Annu Rev Physiol.* 2006;68:97-121.
23. Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, et al. Mutations in human *TBX5* [corrected] cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nat Genet.* 1997;15:30-5.
24. Li QY, Newbury-Ecob RA, Terrett JA, et al. Holt-Oram syndrome is caused by mutations in *TBX5*, a member of the Brachyury (T) gene family. *Nat Genet.* 1997;15:21-9.
25. Bruneau BG, Nemer G, Schmitt JP, et al. A murine model of Holt-Oram syndrome defines roles of the T-box transcription factor *Tbx5* in cardiogenesis and disease. *Cell.* 2001;106:709-21.
26. Stennard FA, Harvey RP. T-box transcription factors and their roles in regulatory hierarchies in the developing heart. *Development.* 2005;132:4897-910.
27. Kirk EP, Sunde M, Costa MW, et al. Mutations in cardiac T-box factor gene *TBX20* are associated with diverse cardiac pathologies, including defects of septation and valvulogenesis and cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2007;81:280-91.
28. Liu C, Shen A, Li X, Jiao W, Zhang X, Li Z. T-box transcription factor *TBX20* mutations in Chinese patients with congenital heart disease. *Eur J Med Genet.* 2008;51:580-7.
29. Lindsay EA, Vitelli F, Su H, et al. *Tbx1* haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. *Nature.* 2001;410:97-101.
30. Merscher S, Funke B, Epstein JA, et al. *TBX1* is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome. *Cell.* 2001;104:619-29.
31. Xu H, Morishima M, Wylie JN, et al. *Tbx1* has a dual role in the morphogenesis of the cardiac outflow tract. *Development.* 2004;131:3217-27.
32. Kodo K, Nishizawa T, Furutani M, et al. GATA6 mutations cause human cardiac outflow tract defects by disrupting semaphorin-plexin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:13933-8.
33. Maitra M, Koenig SN, Srivastava D, Garg V. Identification of GATA6 sequence variants in patients with congenital heart defects. *Pediatr Res.* 2010;68:281-5.
34. Lin X, Huo Z, Liu X, et al. A novel GATA6 mutation in patients with tetralogy of Fallot or atrial septal defect. *J Hum Genet.* 2010;55:662-7.
35. Kodo K, Yamagishi H. GATA transcription factors in congenital heart defects: a commentary on a novel GATA6 mutation in patients with tetralogy of Fallot or atrial septal defect. *J Hum Genet.* 2010;55:637-8.
36. Satoda M, Zhao F, Diaz GA, et al. Mutations in *TFAP2B* cause Char syndrome, a familial form of patent ductus arteriosus. *Nat Genet.* 2000;25:42-6.
37. Kirby ML, Gale TF, Stewart DE. Neural crest cells contribute to normal aorticopulmonary septation. *Science.* 1983;220:1059-61.
38. Khetyar M, Syrris P, Tinworth L, Abushaban L, Carter N. Novel *TFAP2B* mutation in nonsyndromic patent ductus arteriosus. *Genet Test.* 2008;12:457-9.
39. Sperling S, Grimm CH, Dunkel I, et al. Identification and functional analysis of *CITED2* mutations in patients with congenital heart defects. *Hum Mutat.* 2005;26:575-82.
40. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, et al. *PTPN11* mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 2002;70:1555-63.
41. Li L, Krantz ID, Deng Y, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human *Jagged1*, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet.* 1997;16:243-51.
42. Oda T, Elkahoul AG, Pike BL, et al. Mutations in the human *Jagged1* gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet.* 1997;16:235-42.
43. Bauer RC, Laney AO, Smith R, et al. *Jagged1* (*JAG1*) mutations in patients with tetralogy of Fallot or pulmonary stenosis. *Hum Mutat.* 2010;31:594-601.
44. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in *NOTCH1* cause aortic valve disease. *Nature.* 2005;437:270-4.
45. McDaniel R, Warthen DM, Sánchez-Lara PA, et al. *NOTCH2* mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway. *Am J Hum Genet.* 2006;79:169-73.
46. High FA, Jain R, Stoller JZ, et al. Murine *Jagged1/Notch* signaling in the second heart field orchestrates *Fgf8* expression and tissue-tissue interactions during outflow tract development. *J Clin Invest.* 2009;119:1986-96.
47. Jain R, Engleka KA, Rentschler SL, et al. Cardiac neural crest orchestrates remodeling and functional maturation of mouse semilunar valves. *J Clin Invest.* 2011;121:422-30.
48. Jain R, Rentschler S, Epstein JA. Notch and cardiac outflow tract development. *Ann NY Acad Sci.* 2010;1188:184-90.
49. Rentschler S, Jain R, Epstein JA. Tissue-tissue interactions during morphogenesis of the outflow tract. *Pediatr Cardiol.* 2010;31:408-13.
50. Departamento de Cirugía Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (IN-CICH). www.bdcccpc.net. 1-5 2012. Ref type: online source.
51. Benson DW, Silberbach GM, Kavanaugh-McHugh A, et al. Mutations in the cardiac transcription factor *NKX2.5* affect diverse cardiac developmental pathways. *J Clin Invest.* 1999;104:1567-73.
52. Garg V, Kathiriyai IS, Barnes R, et al. GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with *TBX5*. *Nature.* 2003;424:443-7.
53. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of *TBX1* in human del22q11.2 syndrome. *Lancet.* 2003;362:1366-73.