



**Universitat**  
de les Illes Balears

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

# **ESTUDIO DE LAS BASES GENÉTICAS Y MOLECULARES DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS. PAPEL DE LAS MITOCONDRIAS**

**Melina Alves-Sampaio Barroso**

**Grado de Bioquímica**

**Facultad de Ciencias**

**Año Académico 2019-20**



# ESTUDIO DE LAS BASES GENÉTICAS Y MOLECULARES DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS. PAPEL DE LAS MITOCONDRIAS

**Melina Alves-Sampaio Barroso**

**Trabajo de Fin de Grado**

**Facultad de Ciencias**

**Universidad de las Illes Balears**

**Año Académico 2019-20**

Palabras clave del trabajo:

Cardiopatía congénita, corazón, mitocondria, síndrome DiGeorge

*Nombre Tutor/Tutora del Trabajo Emilia Amengual Cladera*

*Nombre Tutor/Tutora (si procede)*

Se autoriza la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

| Autor                               |                          | Tutor                               |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Sí                                  | No                       | Sí                                  | No                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |





## ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>RESUMEN / ABSTRACT</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....   | <b>2</b>  |
| 1.1. DESARROLLO DEL CORAZÓN .....  | 3         |
| 1.2. MITOCONDRIAS Y FUNCIÓN CARDÍACA .....   | 6         |
| 1.2.1. <i>Las mitocondrias en el desarrollo cardiaco</i> .....                       | 7         |
| 1.2.2. <i>ADN mitocondrial</i> .....   | 7         |
| 1.3. TIPOS DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS.....   | 8         |
| <b>2. OBJETIVOS</b> .....  | <b>12</b> |
| <b>3. METODOLOGÍA BIBLIOGRÁFICA</b> .....  | <b>12</b> |
| 3.1. BÚSQUEDA DE LITERATURA.....   | 12        |
| 3.2. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....   | 12        |
| 3.3. EXTRACCIÓN DE DATOS.....  | 14        |
| <b>4. ETIOLOGÍA DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS</b> .....                             | <b>14</b> |
| 4.1. BASES GENÉTICAS .....   | 14        |
| 4.1.1. <i>Aneuploidías</i> .....   | 14        |
| 4.1.2. <i>Variación del número de copias</i> .....                                   | 15        |
| 4.1.3. <i>Mutaciones puntuales heredadas</i> .....                                   | 17        |
| 4.1.4. <i>Mutaciones de novo</i> .....   | 19        |
| 4.2. PAPEL DE LAS MITOCONDRIAS EN EL DESARROLLO DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS ..... | 19        |
| 4.2.1. <i>Deterioro del ADNmt en cardiopatías congénitas</i> .....                   | 20        |
| 4.2.2. <i>Síndrome de DiGeorge: genes mitocondriales</i> .....                       | 21        |
| 4.3. FACTORES EPIGENÉTICOS .....   | 23        |
| 4.3.1. <i>miARN</i> .....  | 23        |
| 4.3.2. <i>Regulación de la cromatina</i> .....                                       | 24        |
| 4.4. FACTORES AMBIENTALES.....   | 25        |
| <b>5. CONCLUSIONES</b> .....   | <b>25</b> |
| <b>6. ANEXOS Y MATERIAL COMPLEMENTARIO</b> .....                                     | <b>26</b> |
| <b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....   | <b>27</b> |

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>22q11DS</b>              | Síndrome de delección 22q11.2 ( <i>22q11.2 deletion syndrome</i> )                               |
| <b>ADNmt</b>                | Ácido desoxirribonucleico mitocondrial   |
| <b>ATP</b>                  | Trifosfato de adenosina ( <i>Adenosine triphosphate</i> )  |
| <b>CAP</b>                  | Conducto arterial persistente  |
| <b>CC</b>                   | Cardiopatía congénita  |
| <b>CIA</b>                  | Comunicación interauricular  |
| <b>CIV</b>                  | Comunicación interventricular  |
| <b>FHF</b>                  | Células del primer campo cardiaco ( <i>first heart field</i> )                                   |
| <b>miARN</b>                | microARN (ácido ribonucleico) ( <i>miRNA</i> )   |
| <b>NADPH</b><br><b>NADP</b> | Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato ( <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i> ) |
| <b>redox</b>                | Reacción de oxidación / reducción  |
| <b>ROS</b>                  | Especies reactivas de oxígeno ( <i>Reactive oxygen species</i> )                                 |

|            |  |
|------------|--|
| <b>SHF</b> | Células del segundo campo cardiaco ( <i>second heart field</i> ) |
| <b>VD</b>  | Ventrículo derecho   |
| <b>VI</b>  | Ventrículo izquierdo   |
| <b>VNC</b> | Variaciones en el número de copias                               |

## Resumen / Abstract

Las cardiopatías congénitas son anomalías estructurales del corazón causadas por problemas durante el desarrollo, con una herencia compleja multifactorial en la que intervienen factores genéticos, ambientales y epigenéticos. La tipología de estas enfermedades es muy amplia y las bases moleculares de las mismas son desconocidas en la mayoría de los casos. Se estudia el caso particular del Síndrome de DiGeorge por la elevada prevalencia de cardiopatías congénitas entre los afectados. El análisis de las bases moleculares de esta y otras cardiopatías congénitas puede contribuir al conocimiento de las enfermedades en sí mismas, pudiendo así prevenirlas o mejorar el diagnóstico y los tratamientos de las personas que las padecen. Estudios previos han observado que las mitocondrias podrían jugar un papel clave en el desarrollo de anomalías cardíacas durante la embriogénesis. Por consiguiente, es interesante su estudio en este ámbito.

*Congenital heart defects are structural abnormalities of the heart caused by problems during development, with a complex multifactorial inheritance involving genetic, environmental, and epigenetic factors. The typology of these diseases is very wide and their molecular bases are unknown in most cases. The particular case of DiGeorge Syndrome is studied due to the high prevalence of congenital heart defects among affected people. The analysis of the molecular bases of this and other congenital heart diseases can contribute to the knowledge of the diseases themselves, thus being able to prevent them or improve the diagnose and therapies of people who suffer from them. Through different investigations, it has been observed that, specifically, mitochondria could play a key role in the development of cardiac abnormalities during embryogenesis. Therefore, their study in this field is interesting.*

## 1. Introducción

Las cardiopatías congénitas (CC) son anomalías estructurales del corazón causadas por problemas durante el desarrollo embrionario, con las que nacen aproximadamente 8-12 de cada 1000 personas<sup>1</sup>, por lo que es el defecto congénito más común. Presentan una gran variabilidad en cuanto a su penetrancia y manifestación clínica. Aproximadamente un tercio de los pacientes con CC tienen una enfermedad clasificada como grave, por lo que requieren de una o diversas intervenciones en el primer año de vida.<sup>2</sup>

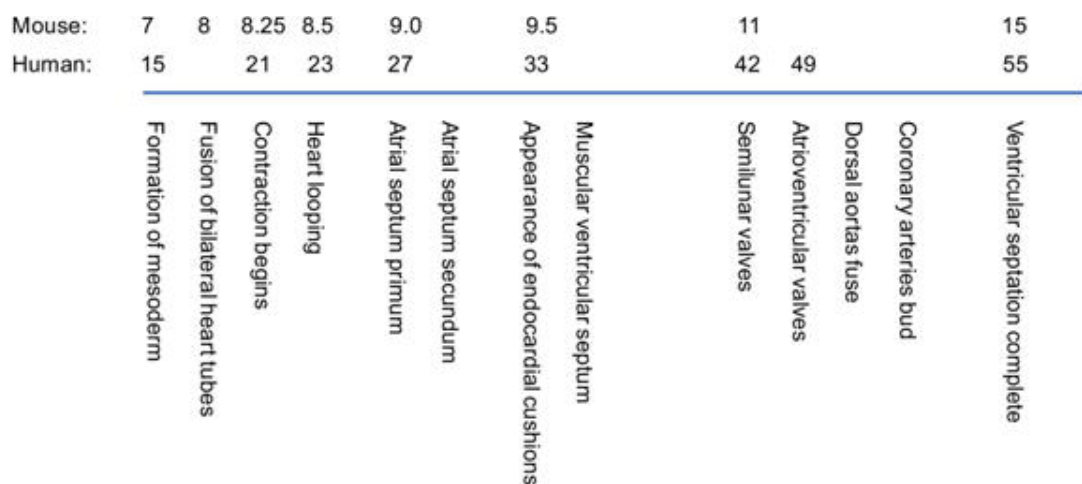
A pesar del progreso tanto en tratamientos médicos como quirúrgicos, las CC siguen siendo la principal causa de mortalidad por defectos congénitos en el primer mundo. Actualmente, con el aumento del número de cirugías paliativas, se alarga más la esperanza de vida de estos enfermos, por lo que la población adulta que posee una CC es cada vez mayor.<sup>2</sup> Este incremento va ligado a un aumento de la patología cardiovascular en adultos (insuficiencia cardíaca, disfunción miocárdica, lesiones vasculares, etc).<sup>3</sup>

En muchas ocasiones, la etiología de estas enfermedades es desconocida y los factores genéticos explican menos de un 20% de los casos. Actualmente se cree que las CC tienen una herencia de tipo multifactorial: se heredan dependiendo de los polimorfismos, las variantes raras o mutaciones y factores ambientales desfavorables, siendo la epigenética (mecanismos reguladores de la expresión génica que no implican una modificación de la secuencia del ADN), muy probablemente, el “agente efector” de los cambios en la expresión génica inducidos por el ambiente.<sup>4</sup> A día de hoy, se desconoce cuáles son los factores ambientales que pueden favorecer la aparición de CC, ni cuáles son los factores genéticos y epigenéticos implicados en muchos casos. Además, la penetrancia de muchas CC suele ser incompleta, es decir, que no todas las personas con la misma mutación presentan el mismo grado de afectación. Esto refuerza la posibilidad de que el ambiente pueda modular o contribuir de alguna manera a la formación de CC.

Por consiguiente, es importante conocer a fondo las bases genéticas y moleculares intrínsecas a este tipo de patologías, ya que una comprensión profunda de la genética subyacente es importante a la hora de mejorar el diagnóstico y las terapias de los pacientes con CC.

### 1.1. Desarrollo del corazón

El desarrollo del corazón sigue el mismo patrón general en todos los vertebrados, desde peces a humanos, lo que evidencia la gran importancia evolutiva de dicho proceso. En este trabajo nos interesa centrarnos en humanos; sin embargo, la mayoría de los estudios moleculares realizados se desarrollan en modelos murinos<sup>1</sup>, ya que permiten la modificación controlada de distintas variables (modificación genética, control de factores ambientales, etc). Por consiguiente, se irán comparando los eventos ocurridos en el ser humano y en ratón durante el desarrollo cardíaco (ver **Figura 1**).

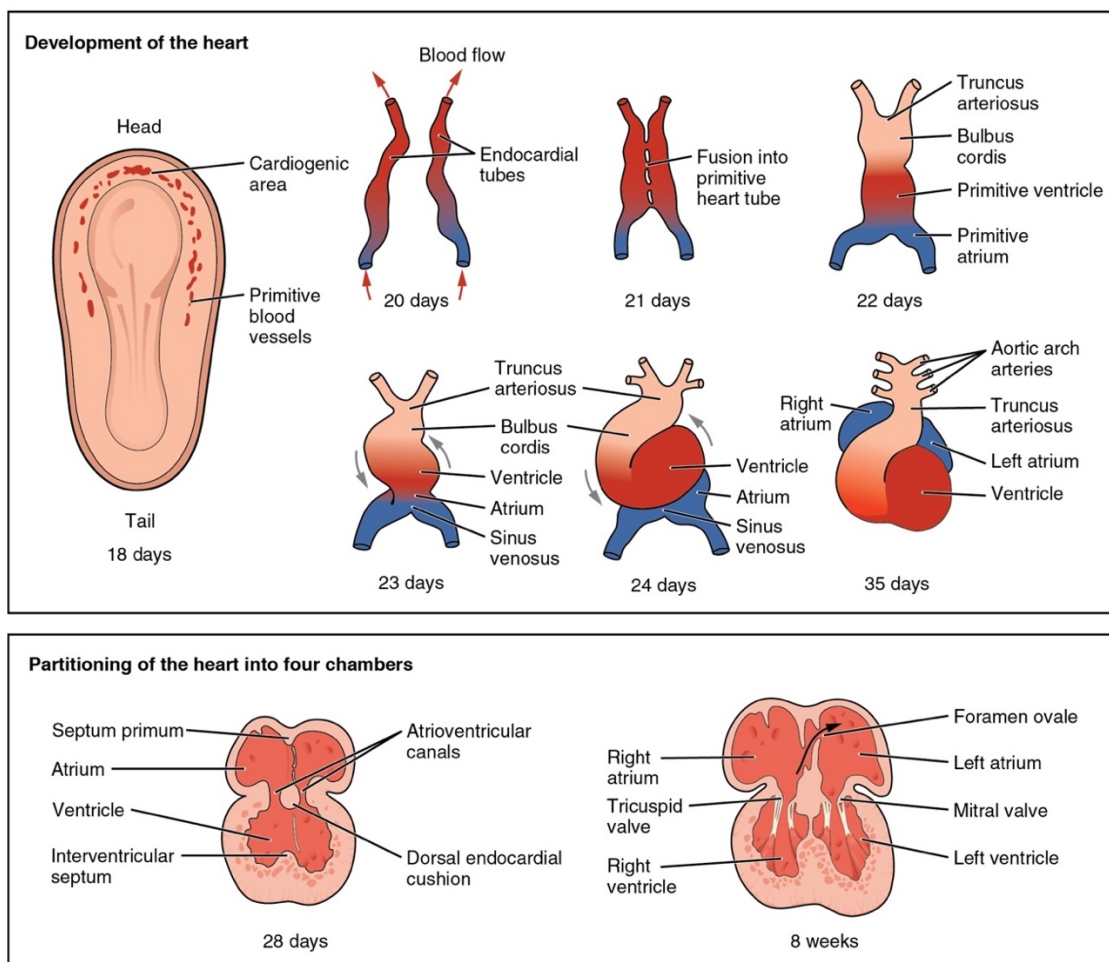


**Figura 1.** Detalle de los días de gestación de humano y de ratón, indicando los diferentes eventos que ocurren a lo largo del tiempo.<sup>2</sup>

La formación del corazón humano comienza en la semana 3 del desarrollo embrionario, correspondiente al día embrionario 7.5 (E7.5) del desarrollo del ratón. En esta etapa, tras la gastrulación, el embrión consta de tres capas germinales: endodermo, mesodermo y ectodermo. La mayor parte del tejido cardíaco se originará en el mesodermo.<sup>5</sup>

El corazón es el primer órgano que se desarrolla y comienza a funcionar en el embrión. Comienza a desarrollarse cerca de la cabeza del embrión en una región conocida como área cardiogénica.<sup>6</sup> Las células de músculo cardíaco, denominadas cardiomiocitos, se diferencian de sus precursores celulares en la línea primitiva<sup>1</sup>, es decir, las células epiblasticas que migran a la región dorsal del embrión iniciando el proceso de gastrulación.<sup>5</sup> En las zonas bilaterales a la línea primitiva, se encuentran las células progenitoras cardíacas tempranas, que se pueden distinguir en dos conjuntos en función de la expresión de distintos genes: las células del primer campo cardíaco (*first heart field o FHF*) y las del segundo campo cardíaco (*second heart field o SHF*).<sup>5</sup> Es decir, existen 2 campos cardíacos mesodérmicos distintos con un origen común que contribuyen con la adición de células al corazón en desarrollo, coordinado temporal y espacialmente, de manera específica.

