

La expresión miocárdica del gen supresor del tumor de Wilms(*Wt1*) es esencial para el desarrollo cardíaco y reaparece en cardiomiocitos adultos

Carmona, R^{1,2}, Ariza, L^{1,2}, Guadix, JA^{1,2}, Torrado, M³, Mikhailov, A³, Pérez-Pomares, JM^{1,2}y Muñoz-Chápuli, R^{1,2}

¹DepartamentodeBiología Animal, Instituto de Biomedicina de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga.

²Centro Andaluz de Nanomedicina y Biotecnología (BIONAND), Málaga.

³Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad de La Coruña, Campus de Oza, Edificio El Fortín, La Coruña.

El gen supresor del tumor de Wilms, *Wt1*, codifica un factor de transcripción del tipo “dedos de zinc” implicado en transcripción, regulación post-transcripcional e interacciones proteína-proteína. La función de este gen es indispensable para el desarrollo urogenital y está implicado también en el desarrollo embrionario de diversos órganos (hígado, bazo, adrenales); todos ellos incorporan durante su morfogénesis a una población mesenquimática derivada del epitelio celómico que los recubre y que es el tejido en el que *Wt1* presenta su máxima expresión embrionaria. Durante el desarrollo cardíaco, *Wt1* se expresa en el epicardio (epitelio celómico que recubre el corazón) y en las células mesenquimáticas derivadas del epicardio, pero su expresión no ha sido estudiada hasta ahora en el miocardio.

En este trabajo hemos estudiado la expresión miocárdica de *Wt1* utilizando dos líneas transgénicas de ratón, un *knockin* reportero (*Wt1*^{GFP/+}) y un modelo de trazado de linaje (*mWt1/IRES/GFP*^{Cre}; *ROSA26R*^{EYFP}). Estos modelos animales nos han permitido identificar una población de cardiomiocitos que expresan *Wt1* en estadios tempranos (desde E9 hasta E12) y cuyo linaje se encuentra sobre todo en los ventrículos y en el septo interventricular, dos regiones del corazón severamente afectadas por diversas enfermedades cardíacas adultas. De acuerdo con estos resultados, hemos detectado también la expresión de *Wt1* en cardiomiocitos humanos adultos. Esta expresión disminuye significativamente en la insuficiencia cardíaca debida a isquemia, pero no sucede así en otras cardiomiopatías dilatadas no isquémicas.

El análisis mediante citometría de flujo usando el reportero *Wt1*^{GFP/+} nos ha permitido cuantificar la población de cardiomiocitos *Wt1*⁺ en diferentes estadios y probar que esta población muestra los mayores niveles de expresión de VCAM de todo el corazón, identificando por lo tanto a una subpoblación singular de cardiomiocitos ventriculares. Un modelo *in vitro* de diferenciación hacia miocardio de células madre embrionarias de ratón ha mostrado también la breve expresión de *Wt1* en una fracción de los cardiomiocitos obtenidos, lo que confirma que la expresión de *Wt1* es un evento normal durante la diferenciación embrionaria de cardiomiocitos.

Con el fin de comprobar si esta población de cardiomiocitos juega un papel determinado en la morfogénesis cardíaca, hemos realizado una delección condicional de

Wt1 usando la tecnología Cre/LoxP. Nuestros ratones mutantes (TnT^{Cre};Wt1^{flox/flox}) muestran defectos en el septo interventricular y paredes libres de ambos ventrículos. Estas anomalías suelen ser letales antes del parto, pero hemos detectado un número reducido de ratones mutantes adultos. En estos ratones el electrocardiograma muestra serias alteraciones que sugieren también defectos en el sistema de conducción.

Todos estos resultados revelan que Wt1 puede desempeñar funciones hasta ahora desconocidas tanto en el desarrollo cardiaco como en la fisiología y la patofisiología del miocardio adulto. El estudio de estas funciones puede ser relevante desde el punto de vista traslacional ya que podrían ayudarnos a identificar dianas celulares o seleccionar subtipos de cardiomiocitos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.