En el día E7.5-8 de ratón, fecha correspondiente a la 2<sup>o</sup>-3<sup>o</sup> semana de gestación humana (~21 días), las células del FHF se fusionan, es decir, se unen a lo largo de la línea media ventral para formar un **tubo cardíaco primitivo**.<sup>5,7</sup> Por otro lado, las células SHF migran y se adicionan a los polos arterial y venoso del tubo cardíaco, permitiendo su crecimiento.<sup>8</sup> En los mamíferos, las células del FHF contribuyen principalmente al ventrículo izquierdo (VI) y al canal auriculoventricular, mientras que las células del SHF proliferan a altas velocidades y contribuyen a la formación del ventrículo derecho (VD), el tracto de salida y las aurículas.<sup>5</sup> Para mayor información se puede consultar la **Figura A** del Anexo.



**Figura 2.** Desarrollo del corazón humano durante las primeras ocho semanas y formación de las cuatro cámaras del corazón.<sup>6</sup>

El tubo cardíaco primitivo forma rápidamente cinco regiones distintas: el tronco arterioso (que formará la aorta ascendente y el tronco pulmonar), el *bulbus cordis* (futuro VD), el ventrículo primitivo (futuro VI), la aurícula primitiva (que dará lugar a las aurículas derecha e izquierda) y el seno venoso (que formará el seno coronario, es decir, el conjunto de venas que recogen la sangre del corazón; el nodo sinoauricular y la parte posterior de la aurícula derecha).<sup>6</sup> Puede observarse la formación de estas regiones en la **Figura 2**.

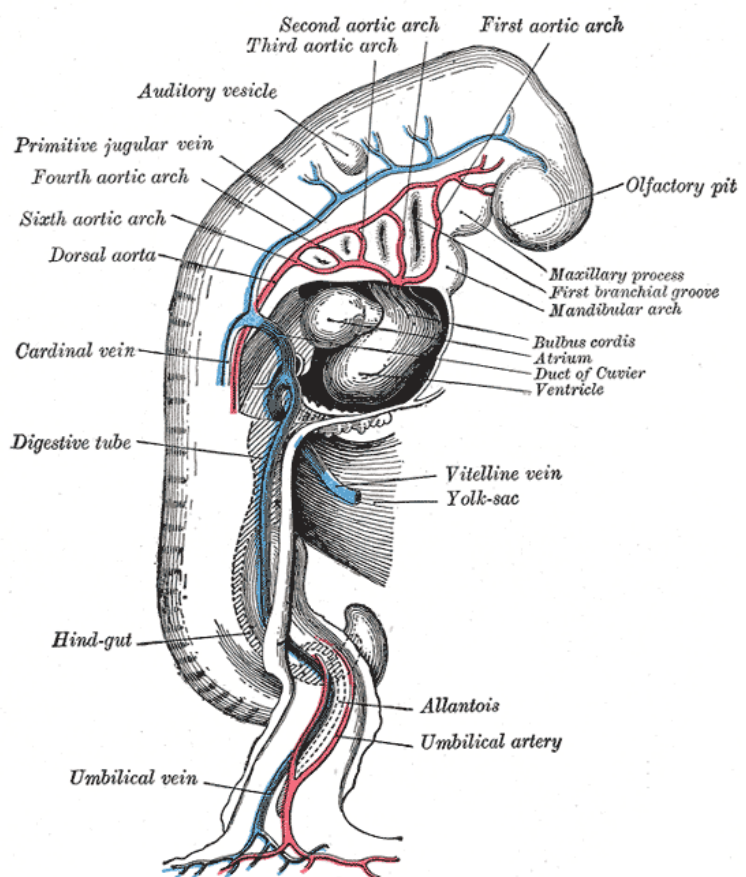
El tubo del corazón se curva (forma un bucle hacia la derecha) en E8.5-10.5 en ratón, lo que corresponde al periodo entre las etapas de Carnegie 10 y 11 en humanos (es decir, unos 21-25 días); y se establece un ritmo cardíaco regular a partir de E9.0.<sup>1</sup>

Desde E9.5 en ratón (Carnegie 12 en humanos, más o menos el día 28), son visibles las estructuras de las futuras 4 cámaras en formación (las 2 aurículas y los 2 ventrículos).<sup>5</sup> Esto es debido a la formación de crestas auriculoventriculares y crestas del tracto de salida, que contribuirán a todas las estructuras septales y valvulares.<sup>1</sup> La aurícula se parte por la aparición del *septum primum*, que origina una cresta de tejido desde la pared dorsal de la aurícula hacia los “cojines” endocárdicos (ver **Figura 2**, imagen inferior izquierda).<sup>9</sup> En el tabique interauricular se forma un agujero de comunicación llamado foramen oval, que no se cierra hasta después del nacimiento.<sup>6</sup>

Entre la 4<sup>o</sup> y 5<sup>o</sup> semana se forman los 6 arcos aórticos, estructuras embrionarias temporales que intervienen en la formación de estructuras/vasos maxilares y cardíacas en humanos.<sup>9,10</sup> Por ello, cualquier alteración en su formación puede estar relacionada con el desarrollo de CC.

Del 1<sup>o</sup> arco aórtico saldrán estructuras maxilares o mandibulares; del 3<sup>o</sup>, la carótida primitiva; del 4<sup>o</sup> saldrán hacia la izquierda el cayado aórtico (parte del tronco braquiocefálico, arterias subclavia y carótida izquierda (arco aórtico izquierdo)) y hacia la derecha, el tronco braquiocefálico.

Finalmente, el 6<sup>o</sup> arco aórtico dará lugar a las arterias pulmonares. Puede verse una representación esquemática de la localización de los 6 arcos aórticos en el embrión humano en la **Figura 3**. Las



**Figura 3.** Perfil de un embrión humano en el día 20-21 aproximadamente de su gestación. Pueden observarse las marcas de los 6 arcos faríngeos, numerados desde la parte superior hacia la inferior.<sup>11</sup>

arterias del 4<sup>o</sup> arco faríngeo se forman entre los días E9.5 y 10.5 en el ratón.<sup>12</sup>



Al final de la 5<sup>o</sup> semana de desarrollo, se terminan de formar los tabiques interauricular, interventricular y atrioventricular. Entre la 5<sup>o</sup> y 8<sup>o</sup> semana del embrión humano y sobre el día E11 del ratón, se forman las válvulas auriculoventriculares (bicúspide y tricúspide) y las válvulas semilunares (sigmoidea aórtica y sigmoidea pulmonar).<sup>6</sup> La válvula bicúspide se encuentra entre la aurícula y el VI; la tricúspide, entre la aurícula y el VD; la sigmoidea aórtica separa la arteria aorta del VI; y sigmoidea pulmonar, la arteria pulmonar del VD. Es interesante destacar que los ratones nacen 1 semana después de que la septación cardíaca se haya completado en E14.5, mientras que el feto humano continuará creciendo durante varios meses después de completar la septación.<sup>5</sup>

Una vez que el corazón se termina de formar, presenta una estructura como la ilustrada en la imagen (A) de la **Figura 3**. Consta de una aurícula derecha, que recibe la sangre a través de las venas cava (superior e inferior) proveniente de todo el cuerpo y la transfiere al VD. Este impulsa la sangre a través de la arteria pulmonar a los pulmones, donde se oxigenará. La sangre oxigenada volverá al corazón, concretamente a la aurícula izquierda, a través de las venas pulmonares. De esta aurícula pasará al VI, que la impulsará nuevamente a todo el cuerpo a través de la arteria aorta.<sup>6</sup>

## 1.2. Mitocondrias y función cardíaca

La mitocondria es el orgánulo intracelular primario que provee a la célula de ATP, mediante la utilización de oxígeno.<sup>13</sup> Tiene una membrana externa (que posee porinas que la hacen permeable a iones) y una membrana interna (que forma crestas, donde tendrá lugar el metabolismo oxidativo). Estas permiten la formación de espacios diferenciados: el espacio intermembrana y la matriz mitocondrial. En la membrana interna, se encuentran la cadena transportadora de electrones o cadena respiratoria, el complejo ATP-sintetasa y el transportador de nucleótidos de adenina, entre otros.<sup>14,15</sup>

Es un orgánulo multifuncional y esencial para una función celular adecuada, ya que participa en la producción de energía, el crecimiento celular, procesos de apoptosis, termogénesis y señalización redox. En ella se producen los procesos de transporte de electrones, fosforilación oxidativa, el ciclo del ácido cítrico, la  $\beta$ -oxidación y la esteroidogénesis, entre otros. De hecho, la función principal de la mitocondria depende de los requisitos y el entorno de la célula.<sup>4,14</sup>

El corazón necesita efectuar acciones de contracción y relajación para realizar su función, hecho que precisa de un gran suministro de energía en forma de ATP. El 90% de los requisitos de energía se obtienen mediante la fosforilación oxidativa mitocondrial, por lo que los cardiomiocitos presentarán un mayor volumen de mitocondrias.

Además, la mitocondria genera especies reactivas de oxígeno (ROS), que regulan procesos fisiológicos como el cambio de crecimiento hiperplásico (aumento del número de células) a hipertrófico (aumento del tamaño) después del nacimiento<sup>16</sup> y también median los efectos inotrópicos (regulan la fuerza de contracción cardíaca) e hipertróficos de los sistemas simpático y renina-angiotensina-aldosterona.<sup>17</sup> Asimismo, las ROS y las especies reactivas de nitrógeno generan estrés oxidativo, que puede alterar la función de la célula al superar su capacidad antioxidante.<sup>4</sup>

---

### 1.2.1. Las mitocondrias en el desarrollo cardiaco

---

Una red transcripcional compleja organiza la transcripción y replicación del genoma nuclear y mitocondrial para llevar a cabo respuestas biogénicas mitocondriales robustas y dinámicas en el corazón. Este sistema debe coordinar ambos genomas durante el desarrollo y en respuesta a las señales fisiológicas cuando hay cambios en la disponibilidad de sustrato o en la demanda energética.<sup>18</sup>

El desarrollo y la maduración de este sistema mitocondrial especializado de alta capacidad en el corazón ocurre en gran medida durante las etapas de desarrollo perinatal y postnatal. El proceso comienza con un aumento importante en la biogénesis mitocondrial. Después, hay un período de maduración que implica un aumento en la dinámica mitocondrial (mitofagia, fusión y fisión), que conduce a la redistribución y el denso empaquetamiento de las mitocondrias maduras especializadas a lo largo de las miofibrillas (estructuras compuestas por filamentos que permiten la contracción y elasticidad de los miocitos, es decir, las células del músculo esquelético). Esta arquitectura celular facilita la transferencia de fosfatos de alta energía entre las mitocondrias y el músculo cardiaco.<sup>18</sup>

En las células madre embrionarias, los procesos de fusión y fisión mantienen una dinámica mitocondrial adecuada. Un aumento en la fusión o una disminución en la fisión puede conducir a mitocondrias alargadas e interconectadas, mientras que una disminución en la fusión o un aumento en la fisión puede conducir a mitocondrias punteadas y fragmentadas. Se ha observado que en el día 12 embrión de rata, la morfología de las mitocondrias en las células del músculo cardiaco se distribuye aleatoriamente, es decir, se encuentran tanto mitocondrias con forma alargada como esférica. Esto puede sugerir que los miocitos están experimentando una transición de un estado glucolítico con mitocondrias más fragmentadas a un estado oxidativo con más mitocondrias fusionadas. Por lo tanto, la dinámica mitocondrial puede ser más pronunciada durante el desarrollo temprano de las células musculares cardíacas.<sup>15</sup>

A diferencia de las mitocondrias cardíacas normales, hay casos de CC asociadas al ventrículo, en las que se encontró que las mitocondrias estaban desorganizadas y eran anormalmente pequeñas. Concretamente, en la tetralogía de Fallot, las micrografías electrónicas muestran grupos desorganizados de mitocondrias pequeñas fragmentadas ubicadas lejos de los filamentos contráctiles. Sin embargo, también se ha visto que en los cardiomiocitos senescentes, se acumulan mitocondrias grandes y defectuosas con la edad. En conjunto, esto sugiere que existe una relación entre la morfología mitocondrial y la patogénesis de la enfermedad cardíaca.<sup>15</sup>

---

### 1.2.2. ADN mitocondrial

---

Las mitocondrias poseen su propio ADN circular, denominado ADN mitocondrial (ADNmt). Cada célula puede contener en su citosol cientos de mitocondrias y cada mitocondria entre 5 y 10 copias de ADNmt (de herencia materna). Concretamente, el ADNmt de mamíferos, codifica para 2 ARN ribosómicos, 13 polipéptidos (proteínas de la cadena transportadora de electrones<sup>14</sup>) y 22 ARN de transferencia esenciales para la fosforilación oxidativa. Por tanto, el ADNmt puede acumular diferentes mutaciones y daños, lo que puede causar una disminución o alteración de su función. La integridad de este ADNmt va a determinar la correcta formación de los complejos de la cadena transportadora de electrones, por lo que es

importante para el rendimiento energético de las células.<sup>4</sup> El resto de proteínas mitocondriales son codificadas por el ADN nuclear, por lo que la biogénesis de las mitocondrias requiere una coordinación precisa del genoma mitocondrial y nuclear.<sup>18</sup>

Análisis de las mutaciones de ADNmt en pacientes con defectos congénitos del corazón (tales como anomalías de la arteria coronaria izquierda y de la arteria pulmonar, defecto septal atrioventricular completo, comunicación interventricular y Tetralogía de Fallot), muestran que algunos pacientes tienen una mutación nueva (*de novo*), otros tienen mutaciones relacionadas con otros síndromes y unos pocos tienen una mutación puntual homoplásmica relacionada con la miocardiopatía hereditaria materna. Por tanto, se demostró que las mutaciones patológicas en el ADNmt desempeñan un papel importante en el desarrollo de CC.<sup>19</sup>

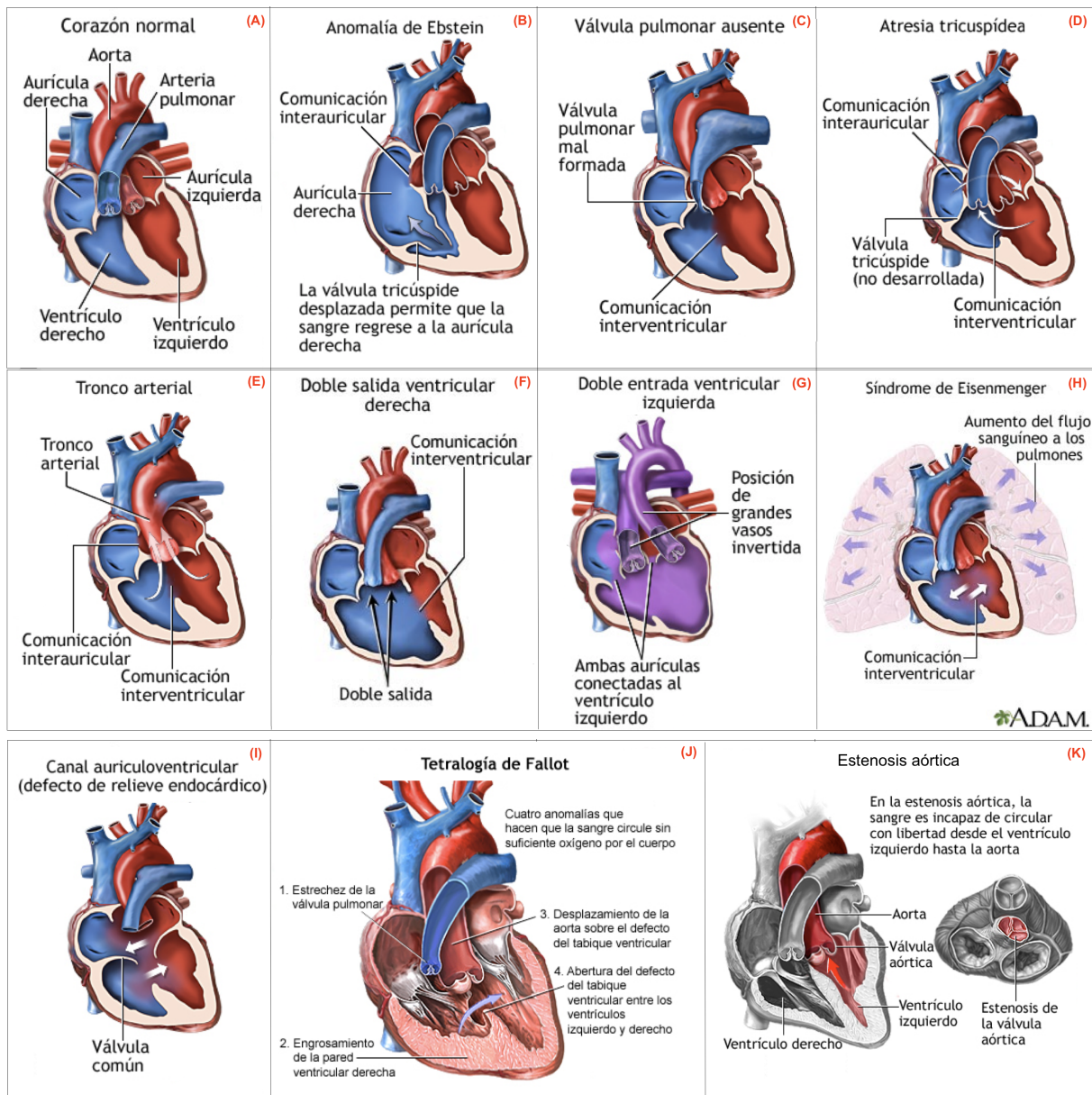
### 1.3. Tipos de cardiopatías congénitas

Existen distintos tipos de CC dependiendo de cuál sea la alteración producida en el desarrollo del corazón. Pueden encontrarse como anomalías aisladas o formando parte y asociadas a distintos síndromes. Las CC pueden dividirse en cianóticas, es decir, que provocan una coloración azulada como producto de una falta de oxígeno, o no cianóticas. Dentro del extenso grupo de CC, podemos encontrar algunos de los siguientes ejemplos (ver **Figura 4**):

- Cianóticas:
  - **Anomalía de Ebstein.** Malformación de la válvula tricúspide causada por un cese de la embriogénesis que hace que su ubicación y su función sean anormales.<sup>20</sup> Puede observarse en la imagen (B) de la **Fig4**. Suele estar asociada también con una miopatía del VD. Las características fisiológicas y patológicas pueden ser muy variables.<sup>21,22</sup>
  - **Corazón izquierdo hipoplásico.** Sucede cuando algunas partes del lado izquierdo del corazón (como la válvula mitral, válvula aórtica, VI y aorta) no se desarrollan por completo. Causa sobrecarga de presión del VD.<sup>23,24</sup>
  - **Atresia pulmonar o válvula pulmonar ausente.** La válvula pulmonar no se forma correctamente o está ausente (imagen (C) **Fig4**). Puede estar asociada a la tetralogía de Fallot.<sup>25</sup> No se conoce exactamente cuál es la causa de este defecto cardiaco, sin embargo se piensa que es debido a una anomalía en las etapas sensibles del desarrollo embriológico. Puede estar o no asociada a un defecto del tabique ventricular, dependiendo del momento en el desarrollo en que ocurra la anomalía.<sup>26</sup>
  - **Atresia tricúspide.** La válvula tricúspide no se forma correctamente o está ausente,<sup>27</sup> por lo que no existe comunicación entre la aurícula y el VD. Puede observarse en la imagen (D) de la **Figura 4**. Es uno de los defectos congénitos cianóticos más común. Su patogénesis no se comprende completamente aun, pero se debe a la interrupción del desarrollo normal de las válvulas auriculoventriculares desde el colchón endocárdico.<sup>28</sup>
  - **Tronco arterial.** En lugar de salir la arteria pulmonar y la aorta desde los ventrículos, sale un único vaso sanguíneo (el tronco arterial).<sup>29</sup> En la imagen (E) de la **Figura 4** puede verse su representación. Sus manifestaciones clínicas pueden ser muy variables. Está altamente asociada con el síndrome de DiGeorge.<sup>30</sup>



- **Doble salida ventricular derecha.** Es menos común, y se trata de una conexión entre la aorta y el VD (imagen (F) **Figura 4**).<sup>31</sup>
- **Doble entrada ventricular izquierda.** Únicamente se posee una cámara de bombeo (ventrículo) en el corazón.<sup>32</sup> Puede observarse en la imagen (G) de la **Figura 4**.
- **Tetralogía de Fallot.** Es un conjunto de 4 anomalías que provocan bajos niveles de oxígeno en sangre. Estas anomalías son la comunicación interventricular (debida a un orificio que conecta ambos ventrículos), estrechamiento de la arteria pulmonar, dextraposición de la aorta e hipertrofia ventricular derecha.<sup>33,34</sup> Puede observarse en la imagen (J) de la **Figura 4**.



**Figura 4.** Recopilación de algunos tipos de cardiopatías congénitas comparadas con un corazón normal. 20,25,27,29,31-33,35-37

- No cianóticas:
  - **Estenosis aórtica.** La válvula aórtica no se abre completamente, por lo que el flujo de sangre desde el corazón disminuye (ver imagen (K) de la **Figura 4**).<sup>36</sup>
  - **Canal auriculoventricular (defecto de relieve endocárdico).** Se produce por una deficiencia en la formación de las paredes que separan las cuatro cámaras del corazón o una ausencia de las mismas.<sup>37</sup> Puede observarse en la imagen (I) de la **Figura 4**.
  - **Comunicación interauricular (CIA).** Se produce por un cierre incompleto del tabique interauricular durante el desarrollo.<sup>38</sup>
  - **Comunicación interventricular (CIV).** Se produce por un cierre incompleto del tabique interventricular durante el desarrollo. Frecuentemente, puede verse asociada a otras patologías, como la tetralogía de Fallot y el síndrome de Down.<sup>39</sup>
  - **Conducto arterial persistente (CAP).** Cierre defectuoso del conducto arterial. Este conducto permite la circulación de sangre alrededor de los pulmones y, normalmente, se cierra después del nacimiento.<sup>40</sup>
  - **Estenosis pulmonar.** La válvula pulmonar no se abre completamente, por lo que el flujo de sangre hacia los pulmones disminuye.<sup>41</sup>

Como se ha mencionado anteriormente, también cabe la posibilidad de que las CC se originen como parte de síndromes genéticos y cromosómicos.<sup>42</sup> Algunos ejemplos aparecen a continuación, destacándose la CC asociada a estos:

- **Síndrome de Eisenmenger.** Los ventrículos derecho e izquierdo están conectados mediante un agujero (CIV). Como consecuencia, la sangre oxigenada vuelve a los pulmones.<sup>35</sup> Puede observarse en la imagen (H) de la **Figura 4**.
- **Síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21).** El 35-50% de los pacientes con esta alteración genética presentan cardiopatías congénitas, sobretodo CIV, canal auriculoventricular, conducto arterioso permeable, comunicación interauricular y Tetralogía de Fallot. Las CC y las complicaciones cardíacas son causas comunes de mortalidad en pacientes con síndrome de Down.<sup>39,43,44</sup>
- **Síndrome de Turner.** Monosomía o pérdida de uno los cromosomas sexuales, que provoca que el 35% de las afectadas presenten una malformación cardiovascular. Frecuentemente, se trata de lesiones obstructivas del corazón izquierdo, como válvula aórtica bicúspide (50%), coartación aórtica (15-20%), estenosis de la válvula aórtica e hipoplasia de VI.<sup>43,44</sup>
- **Trisomía del cromosoma 13.** El 80% de las personas con un cromosoma 13 extra presenta también una CC, destacando los defectos septales auriculares y ventriculares, la tetralogía de Fallot y la displasia nodular valvular.<sup>43</sup>
- **Heterotaxia.** Es la ubicación anormal de los órganos. Cuando afecta al corazón, este sufre un fallo en el normal establecimiento de la asimetría izquierda-derecha durante el desarrollo embrionario, por lo que presenta un desorden en la lateralidad. Puede conllevar a múltiples y variadas anomalías cardíacas.<sup>45</sup>

- **Síndrome de DiGeorge.** Causado por una deleción en el cromosoma 22 que puede provocar varios síntomas, como anomalías cardíacas, funcionamiento deficiente del sistema inmunitario, hendidura del paladar, bajos niveles de calcio en la sangre, etc.<sup>46</sup> Dentro de las anomalías cardíacas, se encuentran la formación de un orificio entre las cavidades inferiores del corazón (CIV), que haya solo un gran vaso que lleve la sangre fuera del corazón (tronco arterial persistente) o que se genere una tetralogía de Fallot.

A lo largo de los distintos apartados de este trabajo, destacaremos este síndrome entre los demás mencionados ya que es el síndrome microdelecional más frecuente en humanos (prevalencia de 1 de cada 4000 nacimientos)<sup>13</sup> y el 75% de sus pacientes cursan con una CC. Además, la existencia de modelos murinos del síndrome de DiGeorge permiten estudiar la base genética-epigenética-ambiental de la enfermedad en un ambiente controlado.

### **1.3.1. Síndrome de DiGeorge**

El síndrome de DiGeorge, también conocido como velocardiofacial o 22q11DS (22q11 *deletion syndrome*), está causado por una microdeleción heterocigota mayoritariamente de 3 mega bases (Mb) en el brazo largo del cromosoma 22. Una deleción de 1,5 Mb causa el mismo fenotipo, e incluso las hay de menor número de bases.<sup>13,44</sup>

Causa diversos fenotipos con penetrancia variable, con un amplio espectro de manifestaciones físicas y mentales,<sup>47</sup> entre las que destacan anomalías o defectos mayoritariamente en la formación del 4º arco aórtico.<sup>12,13</sup> Otras características de individuos con este tipo de deleción pueden ser una penetrancia variable en anomalías craneofaciales, hendidura del paladar (con presencia o no de labio leporino), problemas de aprendizaje, de comportamiento y de salud mental, disfunción del timo (causante de una inmunodeficiencia) e hipoparatiroidismo (que provoca hipocalcemia e hiperfosfatemia), entre otros.<sup>46,47</sup>

Todos los genes de la región del cromosoma 22 humano delecionados en este síndrome (excepto uno) se encuentran, aunque en diferente orden, en el cromosoma 16 de ratón.<sup>13</sup> Esto facilita la generación de modelos de ratón que posean esta enfermedad humana, al inducir deleciones en la región correspondiente de su cromosoma 16.<sup>47</sup> A nivel experimental, el ratón da un modelo estable que permite valorar, en un entorno genético conocido, el efecto del ambiente sobre el desarrollo de la CC.

Distintos estudios proteómicos y metabolómicos han identificado la desregulación de múltiples proteínas mitocondriales en ratones 22q11DS, lo que podría ser indicador de un papel importante de las mitocondrias dentro del desarrollo de esta patología. La penetrancia de todos los síntomas de 22q11DS es incompleta, e incluso los gemelos monocigóticos con este síndrome presentan discordancia fenotípica. Por consiguiente, se plantea un posible papel de la heteroplasmia del ADNmt<sup>13</sup>, es decir, presencia de distintos tipos de ADNmt en la misma célula. Usando modelos de ratón 22q11DS, se han investigado las causas genéticas relacionadas con las deficiencias cardíacas en el síndrome de DiGeorge, por lo que el estudio de las mitocondrias de estos mismos modelos animales sería un nuevo enfoque muy interesante.<sup>13</sup>

## 2. Objetivos

Las CC se consideran enfermedades complejas, porque parecen originarse en base a la combinación de factores genéticos, ambientales y epigenéticos que se ven alterados en un momento concreto del desarrollo. Existe el gran problema de que la genética explica muy pocos casos y el resto no tiene una etiología clara. Actualmente, se están intentando identificar los factores ambientales más propensos a provocar efectos en el desarrollo cardiaco fetal durante el embarazo, pero todavía se sabe poco. Por esto, se plantea como objetivo la necesidad de profundizar en el conocimiento de los aspectos moleculares causantes de las distintas CC, sin dejar de lado el efecto del ambiente.

Es trascendental, además, aumentar los conocimientos en el papel que juegan las mitocondrias en las distintas cardiopatías congénitas y las bases moleculares de las mismas. De esta manera, se podrán establecer nuevos enfoques para la realización de estudios en los que la mitocondria sea el punto central de la investigación, elaborando distintas estrategias para la regulación de las alteraciones mitocondriales presentes en distintas cardiopatías congénitas. Así, en un futuro, se podrían generar herramientas de prevención y tratamiento de dichas patologías, lo que contribuiría a la mejora de la calidad de vida de los pacientes que padezcan una afección cardiaca congénita determinada, incluso pudiendo llegar a la reducción de su prevalencia en la sociedad.<sup>14</sup> Los avances en nuestra comprensión de la biología del desarrollo y las células madre del corazón podrían aplicarse a la medicina regenerativa cardíaca.<sup>7</sup>

## 3. Metodología bibliográfica

### 3.1. Búsqueda de literatura

Para la búsqueda de la literatura se ha utilizado principalmente el motor de búsqueda de Pubmed, que permite consultar la base de datos de MEDLINE (producida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos), revistas científicas y libros en línea. También se ha utilizado Google Scholar y el buscador general de Google para dar con otros artículos de diferentes bases de datos, como por ejemplo SciELO (Biblioteca Científica Electrónica en Línea) y MedlinePlus (que proporciona información en línea provista por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos).

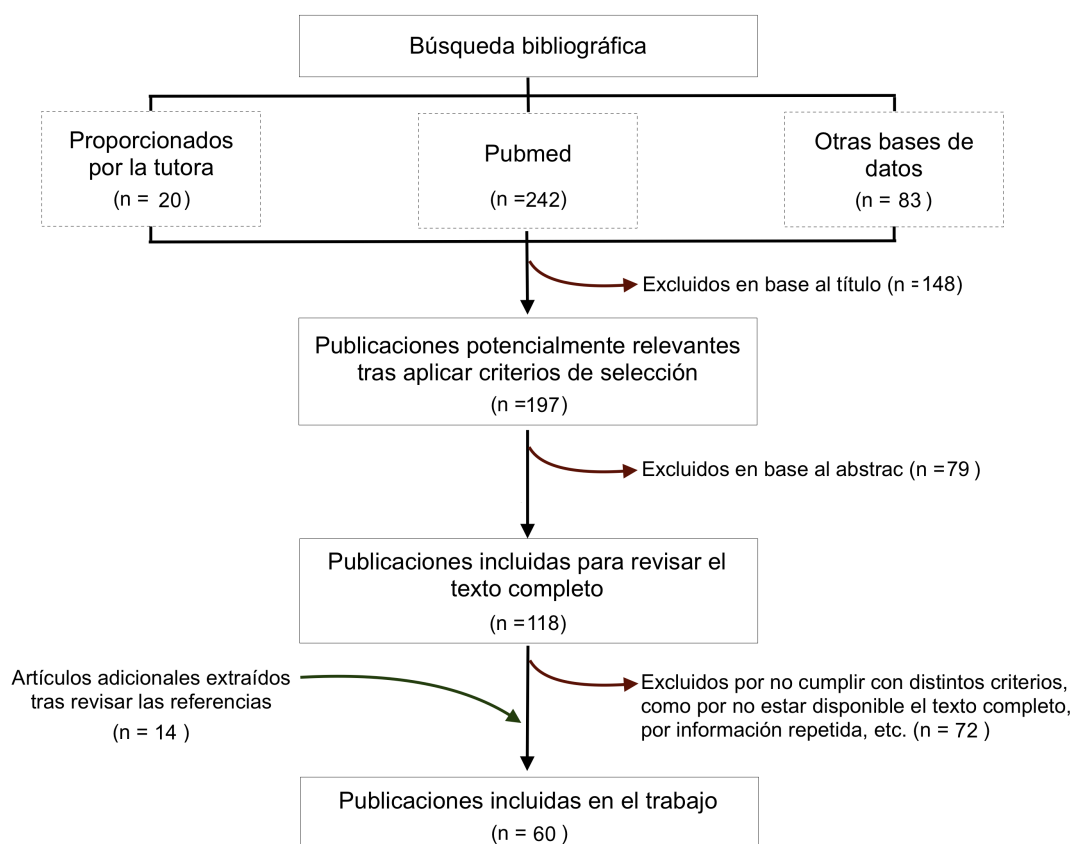
### 3.2. Selección de artículos

El primer paso es conocer el funcionamiento del corazón y cómo se desarrolla este. También se precisan conocimientos sobre las cardiopatías congénitas, los tipos y cuáles son las bases moleculares de dichas enfermedades. Para ello, inicialmente, se ha realizado una búsqueda general en Google utilizando las palabras clave 'cardiopatías congénitas', de la cual se han extraído 5 referencias. Además, dentro de los artículos proporcionados, se han seleccionado aquellos cuyo título encajaba con la temática trabajada.

Después, se ha efectuado una búsqueda más exhaustiva sobre la relación de las cardiopatías congénitas y las mitocondrias, buscando las palabras clave *'congenital heart disease mitochondria'* en la base de datos de Pubmed. Concretamente, se han obtenido 109 resultados, por lo que se han aplicados distintos filtros, como limitar la fecha desde el año 2010 hasta la actualidad, marcar la opción de *'Free full text'* para obtener artículos utilizables, y acotar la especie a Humanos. Con estos filtros, los resultados obtenidos han sido 22, de los cuales se han seleccionado 5 por su título.

Se ha realizado este mismo procedimiento de búsqueda con otras palabras clave, como *'embryonic heart development'*, *'DiGeorge syndrome'*, *'22q11'*, *'mitochondria in heart'*, *'congenital heart disease common'*, *'Mitochondria cardiac development'*, *'Ebstein's anomaly'*, *'Tricuspid Atresia'*, *'Pulmonary Atresia'*, etc. En todas ellas, se han filtrado los resultados con un criterio similar al mencionado anteriormente, es decir, que la especie fuera humana, que estuviera disponible el texto completo de forma gratuita y, además, que la fecha de publicación estuviera dentro de los 10 años anteriores. De todos los artículos resultantes de estas búsquedas, se han seleccionado aquellos cuyo título estuviera más relacionado con el tema principal del trabajo o aquellos que llamaran la atención particularmente.

También se ha realizado una búsqueda específica en otras bases de datos, como las mencionadas anteriormente. Posteriormente, se ha hecho una lectura superficial de los *abstracts* o resúmenes de las publicaciones potencialmente relevantes para determinar su importancia, descartando así aquellas que no eran de especial interés. Puede observarse el diagrama de flujo del proceso de selección bibliográfica en la **Figura 5**.



**Figura 5.** Esquema o diagrama de flujo que representa el proceso de selección de artículos incluidos en el trabajo bibliográfico. Se detalla el número de artículos incluidos o excluidos en cada fase.

### 3.3. Extracción de datos

Para la extracción de datos se ha realizado una lectura completa y crítica de los artículos seleccionados previamente, incluyendo la información relevante en el trabajo. Además, se ha contrastado la información relacionada en distintos artículos y suprimido aquellos datos repetidos. Se han excluido del trabajo los artículos o publicaciones que no cumplieran con los criterios necesarios, como por ejemplo no estar disponible el texto completo, información desfasada o repetida, año de publicación demasiado antiguo, estudios realizados sobre animales no mamíferos, etc.

A partir de la información encontrada, se ha aumentado el rango de búsqueda en temas concretos relacionados con los artículos leídos en cuestión. Un ejemplo de esto es la búsqueda de relaciones entre los genes encontrados con las diferentes cardiopatías congénitas. Dentro de las referencias bibliográficas de las publicaciones incluidas para revisar su texto completo, se han hallado otros *papers* interesantes con información relevante. Por lo tanto, para ampliar la información obtenida anteriormente, también ha sido incluida información más completa encontrada en dichas referencias.

Finalmente, en el apartado '6. Bibliografía', se han recogido y citado pertinentemente las referencias bibliográficas de la información y los datos expuestos en el trabajo.

## 4. Etiología de las cardiopatías congénitas

### 4.1. Bases genéticas

Existen una serie de alteraciones genéticas que se han descrito como base de algunos tipos de CC, aunque queden muchas sin dilucidar. Estas alteraciones son la presencia de aneuploidías, variación del número de copias de uno o varios genes (deleciones o duplicaciones), las mutaciones puntuales heredadas y las producidas *de novo*.

#### 4.1.1. Aneuploidías

Las aneuploidías son los cambios en el número cromosómico y fueron las primeras causas genéticas identificadas de CC. El aumento o la disminución en la dotación cromosómica normal (23 pares), provoca una desregulación de un gran número de genes, lo que produce efectos en el desarrollo que, a menudo, son pleiotrópicos y graves. En una aneuploidía el gran número de genes que presentan una alteración de la dosis hace que sea más difícil identificar los mecanismos genéticos y del desarrollo subyacentes.<sup>2</sup>

Se ha observado que el 35-50% de los nacidos vivos con trisomía del cromosoma 21 presentan algún tipo de CC, al igual que el 60-80% de los neonatos con trisomía 13 y trisomía 18 y el 33% con monosomía del cromosoma X. Los tipos de CC asociadas a aneuploidías específicas engloban una amplia gama de fenotipos, aunque hay lesiones que están más prominentemente asociadas con anomalías cromosómicas específicas, como los defectos del tabique auriculoventricular en el síndrome de Down.

El **síndrome de Down** es la aneuploidía más común asociada a CC.<sup>44</sup> Se han realizado estudios que sugieren que los genes DSCAM y COL6A contribuyen a la CC asociada al



síndrome de Down. Curiosamente, la sobreexpresión de estos genes en ratones conduce a la formación de anomalías cardíacas, mientras que la sobreexpresión de cualquiera de los 2 por separado no afecta al desarrollo cardíaco.<sup>2,39,44</sup>

---

#### 4.1.2. Variación del número de copias

---

Las deleciones o duplicaciones de genes varían su tamaño (desde 1 kb a varias Mb) conduciendo a una dosis alterada de estos genes. Las pruebas clínicas y basadas en trabajos de investigación sugieren que las variaciones en el número de copias (VNC) contribuyen al 10-15% de las CC, algunos ejemplos de las cuales son anomalías conotruncuales, defectos del canal atrioventricular y defectos del septum atrial y ventricular. Este tipo de mutaciones pueden ocurrir *de novo* o ser heredadas.<sup>2,48</sup>

La mayoría de las VNC están flanqueadas por secuencias repetidas que conducen a una recombinación homóloga no alélica y deleciones recurrentes *de novo* o duplicaciones del mismo intervalo. Sin embargo, algunos pacientes tienen VNC más pequeñas o más grandes asociadas con fenotipos menos o más severos, respectivamente. Puesto que cada VNC incluye múltiples genes, no siempre puede esclarecerse si el fenotipo general está causado por los efectos de múltiples genes o si hay ciertos genes individuales dentro del intervalo que tienen efectos pleiotrópicos.<sup>44</sup>

Existen diversas VNC que subyacen a distintas CC y que suelen tener una penetrancia incompleta asociada. En general, las deleciones son más perjudiciales que las duplicaciones debido a que muchos genes no toleran la haploinsuficiencia. Algunos ejemplos de síndromes causados por VNC y relacionados con CC son las deleciones 22q11 (síndrome de DiGeorge), 7q11.23 (Síndrome de Williams) y 11q24-25 (síndrome de Jacobsen), entre otras. Por otro lado, se han analizado algunas CC como la tetralogía de Fallot y el corazón izquierdo hipoplásico, dando como resultado una representación superior de las VNC, comparado con los controles.<sup>2,44</sup>

El **Síndrome de Williams** o deleción 7q11.23 se da en 1 de cada 7500-20000 nacimientos. Suele surgir *de novo*, pero también se han visto casos de herencia autosómica dominante. Esta deleción de genes contiguos tiene una amplia variabilidad fenotípica, ya que puede provocar defectos cardiovasculares (como estenosis vasculares), características dismórficas, problemas de crecimiento y anomalías esqueléticas, del tejido conectivo y endocrinas (hipercalcemia infantil, hipercalciuria, hipotiroidismo y pubertad temprana). La CC más frecuente asociada a este síndrome es la estenosis aórtica supravalvular. Una deleción recurrente de 1.5 a 1.8 Mb de la región crítica del síndrome de Williams abarca el gen que codifica elastina (ELN). La elastina es una proteína que aporta elasticidad, resistencia y fuerza al tejido conjuntivo, por lo que su déficit explica las anomalías cardiovasculares y del tejido conectivo.<sup>44</sup>

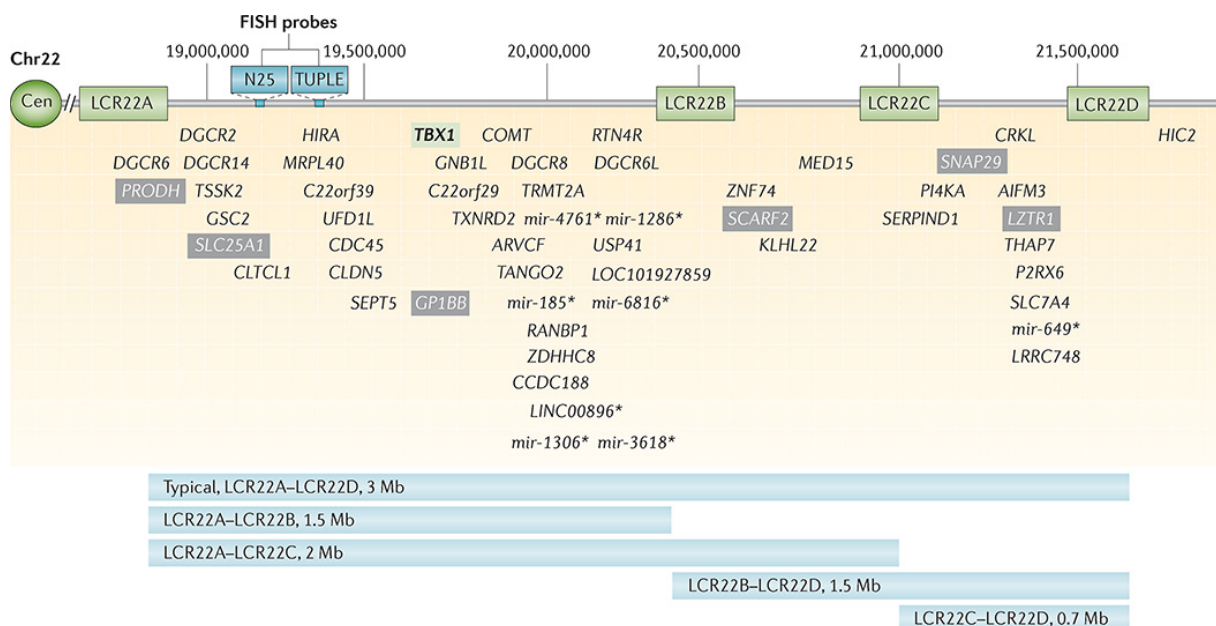
Por otro lado, en casos de síndrome de duplicación 7q11.23, casi la mitad de los pacientes presentan dilatación de la aorta ascendente.<sup>44</sup>

El **Síndrome de Jacobsen** o deleción 11q24-25 (trastorno de deleción terminal 11q) tiene una prevalencia de 1 en 50000-100000 nacidos vivos y está causado por una deleción génica contigua de 7 a 16 Mb desde la subbanda 11q23 al telómero. Las manifestaciones clínicas

son muy variadas e incluyen, entre otros, retraso en el crecimiento, CC, disfunción cognitiva, trombocitopenia, disfunción plaquetaria, deficiencia inmunológica, etc. Más de la mitad de las personas afectadas tienen alguna CC, como un defecto septal ventricular, defectos del tracto de salida del VI con diversos grados de hipoplasia u obstrucción de la válvula mitral, el VI, la válvula aórtica o la aorta. Se ha identificado a *ETS1* como gen causal de las CC en este síndrome. Estudios con ratones *knockout* homocigotos para *ETS1* mostraron que algunas cepas (con *background* genético diferente) no tenían defectos cardíacos, por lo que se determinó la existencia de un modificador genético que influía en la expresión de este gen.<sup>44,49</sup>

El **Síndrome de DiGeorge** o **22q11.2DS** se utiliza habitualmente como modelo de estudio de CC debido a que existen buenos modelos animales que permiten estudiar la etiología de las alteraciones cardíacas asociadas sobre una base genética conocida, pudiendo valorar así el efecto ambiente y epigenético. Por este motivo es interesante profundizar un poco en lo que se conoce hoy día de su etiología.

Dentro de la región delecionada comúnmente en este síndrome, hay 4 LCR (*low copy repeats*) que favorecen procesos de recombinación homóloga no alélica durante la meiosis y son responsables de la inestabilidad genómica de la región. Por ello, se encuentran siempre flanqueando los extremos de la deleción (LCR22A, LCR22B, LCR22C y LCR22D)<sup>50</sup> y determinarán el tamaño de distintos tipos de deleciones que pueden causar el síndrome, ilustrados en la **Figura 6**. Se trata de regiones de ADN repetitivo que, al generar problemas de recombinación meiótica, son responsables de las variaciones en la dosis génica causantes del Síndrome de DiGeorge.



**Figura 6.** Representación esquemática de la región de 3 Mb 22q11.2 que se elimina comúnmente en el síndrome de DiGeorge. Los genes codificadores se indican con respecto a su posición relativa a lo largo del cromosoma 22, destacándose *TBX1*, el gen estudiado más ampliamente dentro de la región 22q11.2. Los genes humanos causantes de enfermedades conocidas que se asignan a la región se indican en cuadros grises. Además, se muestran los tipos de deleciones 22q11.2 más comunes, con la eliminación típica de 3 Mb flanqueada por LCR22A y LCR22D y las eliminaciones anidadas, con sus respectivos tamaños de eliminación.<sup>50</sup>



Los defectos cardiovasculares más comunes debidos a la deleción mayoritaria (3Mb) incluyen la tetralogía de Fallot (20%), tronco arterioso (6%), defecto septal ventricular (14%), interrupción tipo B del arco aórtico y otras anomalías del arco aórtico (13%). La mayoría de las deleciones 22q11.2 son de *novo*, pero se heredan de un padre de forma autosómica dominante del 6% al 28% de los casos.<sup>44</sup>

En un estudio con ratones portadores de esta deleción (denominados Df1), se determinó que los defectos en la formación del patrón del arco aórtico estaban asociados a un deterioro de la diferenciación del músculo liso vascular en las arterias del 4º arco faríngeo durante la embriogénesis temprana.<sup>12</sup> Normalmente, en los embriones Df1/+ (heterocigotos para la deleción) se produce una diferenciación de las células del endotelio y se forma el tubo capilar correctamente, pero después, se observa un daño en el crecimiento del 4º arco aórtico, el cual o no se desarrolla o se reduce a la mínima expresión. Como consecuencia se pueden desarrollar CC como interrupciones del arco aórtico de tipo B (IAA-B) o arterias subclavias retroesofágicas (reRSA), todas ellas estructuras que de forma habitual deben formarse a partir del 4º arco aórtico. Sin embargo, se ha detectado que algunos embriones con alteraciones del 4º arco aórtico en etapas tempranas del desarrollo (E10.5) son capaces de superar esta alteración del crecimiento y generar estructuras vascular normales a término, reduciendo así la penetrancia de los defectos cardiovasculares de un 100% de afectos a E10.5 a un 30% a término.<sup>12</sup> Por lo tanto, no podemos obviar la interferencia de otros factores como la epigenética y el ambiente, de los que hablaremos más adelante.

Un gen crítico en el desarrollo de esta CC se sitúa en la parte central de la deleción: TBX1. Este gen codifica para un factor de transcripción involucrado en la regulación del desarrollo cardíaco y es miembro de una familia de genes altamente conservados que comparten un dominio de unión a DNA (T-box). Ratones *knockdown* en Tbx1 tendrán una menor expresión del mismo, es decir, se producirá una haploinsuficiencia que interferirá en la expresión de otros genes de expresión temprana implicados en la morfogénesis cardíaca, provocando la CC.<sup>48</sup>

Otro gen de interés es DGCR8, que codifica la subunidad del complejo microprocesador DGCR8, una proteína de unión a ARN bicatenaria que media en la biogénesis de miRNAs. Esto implica que existe un mecanismo relacionado con miRNA en el 22q11.2DS. Se ha visto que en modelos de ratones, la heterocigosidad de Dgcr8 produce déficits neuronales característicos de 22q11.2DS, mientras que la inactivación de ambos alelos en las células de la cresta neural produce defectos cardíacos.<sup>50</sup>

Por otro lado, la duplicación de la misma región de la VNC 22q11.2 causa un trastorno extremadamente variable con un fenotipo más leve y, con poca frecuencia, defectos congénitos, incluidos defectos cardíacos.<sup>44</sup>

---

#### 4.1.3. Mutaciones puntuales heredadas

---

Muchos de los genes implicados por primera vez en CC hereditarias son miembros de un grupo central de factores de transcripción cardíaca, que incluye el NKX2.5, la familia de proteínas de dedos de zinc GATA, factores T-box (como TBX5 y TBX1) y factores MEF2.<sup>2</sup> Estos genes se expresan de manera temprana en el desarrollo embrionario del corazón, determinando el destino cardiogénico de los precursores del campo cardíaco,<sup>5,48</sup> por lo que su papel es crucial para activar otros genes:

- NKX2.5 (*NK2 homeobox 5*) es un regulador transcripcional que interactúa con GATA4 para especificar el mesodermo cardíaco. Las mutaciones en NKX2.5 fueron de las primeras mutaciones puntuales heredadas que claramente demostraron causar CC humana. Sin embargo, existe una heterogeneidad fenotípica asociada a este tipo de mutaciones, ya que abarca un amplio rango de CC, como defectos del tabique auricular, heterotaxia y Tetralogía de Fallot.<sup>2</sup>
- GATA4 (*GATA Binding Protein 4*) es un factor de transcripción esencial para la cardiogénesis que se asocia directamente con NKX2.5. Mutaciones en este gen han sido identificadas en familias con defectos septales cardíacos.<sup>2</sup>
- TBX5 (*T-Box Transcription Factor 5*) es una proteína con T-box que se expresa principalmente en los brotes de las extremidades anteriores en desarrollo y en el corazón. Su función es regular el destino celular y los procesos cruciales del desarrollo. Sus mutaciones se han visto implicadas en familias con el síndrome de Holt-Oram, caracterizado por malformaciones de las extremidades superiores y anomalías cardíacas (defectos de septación y conducción). Además, experimentos con ratones heterocigotos nulos para *Tbx5* mostraron la presencia de defectos septales, corazones deformados y otras malformaciones cardíacas complejas.<sup>2</sup>
- MEF2 (*Myocyte Enhancer Factor 2*) es un factor potenciador específico de miocito 2. Concretamente, se ha descrito que ciertas mutaciones de *Mef2A* en humanos causan algunas patologías autosómicas dominantes relacionadas con el infarto de miocardio y con la cardiopatía isquémica, muy posiblemente relacionadas con fallos estructurales cardíacos producidos durante su desarrollo.
- **Genes de los cilios.** Los cilios son orgánulos similares a pelos que se encuentran en la superficie de la mayoría de los tipos de células de vertebrados y cumplen una multitud de funciones, incluidas la señalización, la propulsión de líquido extracelular y el control del ciclo celular.<sup>2</sup> Hay cilios móviles (que proporcionan propulsión) e inmóviles (enriquecidos con receptores). Ambos establecen la identidad izquierda-derecha en el embrión en desarrollo y también están implicados en una amplia gama de enfermedades humanas.<sup>51</sup> Son ejemplos de genes de los cilios *CCDC39* (*Coiled-Coil Domain Containing 39*) o *DNAAF1* (*Dynein Axonemal Assembly Factor*).

En pacientes con CC graves se han identificado mutaciones que afectan a la estructura y función de los cilios. Estos defectos se relacionan con fenotipos pleiotrópicos, es decir, que la misma mutación es responsable de efectos distintos y no relacionados, como defectos renales, neurológicos, sensoriales y de lateralidad, que se conocen como ciliopatías.<sup>2</sup>

Se llevaron a cabo experimentos con ratones mutados portadores de una CC y se estudiaron los genes fetales relacionados, identificando 61 genes correspondientes a una CC recesiva heredada. De estos 61, 34 eran genes relacionados con cilios, algunos de los cuales ya se habían identificado previamente asociados a CC humanas. Además, estos genes relacionados con los cilios contribuyeron tanto a las CC no asociadas a defectos de lateralización como a las asociadas a heterotaxia.<sup>2</sup>

En el desarrollo del corazón, el papel de los cilios es establecer la asimetría izquierda-derecha y determinar la dirección de la formación del bucle del tubo cardíaco. Detectan señales que transducen de manera dependiente de policistina a una señal de calcio en el interior celular, que desencadena la expresión asimétrica de genes en el mesodermo de la

placa lateral. Por lo tanto, se ocasiona un bucle asimétrico del corazón (hacia la derecha). Las mutaciones que afecten a la motilidad ciliar, a la maquinaria de detección y a la ciliogénesis darán como resultado defectos asociados a heterotaxia (por ejemplo, que el bucle se origine hacia el lado izquierdo) y CC. Además, se especula que los cilios del corazón poseen una función en la morfogénesis cardíaca que va más allá del establecimiento de esta asimetría, por lo que sus anomalías pueden subyacer a un rango más amplio de CC humanas de lo que se sospecha.<sup>2</sup>

Hay un aumento de todos los tipos de CC en las poblaciones consanguíneas, sin embargo, se observan con mayor frecuencia defectos asociados a heterotaxia y malformaciones cardíacas complejas en estas poblaciones. Las genealogías de familias consanguíneas con defectos asociados a heterotaxia identificaron mutaciones hereditarias recesivas en genes que incluyen SHROOM3 (proteína del citoesqueleto), WDR16 (proteína repetida WD40 asociada a cilios), MMP21 (metaloproteinasa de matriz 21), y NPHP4 (nefronopisis 4).<sup>2</sup> Sin embargo, de momento, no existen muchos estudios que relacionen el mecanismo molecular de estos genes con el desarrollo cardíaco humano.

---

#### 4.1.4. Mutaciones *de novo*

---

La mayoría de las CC son esporádicas, ya que solo el 2.2% de los pacientes tienen familiares de primer grado afectados. Se da una mayor proporción de estas mutaciones durante la espermatogénesis comparado con la ovogénesis, ya que en esta primera se producen un mayor número de divisiones de células germinales.<sup>2</sup>

Como se ha mencionado, es posible encontrar mutaciones *de novo* asociadas o no a diversos síndromes. Los genes más asociados con CC codifican principalmente factores de transcripción, moléculas de señalización o proteínas estructurales importantes en el desarrollo, estructura y función cardíacas.

Las mutaciones *de novo* ocurren en todo el genoma, pero no se distribuyen completamente al azar. Los factores que influyen en la tasa de mutación del ADN incluyen una alta densidad de CpG (regiones del ADN con una elevada cantidad de citosinas y guaninas enlazadas por fosfatos), duplicaciones segmentarias (es decir, segmentos de ADN con secuencias casi idénticas), edad paterna y mutaciones que confieren ventajas durante la espermatogénesis.<sup>2</sup>

Como veremos más adelante, las mutaciones *de novo* en diversos genes pueden alterar funciones epigenéticas como la regulación de la cromatina e influyen en el desarrollo de CC.

## 4.2. Papel de las mitocondrias en el desarrollo de las cardiopatías congénitas

Las mitocondrias son los “motores” que generan energía en las células, por lo que su actividad puede afectar al funcionamiento celular y, por consiguiente, al desarrollo de este tipo de anomalías. Una deficiencia o anomalía mitocondrial puede provocar disfunciones en la cadena de transporte de electrones, en el proceso de síntesis de ATP, en la beta oxidación de ácidos grasos, etc. Condiciones como mutaciones o daño oxidativo pueden conducir a la activación de procesos de control de calidad mitocondrial y de muerte celular (mitofagia). Sin embargo,

si estos procesos no se producen correctamente, las mitocondrias disfuncionales pueden proliferar en los cardiomiocitos generando afectaciones cardiacas.<sup>14</sup>

La familia de correguladores transcripcionales PGC-1, coactivador transcripcional del receptor activado por el proliferador de peroxisomas  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 1, que incluye principalmente a PGC-1 $\alpha$  y PGC-1 $\beta$ , interviene en la biogénesis mitocondrial. La señalización de PGC-1 es suficiente y necesaria para la biogénesis mitocondrial cardíaca al nacer, de manera que la eliminación en la línea germinal de PGC-1 $\alpha$  y PGC-1 $\beta$  evoca insuficiencia cardíaca letal perinatal (causada por una falta completa de biogénesis mitocondrial cardíaca). Además, esta señalización tiene un papel importante en la maduración mitocondrial postnatal durante el crecimiento del corazón. Las interacciones entre PGC-1 y la fosfatidato fosfatasa lipina 1 modulan la actividad de PGC-1. La lipina 1 tiene una función nuclear por la cual interactúa físicamente con PGC-1 $\alpha$  y PPAR $\alpha$  para activar la expresión génica de la beta oxidación de ácidos grasos. En el corazón, la expresión de lipina 1 se activa por ERR / PGC-1 $\alpha$  formando un circuito de alimentación para modular el metabolismo cardíaco.<sup>18</sup>

---

#### 4.2.1. Deterioro del ADNmt en cardiopatías congénitas

---

Los pacientes con tetralogía de Fallot, atresia pulmonar, tronco arterioso, síndrome del corazón izquierdo hipoplásico y otros defectos cardíacos congénitos, con frecuencia sufren las consecuencias crónicas de un volumen y/o presión sobrecargada del VD. Los mecanismos adaptativos del VD para compensar la sobrecarga hemodinámica pueden conducir a la hipertrofia y finalmente al fracaso. En estudios clínicos se ha visto que, a pesar de la eliminación de la sobrecarga hemodinámica mediante cirugía, la función del VD y el pronóstico de estos pacientes no necesariamente se normaliza siempre. Se ha sugerido que la disfunción mitocondrial juega un papel crítico en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca resultado de la CC.<sup>24</sup>

Para dilucidar esta cuestión, se determinó la relación de la función del VD y las alteraciones en la biogénesis mitocondrial en niños con CC sometidos a reparación quirúrgica o trasplante. El análisis del tejido del VD de estos pacientes permitió evaluar la masa mitocondrial, las actividades enzimáticas, la expresión génica, el contenido de ADNmt y la replicación de este en un amplio espectro de patologías cardíacas. En este estudio, se observó que la actividad de la citrato sintasa y la succinato deshidrogenasa (importantes en el ciclo de Krebs) disminuyó en los casos de fallo del VD (pacientes con síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, CC), mientras que se conservaron en el grupo con hipertrofia del VD. En ambos grupos se observó una disminución de la expresión de ADNmt, sin embargo, la expresión del ARNm codificado por ADNmt disminuyó en el grupo con fallo del VD y no en el otro. Se examinó la expresión y la actividad de la vía PGC-1, principal regulador de muchos genes involucrados en la biogénesis mitocondrial. Tanto el ARNm de PGC-1 $\alpha$  como el de PGC-1 $\beta$  aumentaron en la etapa de hipertrofia y volvieron a los niveles normales en la etapa de fallo del VD. Estos hallazgos sugieren que el agotamiento del ADNmt en la hipertrofia del VD no se debe a la baja regulación de los niveles de PGC-1, en cambio, la mayor expresión de PGC-1 probablemente contribuye a los aumentos compensatorios en la transcripción del ADNmt.<sup>24</sup>

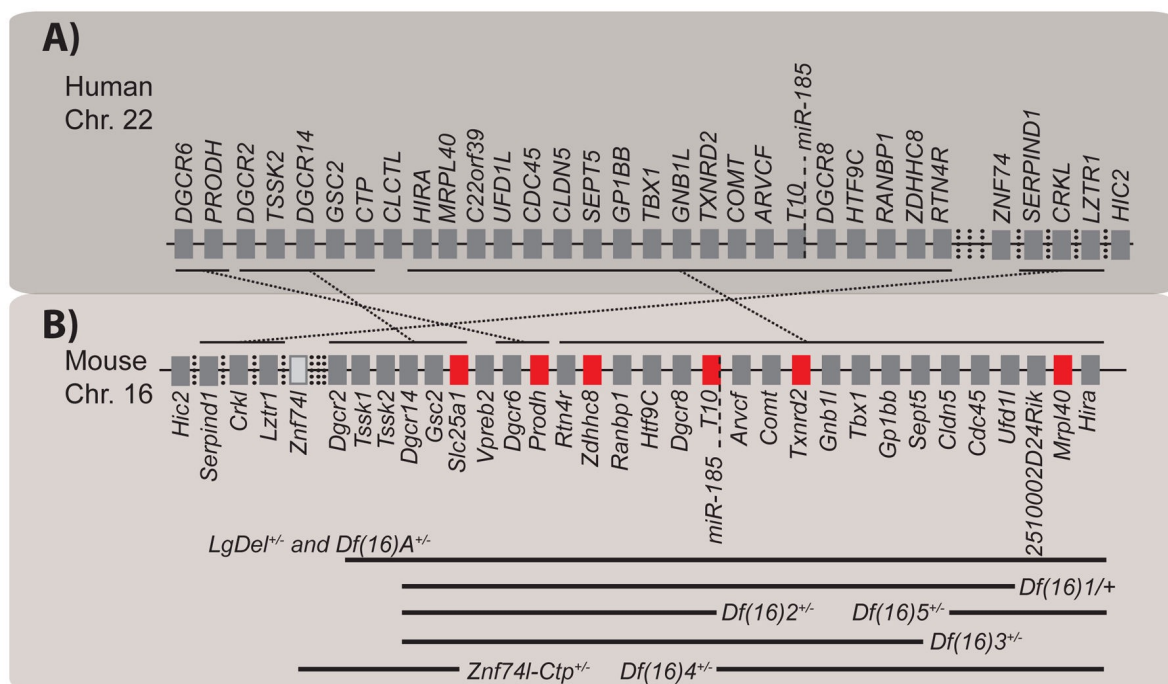
El agotamiento de ADNmt también fue paralelo a los cambios patológicos de la ultraestructura mitocondrial. En las muestras de tejido con bajo contenido de ADNmt, las mitocondrias

estaban hinchadas; la densidad de las crestas se redujo, desorganizó y orientó en direcciones oblongas y oblicuas variables en la matriz.<sup>24</sup>

Se concluyó que a medida que se desarrolla la sobrecarga de presión del VD, existe un agotamiento progresivo de ADNmt que conduce al fallo del mantenimiento de la expresión génica codificada por ADNmt. Estos datos sugieren que los pacientes con menor contenido de ADNmt tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia después de una CC. Por lo tanto, la intervención a nivel mitocondrial puede provocar una mejoría en los resultados de estos pacientes.<sup>24</sup>

#### 4.2.2. Síndrome de DiGeorge: genes mitocondriales

Dentro de la región genómica asociada a la deleción 22q11.2 del síndrome de DiGeorge, hay varios genes implicados en funciones mitocondriales y otros que codifican proteínas importantes para el buen funcionamiento de las mitocondrias, como Gnb1, Rtn4r, y Ufd1l, por lo que se ha situado la mitocondria en el punto de mira en el estudio de la fisiopatología del 22q11DS. En la **Figura 7**, se pueden identificar los equivalentes de estos genes de ratón en humanos.



**Figura 7.** Comparación de genes entre el cromosoma 22 humano y el cromosoma 16 de ratón.<sup>13</sup>  
 (A) Aparecen los genes hemigotos delecionados en el cromosoma 22 de un paciente humano con Síndrome de DiGeorge.  
 (B) Se representa el cromosoma 16 de un modelo de ratón 22q11DS, destacando en color rojo genes importantes para la función mitocondrial. Las deleciones hemigotas que abarcan diferentes subregiones en modelos de ratón se indican mediante líneas negras continuas en la parte inferior.

Los ratones 22q11DS tienen desreguladas múltiples proteínas mitocondriales. Además, se ha demostrado que la deleción de algunos de estos genes conduce a una función neuronal y sináptica anormal.<sup>13</sup> Por consiguiente, es posible que también se produzca una función cardíaca alterada o alteraciones de diversas estructuras cardíacas debido al déficit de

expresión de estos genes relacionados con las mitocondrias. Puede observarse, de forma esquemática, la función de alguno de estos genes dentro de la mitocondria en la **Figura B** del **Anexo**. Los genes mitocondriales principales deletados son:

- **Prodh**: Gen que codifica para la prolina deshidrogenasa mitocondrial, también conocida como prolina oxidasa. Esta enzima participa en la conversión catabólica de prolina en carboxilato de pirrolina-5 (P5C). Este intermediario P5C puede volver a convertirse en prolina gracias a la acción de la reductasa P5C o, por otro lado, puede convertirse en glutamato por acción de la deshidrogenasa P5C.<sup>13</sup>

En algunos estudios se ha demostrado que la expresión de prolina deshidrogenasa se ve reducida en corazones humanos con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la sobreexpresión de esta proteína puede provocar un aumento de la transcripción de genes relacionados con el metabolismo. Se considera un factor de gran importancia para mantener una función mitocondrial normal y unos niveles adecuados de producción de ATP en los cardiomiocitos en un entorno hipóxico. Además, es crucial en la homeostasis redox tanto en condiciones normóxicas como hipóxicas.<sup>52</sup>

- **Slc25a1**: Gen que codifica para la proteína de transporte de tricarboxilato mitocondrial (*Solute Carrier Family 25 Member 1*). La proteína resultante de su transcripción regula el movimiento de citrato a través de las membranas internas de la mitocondria, catalizando el flujo de salida de citrato / isocitrato de la matriz mitocondrial a cambio de malato citosólico. El citrato exportado se transforma en acetil-Coenzima A, necesario para la síntesis de ácidos grasos. Además, la mitocondria también aporta la energía en forma de ATP para llevar a cabo dicha síntesis. Pacientes con mutaciones en este gen, presentan intermedios del ciclo de Krebs alterados y manifestaciones como retraso en el desarrollo, hipotonía (disminución del tono muscular) y convulsiones.<sup>13,53</sup>
- **Zdhhc8**: Gen mitocondrial putativo que codifica para una palmitoil transferasa involucradas en la S-palmitoilación, es decir, la adición de grupos palmitoil a determinadas proteínas.<sup>13</sup> La función de Zdhhc8 (*Zinc Finger DHHC-Type Palmitoyltransferase 8*) en el desarrollo cardiovascular es desconocida, pero podría estar asociado con la patogénesis de la conexión venosa pulmonar anómala total (TAPVC), un defecto cardíaco congénito raro.<sup>54</sup> Cuando este gen se sobreexpresa, influye en la apoptosis regulada de las mitocondrias e interactúa con otras proteínas mitocondriales.<sup>55</sup>
- **T10**: Codifica una proteína que participa en la oxidación de ácidos grasos.<sup>13,53</sup> Este gen es el ortólogo en ratón del gen humano TANGO2 (*Transport And Golgi Organization 2*), de la familia de los transportadores y organizadores del aparato de Golgi. Las mutaciones en TANGO2 pueden producir trastornos de múltiples órganos, identificados con una oxidación mitocondrial de ácidos grasos defectuosa. Sin embargo, los mecanismos moleculares exactos de estos genes (TANGO2 y T10) son desconocidos.<sup>13</sup>
- **Txnrd2**: Gen que codifica para una proteína de la familia de la piridina nucleótido-disulfuro oxidorreductasa, concretamente, una forma mitocondrial importante para eliminar especies reactivas de oxígeno en las mitocondrias (tioredoxina reductasa 2).<sup>13,53</sup> Mantiene la tioredoxina en estado reducido, necesaria para eliminar los radicales libres generados en exceso por parte de la cadena de transporte de electrones mitocondrial. Por lo tanto, esta

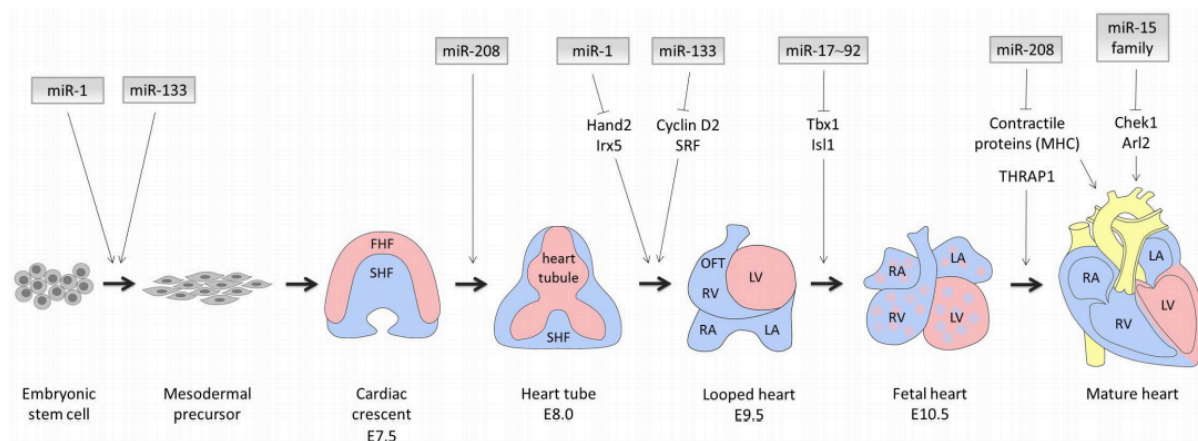
enzima juega un papel clave en la señalización redox. Este gen está implicado en algunas enfermedades del corazón, como malformaciones, lesión por isquemia del VI o cardiomiopatías genéticas, pero también en procesos de envejecimiento.<sup>13</sup>

- **Otros genes 22q11DS:** Además de los genes que codifican las proteínas mitocondriales, otros genes en la región 22q11 podrían afectar indirectamente la función mitocondrial. Por ejemplo, Dgcr8, que participa en el procesamiento de miARN, puede afectar el tampón de calcio mitocondrial, porque la sobreexpresión de miR-25 reduce la actividad del uniportador de calcio mitocondrial. El agotamiento de Dgcr8 dependiente de miR-25 y miR-185 también afecta a SERCA2, que depende del ATP mitocondrial para su función.<sup>13</sup>

### 4.3. Factores epigenéticos

#### 4.3.1. miARN

La epigenética podría ser el nexo de unión entre los cambios ambientales y las modificaciones de la expresión génica que resultan de dichos cambios. Los miARN, secuencias cortas de ARN no codificante, tienen un papel importante en el desarrollo del corazón, ya que actúan como reguladores negativos de la traducción de proteínas al afectar la estabilidad del ARN mensajero (ARNm). En el sistema cardiovascular, los miARN controlan las funciones de varias células, como los cardiomiocitos, las células endoteliales, las células del músculo liso y los fibroblastos. Pueden observarse representados en la **Figura 8** los principales miARN que intervienen durante varios estados del proceso de cardiogénesis. Se destaca el papel de miR-1, que promueve la diferenciación celular, mientras que miR-133 la inhibe. La delección de miR-1 se ha visto relacionada con el defecto septal ventricular. Por otro lado, algunos miembros de la familia de miR-208 controlan la expresión de los genes de la miosina, fundamental para la contracción del corazón; mientras que la familia de miR-15 controla el nivel de ATP en los cardiomiocitos regulando un componente del intercambiador ADP / ATP en las mitocondrias.<sup>56</sup>



**Figura 8.** Esquema de la morfogénesis cardíaca del ratón y el papel de los miARN en este proceso. Los colores representan el campo cardíaco que origina cada región.<sup>56</sup>

Podemos ver que los miARN participan en muchos procesos durante el desarrollo del corazón, por lo tanto, su alteración puede conducir al inicio de una CC. Los estudios de miARN



representan un campo de investigación prometedor, e identificar y comprender su papel es un paso importante en el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas y de diagnóstico.<sup>56</sup>

Existen evidencias de asociaciones genéticas entre distintas variantes de un solo nucleótido de miARN y la aparición de la Tetralogía de Fallot, en particular, miR-17 y miR-196. Sin embargo, todavía no se conocen sus implicaciones funcionales. Por otro lado, miR-137 y miR-145 están regulados negativamente en el VD de pacientes con síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, mientras que miR-204 está sobrerregulado. Los polimorfismos en diferentes miARN, como miR-196, miR-27, miR-499, se han asociado particularmente a defectos septales. Además, la eliminación dirigida en ratones de la familia miR17-92 resulta en la mortalidad neonatal por hipoplasia pulmonar y defecto del tabique ventricular. Como podemos observar, un subconjunto distinto de miARN está involucrado en cada CC, apoyando un papel altamente específico de distintos miARN durante el desarrollo cardíaco.<sup>57</sup>

---

#### 4.3.2. Regulación de la cromatina

---

Los genes reguladores de la cromatina orquestan la expresión dinámica de genes durante el desarrollo mediante la adición o eliminación de marcas químicas en la cromatina o catalizando cambios en la estructura de la misma. El estado biológico de la cromatina está controlado por modificadores de cromatina dependientes de ATP, como por ejemplo el complejo Baf, y por modificadores de histonas. Ambos eventos se han relacionado con el desarrollo del corazón: Baf60c regula el desarrollo cardíaco temprano a través de la cooperación con el factor de transcripción GATA4; por otro lado, se ha demostrado que las desacetilasas y acetil transferasas de histonas tienen un papel importante en la diferenciación de la célula cardíaca. Aunque son relativamente raros, modificadores de la cromatina como la histona metil transferasa PRDM6, se han relacionado con CC aisladas con conducto arterioso permeable no sindrómico.<sup>2,58</sup>

Además, se han identificado mutaciones en los genes modificadores de la cromatina en pacientes con CC y se han asociado con una amplia variedad de síndromes. Aunque las anomalías del desarrollo neurológico son la característica más destacada, hasta el 50% de los pacientes afectados también tienen una CC.<sup>2</sup> Las mutaciones *de novo* que afectan a los genes reguladores de la cromatina contribuyen aproximadamente al 3% de las CC.<sup>2</sup> En un estudio realizado con pacientes enfermos de defectos conotruncales, obstrucción ventricular izquierda, heterotaxia y otros diagnósticos de CC, se encontró un marcado exceso de mutaciones *de novo* en genes implicados en la producción, eliminación o lectura de la metilación de la lisina 3 de la histona 4 (H3K4), o ubiquitinación de H2BK120 (lisina 120 de la histona 2b), que es necesaria para la metilación de H3K4. También hay dos mutaciones *de novo* en SMAD2, que regula la metilación de H3K27 en el organizador embrionario izquierdo-derecho. La combinación de las marcas de cromatina activadora (metilación H3K4) e inactivadora (metilación H3K27) caracteriza a los promotores y potenciadores que regulan la expresión de genes clave del desarrollo cardíaco.<sup>59</sup> Por lo tanto, estas mutaciones son la base de los factores epigenéticos que intervienen en el desarrollo y, gracias a su análisis, se ha podido esclarecer la gran heterogeneidad genética subyacente a la patogénesis de las CC.



#### 4.4. Factores ambientales

Los factores ambientales que pueden afectar a un embrión en desarrollo son muy variados e incluyen todos los factores a los que se encuentra expuesta la madre (físicos, químicos, biológicos y psicológicos). Agentes teratógenos que actúen en un momento crítico de la embriogénesis cardíaca en ciertas condiciones (dosis, susceptibilidad genotípica, etc) pueden provocar defectos en el corazón y los grandes vasos.<sup>60</sup>

Teniendo en cuenta la sobrerrepresentación de mutaciones en ciertas vías, como los genes modificadores de la cromatina, en los que las mutaciones sensibles a la dosis confieren CC, es posible que el medio ambiente desencadene la fenocopia de los efectos de estas mutaciones. A través de estudios observacionales y epidemiológicos en CC, se han investigado muchas exposiciones ambientales. Un gran estudio de la población canadiense mostró asociación entre la suplementación con ácido fólico y la reducción en varios subtipos de CC.<sup>2</sup>

La exposición ambiental mejor documentada que contribuye a la CC es la diabetes materna previa al embarazo, que conduce a un riesgo relativo de CC. El efecto es independiente de si la madre se ve afectada por la diabetes tipo 1 o tipo 2, y los estudios del ratón NOD (diabético no obeso) muestran que la CC en la descendencia se correlaciona con glucosa elevada durante la embriogénesis. Especialmente, en vista de las tasas crecientes de diabetes tipo 2 en la población más joven, esto representa un contribuyente importante a la CC; por ejemplo, se cree que la diabetes materna contribuye al 6–8% del síndrome del corazón izquierdo hipoplásico y Tetralogía de Fallot. El potencial de las interacciones gen-ambiente resalta la necesidad continua de catalogar las exposiciones ambientales dentro de una cohorte que también tenga datos de secuenciación de ADN correspondientes. Esto debería ampliar aún más nuestra comprensión de los mecanismos genéticos y no genéticos de CC, y además decirnos cómo estas dos etiologías pueden converger.<sup>2</sup>

#### 5. Conclusiones

Las barreras para conseguir una comprensión completa de la genética de las CC incluyen la heterogeneidad genética junto con una correlación limitada entre genotipo y fenotipo. Algunos de los casos de CC “inexplicables” podrían deberse a mutaciones que afectan el ADN no codificante aún no explorado, las mutaciones somáticas y las interacciones genético-ambientales. Es probable que alguna CC sea secundaria a una herencia compleja, donde, por ejemplo, una mutación heterocigota requiera una mutación modificadora, o la ausencia de una variante protectora, para manifestarse como enfermedad. Además, también es bastante probable que, dado que el desarrollo del corazón parece ser altamente sensible a la dosis, algunas CC puedan resultar de la convergencia de mutaciones hipomórficas (de pérdida de función) en varios componentes de una sola vía que exceden un umbral y se manifiestan como enfermedad.<sup>2</sup>

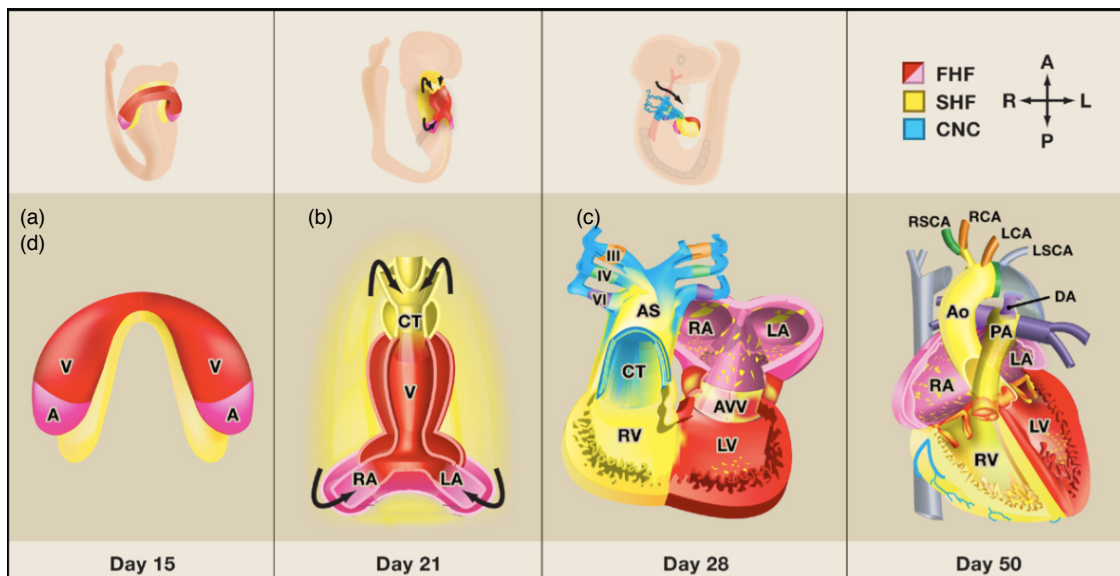
Asimismo, el estudio de las mitocondrias presentes en el corazón muestra un importante papel de las mismas, destacándose la importancia de la estabilidad y viabilidad de su ADNmt en la cardiogénesis para evitar el desarrollo de una CC. Conociendo la función específica de los

genes y otros factores implicados, podrían plantearse terapias de trasplante mitocondrial con el objetivo de mejorar la vida de un paciente con CC.

La identificación temprana de las causas genéticas de las CC podría permitir un análisis más personalizado de cada caso, lo que podría mejorar el resultado de las intervenciones, sobretodo en aquellas CC que afectan gravemente a la calidad de vida de los pacientes que las padecen.

La complejidad de las interacciones entre genética, epigenética y ambiente hace difícil el estudio de las CC, haciendo necesario que se profundice más en ellas. A medida que las bases de datos de genomas y exomas con información específica sobre mutaciones relacionadas con pacientes de CC evolucionen siendo más sólidas y completas, es muy probable que sea posible identificar más fácilmente la importancia de alteraciones genéticas que hoy día no son interpretables para explorar mejor la CC multigénica.<sup>2</sup> En el futuro, todavía queda mucho trabajo por hacer en este campo.

## 6. Anexos y material complementario



**Figura A.** Cambios de forma durante el desarrollo del corazón y los diferentes campos cardíacos implicados la formación de cada región. Se muestran vistas oblicuas de embriones completos (en la parte superior) y vistas frontales de precusores cardíacos durante el desarrollo cardíaco humano (en la parte inferior).<sup>7</sup>

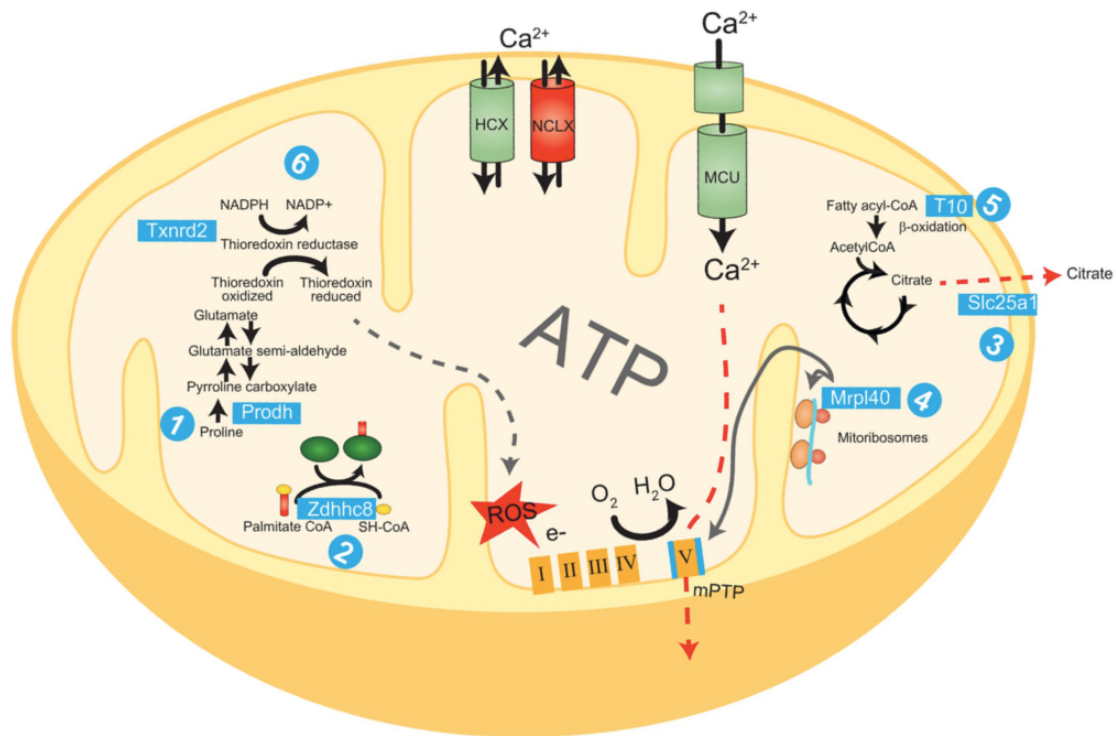
(a) Las células del FHF forman una media luna en el embrión anterior con las células del SHF medial y anterior al FHF.

(b) Las células SHF se encuentran dorsales al tubo cardíaco recto y comienzan a migrar hacia los extremos anterior y posterior del tubo para formar el ventrículo derecho (RV), el conotruncado (CT) y parte de las aurículas (A).

(c) Después del bucle hacia la derecha del tubo cardíaco, las células de la cresta neural cardíaca (CNC, representadas en color azul) migran desde los pliegues neurales hacia el tracto de salida para separarlo y modelar las arterias del arco aórtico simétricamente (III, IV, y VI).

(d) La separación de los ventrículos, las aurículas y las válvulas auriculoventriculares (AVV) da como resultado el corazón de cuatro cavidades.

V → ventrículo; LV → ventrículo izquierdo; LA → aurícula izquierda; RA → aurícula derecha; AS → saco aórtico; Ao → aorta; PA → arteria pulmonar; RSCA → arteria subclavia derecha; LSCA → arteria subclavia izquierda; RCA → arteria carótida derecha; LCA → arteria carótida izquierda; DA → conducto arterioso.



**Figura B.** Genes implicados en 22q11DS que codifican proteínas mitocondriales y sus funciones en la mitocondria. HCX, intercambiador de hidrógeno-calcio; MCU, uniportador de calcio mitocondrial; NADPH y NADP+, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; NCLX, intercambiador de sodio-calcio; ROS, especies reactivas de oxígeno. <sup>13</sup>

## 7. Bibliografía

- Saija M, Savolainen, Julie F. Foley and SAE. Histology Atlas of the Developing Mouse Heart with Emphasis on E11.5 to E18.5. *NIH Public Access*. 2009;37(4):395-414. doi:10.1177/0192623309335060. *Histology*
- Zaidi S, Brueckner M. Genetics and Genomics of Congenital Heart Disease. *Circ Res*. 2017;120(6):923-940. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309140
- María Oliver Ruiz J. Cardiopatías congénitas del adulto: residuos, secuelas y complicaciones de las cardiopatías congénitas operadas en la infancia. *Rev Española Cardiol*. 2003;56(1):73-88. doi:10.1016/s0300-8932(03)76824-9
- Kryzanski DM, Moellering D, Fetterman JL, Dunham- KJ, Sammy MJ, Ballinger SW. The mitochondrial paradigm for cardiovascular disease susceptibility and cellular function: A complementary concept to mendelian genetics. *NIH Public Access*. 2013;91(8):1122-1135. doi:10.1038/labinvest.2011.95. *THE*
- Günthel M, Barnett P, Christoffels VM. Development, Proliferation, and Growth of the Mammalian Heart. *Mol Ther*. 2018;26(7):1599-1609. doi:10.1016/j.ymthe.2018.05.022
- Development of the Heart - Anatomy and Physiology | OpenStax. <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/19-5-development-of-the-heart>. Accessed June 23, 2020.
- Srivastava D. Making or Breaking the Heart : From Lineage Determination to Morphogenesis. *Cell*. 2006;126:1037-1048. doi:10.1016/j.cell.2006.09.003
- Rochais F, Mesbah K, Kelly RG. Signaling pathways controlling second heart field development. *Circ Res*. 2009;104(8):933-942. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.194464
- Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C, Santamaría-Díaz H, Riera-Kinkel C.

- Desarrollo Embriológico y Evolución Anatomofisiológica Del Corazón (Primera Parte)*. Vol 79.; 2012. [www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)<http://www.medigraphic.com/rmp>. Accessed June 24, 2020.
10. Teresa DM, Rojo A, Miguel J, Turpín I. *EMBRIOLOGÍA, ANATOMÍA TOPOGRÁFICA Y ANATOMÍA QUIRÚRGICA DE LAS REGIONES CÉRVICO-FACIALES*. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia
  11. Sadler TW (Thomas W., Langman J. *Langman Embriología Médica : Con Orientación Clínica*. Editorial Médica Panamericana; 2201. [https://es.wikipedia.org/wiki/Arcos\\_aórticos#/media/Archivo:Gray472.png](https://es.wikipedia.org/wiki/Arcos_aórticos#/media/Archivo:Gray472.png). Accessed June 25, 2020.
  12. Lindsay EA, Baldini A. Recovery from arterial growth delay reduces penetrance of cardiovascular defects in mice deleted for the DiGeorge syndrome region. *Hum Mol Genet*. 2001;10(9):997-1002. doi:10.1093/hmg/10.9.997
  13. Devaraju P, Zakharenko SS. Mitochondria in complex psychiatric disorders: lessons from mouse models of 22q11.2 deletion syndrome. *HHS Public Access*. 2018;39(2):1-24. doi:10.1002/bies.201600177.Mitochondria
  14. Mariana Cañas Arboleda, Nicolás D. Franco-Sierra. Rol de la función mitocondrial en el corazón y sus implicaciones en disfunciones cardíacas. 2017;13:233-268. doi:10.17230/ingciencia.13.26.9
  15. Hom J, Sheu SS. Morphological dynamics of mitochondria - A special emphasis on cardiac muscle cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;46(6):811-820. doi:10.1016/j.yjmcc.2009.02.023
  16. Pohjoismäki JL, Goffart S. The role of mitochondria in cardiac development and protection. *Free Radic Biol Med*. 2017;106:345-354. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.02.032
  17. Rosca MG, Tandler B, Hoppel CL. Mitochondria in cardiac hypertrophy and heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;55:31-41. doi:10.1016/j.yjmcc.2012.09.002
  18. Dorn GW, Vega RB, Kelly DP. Mitochondrial biogenesis and dynamics in the developing and diseased heart. *Genes Dev*. 2015;29(19):1981-1991. doi:10.1101/gad.269894.115
  19. Abaci N, Arikan M, Tansel T, et al. Mitochondrial mutations in patients with congenital heart defects by next generation sequencing technology. *Cardiol Young*. 2015;25(4):705-711. doi:10.1017/S1047951114000754
  20. Anomalía de Ebstein: MedlinePlus enciclopedia médica. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007321.htm>. Accessed June 22, 2020.
  21. Holst KA, Connolly HM, Dearani JA. Ebstein's Anomaly. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2019;15(2):138-144. doi:10.14797/mdcj-15-2-138
  22. Yuan S-M. Ebstein's Anomaly: Genetics, Clinical Manifestations, and Management. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(3):211-215. doi:10.1016/j.pedneo.2016.08.004
  23. Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico: MedlinePlus enciclopedia médica. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001106.htm>. Accessed June 22, 2020.
  24. Karamanlidis G, Bautista-Hernandez V, Fynn-Thompson F, Del Nido P, Tian R. Impaired mitochondrial biogenesis precedes heart failure in right ventricular hypertrophy in congenital heart disease. *Circ Hear Fail*. 2011;4(6):707-713. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961474
  25. Ausencia de la válvula pulmonar: MedlinePlus enciclopedia médica. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007314.htm>. Accessed June 22, 2020.
  26. Gorla SR, Singh AP. *Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum*. StatPearls Publishing; 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31536272>. Accessed June 22, 2020.
  27. Atresia tricuspídea. <http://eclinicalworks.adam.com/content.aspx?productId=39&pid=5&gid=001110&print=1>. Accessed June 22, 2020.
  28. Murthy R, Nigro J, Karamlou T.

- Tricuspid atresia. In: *Critical Heart Disease in Infants and Children*. Elsevier; 2018:765-777.e3. doi:10.1016/B978-1-4557-0760-7.00065-6
29. Tronco arterial. <http://eclinicalworks.adam.com/content.aspx?productId=39&pid=5&gid=001111&print=1>. Accessed June 22, 2020.
  30. Chikkabyrappa S, Mahadevaiah G, Buddhe S, Alsaied T, Tretter J. Common Arterial Trunk: Physiology, Imaging, and Management. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;23(2):225-236. doi:10.1177/1089253218821382
  31. Doble salida ventricular derecha. <http://eclinicalworks.adam.com/content.aspx?productid=39&pid=5&gid=007328>. Accessed June 22, 2020.
  32. Doble entrada ventricular izquierda. <http://eclinicalworks.adam.com/content.aspx?productid=39&pid=5&gid=007327&print=1>. Accessed June 22, 2020.
  33. Tetralogía de Fallot: MedlinePlus enciclopedia médica. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001567.htm>. Accessed June 22, 2020.
  34. Tetralogía de Fallot. <http://eclinicalworks.adam.com/content.aspx?productId=39&pid=5&gid=001567&print=1>. Accessed June 22, 2020.
  35. Síndrome de Eisenmenger (o complejo): MedlinePlus enciclopedia médica ilustración. [https://medlineplus.gov/spanish/ency/es\\_p\\_imagepages/19891.htm](https://medlineplus.gov/spanish/ency/es_p_imagepages/19891.htm). Accessed June 22, 2020.
  36. Estenosis aórtica: MedlinePlus enciclopedia médica. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000178.htm>. Accessed June 22, 2020.
  37. Defecto del relieve endocárdico: MedlinePlus enciclopedia médica. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007324.htm>. Accessed June 22, 2020.
  38. Comunicación interauricular (CIA): MedlinePlus enciclopedia médica. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000157.htm>. Accessed June 22, 2020.
  39. de Rubens Figueroa J, del Pozzo Magaña B, Pablos Hach JL, Calderón Jiménez C, Castrejón Urbina R. Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(9):894-899. doi:10.1157/13051617
  40. Conducto arterial persistente: MedlinePlus enciclopedia médica. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001560.htm>. Accessed June 22, 2020.
  41. Estenosis de la válvula pulmonar: MedlinePlus enciclopedia médica. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001096.htm>. Accessed June 22, 2020.
  42. Cardiopatía congénita: MedlinePlus enciclopedia médica. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001114.htm>. Accessed June 20, 2020.
  43. Aracena A. M. Cardiopatías congénitas y síndromes malformativos-genéticos. *Rev Chil Pediatr*. 2003;74(4):426-431. doi:10.4067/s0370-41062003000400014
  44. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, et al. Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(21):e653-e711. doi:10.1161/CIR.0000000000000606
  45. Isomerismo. Heterotaxia - La web de las Cardiopatías Congénitas. [https://cardiopatiascongenitas.net/introc/tipos\\_cc/isomerismo-y-heterotaxia/](https://cardiopatiascongenitas.net/introc/tipos_cc/isomerismo-y-heterotaxia/). Accessed June 23, 2020.
  46. MayoClinic. Síndrome de DiGeorge (síndrome de delección del cromosoma 22q11.2). July 18, 2017.
  47. Wesseling H, Xu B, Want EJ, et al. System-based proteomic and metabonomic analysis of the Df(16)A<sup>+/-</sup> mouse identifies potential miR-185 targets and molecular pathway alterations. *Mol Psychiatry*. 2017;22(3):384-395. doi:10.1038/mp.2016.27
  48. David Cruz Robles, Aurora de la Peña Díaz, Minerva Arce Fonseca, José de Jesús García Trejo, Óscar A Pérez Méndez GVA. Genética y biología molecular de las cardiopatías congénitas y adquiridas. *Arch Cardiol México*. 2005;75(4).

- [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1405-99402005000400016](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402005000400016). Accessed June 24, 2020.
49. Ye M, Coldren C, Liang X, et al. Deletion of ETS-1, a gene in the Jacobsen syndrome critical region, causes ventricular septal defects and abnormal ventricular morphology in mice. *Hum Mol Genet.* 2010;19(4):648-656. doi:10.1093/hmg/ddp532
  50. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1:15071. doi:10.1038/nrdp.2015.71
  51. Chaudhry B, Henderson DJ. Cilia, mitochondria, and cardiac development. *J Clin Invest.* 2019;129(7):2666-2668. doi:10.1172/JCI129827
  52. Moreira JBN, Wohlwend M, Fenk S, et al. Exercise Reveals Proline Dehydrogenase as a Potential Target in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019;62(2):193-202. doi:10.1016/J.PCAD.2019.03.002
  53. GeneCards - Human Genes | Gene Database | Gene Search. <https://www.genecards.org/>. Accessed June 20, 2020.
  54. Shi X, Huang T, Wang J, et al. Next-generation sequencing identifies novel genes with rare variants in total anomalous pulmonary venous connection. *EBioMedicine.* 2018;38:217-227. doi:10.1016/j.ebiom.2018.11.008
  55. Maynard TM, Meechan DW, Dudevoir ML, et al. Mitochondrial localization and function of a subset of 22q11 deletion syndrome candidate genes. *Mol Cell Neurosci.* 2008;39(3):439-451. doi:10.1016/j.mcn.2008.07.027
  56. Wojciechowska A, Braniewska A, Kozar-Kamińska K. MicroRNA in cardiovascular biology and disease. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(5):865-874. doi:10.17219/acem/62915
  57. Dueñas A, Expósito A, Aranega A, Franco D. The Role of Non-Coding RNA in Congenital Heart Diseases. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2019;6(2):15. doi:10.3390/jcdd6020015
  58. Hernández A, Duque J, Rosales W, Lizcano F. Perspectivas moleculares en cardiopatía hipertrófica: abordaje epigenético desde la modificación de la cromatina. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24(2):146-152. doi:10.1016/j.rccar.2016.04.019
  59. Zaidi S, Choi M, Wakimoto H, et al. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature.* 2013;498(7453):220-223. doi:10.1038/nature12141
  60. Actualización sobre la cardiogénesis y epidemiología de las cardiopatías congénitas. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242009000300011](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242009000300011). Accessed June 25, 2020.