

CIENCIA

Un grupo de científicos españoles describe el mecanismo que empuja el órgano hacia la izquierda del cuerpo durante el desarrollo embrionario

El lado correcto del corazón

DANIEL MEDIAVILLA, Madrid
Los primeros meses de vida de un ser humano parecen una acumulación de éxitos improbables. Desde el momento en que el espermatozoide se une al óvulo, la información contenida en su interior comienza a construir una persona. Los genes producen proteínas con las que se construyen células que se acumulan en lo que al principio parece una masa sin forma. Poco a poco, una serie de señales bioquímicas perfectamente programadas van dotándola de orden para que comience a parecerse al individuo que será cuando el proceso haya terminado.

En ese periodo, las células viajan de un lugar a otro, colocándose en el sitio que les corresponde para formar cada órgano en el lugar adecuado. Cuando acabe este trasiego, las células perderán esa capacidad. Se tratará a partir de entonces de crecer y desarrollarse primero para comenzar a envejecer más adelante. Quizá en algún momento, probablemente cuando el organismo ya esté gastado, algunas células recuperarán su capacidad para moverse. Será señal de que hay problemas.

Hoy, un grupo de investigadores del Instituto de Neurociencias (IN) de Alicante, un centro mixto del CSIC y la Universidad Miguel Hernández, ha publicado un trabajo en el que explican parte del proceso de formación de un ser humano: por qué tenemos el corazón en el lado izquierdo del cuerpo. En un artículo publicado ayer en la revista *Nature*, los autores ofrecen una explicación para el origen de esta asimetría.

Al comienzo del desarrollo embrionario, todos los órganos aparecen en la mitad del cuerpo. De hecho, en algunos invertebrados es ahí donde se quedan en el individuo adulto. En los vertebrados como los humanos, sin embargo, un sistema de empaquetamiento más complejo lleva a distintos ór-



Imagen de un embrión humano de siete u ocho semanas. / GETTY IMAGES

En la formación inicial del embrión, los órganos están en el centro del cuerpo

El 50% de las malformaciones de los bebés son cardíacas

ganos a diferentes lugares. El hígado, a la derecha; el bazo o el corazón, a la izquierda.

El desplazamiento del corazón hacia la izquierda sucede porque, una vez que se ha formado el germen de ese órgano, comienzan a llegar células desde izquierda y derecha. Ángela Nieto, investigadora del IN y líder del estudio, explica que, hasta ahora, la opinión más extendida planteaba que había una serie de señales en el lado izquierdo del embrión que se reprimían en el lado derecho explicando la asimetría. "Nosotros vimos que había otro mecanismo adicional. Había genes que se expresaban más en el lado derecho", explica. Ese mayor flujo de células empujaba el corazón hacia el lado izquierdo.

Inicialmente hicieron estas observaciones en embriones de pollo. Después confirmaron el hallazgo en el pez cebra y en el ra-

lón. Vieron así que es un mecanismo conservado en distintas especies y, probablemente, extrapolable a humanos. "El pez cebra es transparente y podíamos estudiar mejor los movimientos celulares. Comprobamos que al anular la función de estos genes, y con ello los movimientos de las células hasta el corazón, este permanecía en el centro en las tres especies", señala Óscar Ocaña, primer autor del estudio.

"El posicionamiento de los órganos tiene que ver con que haya una buena concordancia con otros sistemas, como la vasculatura", señala Nieto. La posición del corazón con el polo inferior apuntando a la izquierda es fundamental para que haya una conexión adecuada con las venas y arterias. La selección natural ha favorecido cambios que, aleatoriamente, producían órganos más eficientes. La estructura

25 años detrás de los genes del 'movimiento'

El trabajo de la investigadora Ángela Nieto y su equipo del Instituto de Neurociencias de Alicante para comprender el sistema de señales que gobierna el desarrollo de los embriones comenzó hace ya 25 años y tiene ramificaciones que pueden ayudar a entender enfermedades como el cáncer. "Encontramos las proteínas que dotan a la célula de su capacidad de movimiento", afirma la investigadora.

"Esto lo hemos estudiado en distintos procesos del desarrollo embrionario y hemos visto cómo se apaga ese programa cuando finaliza el proceso, pero sabemos que se puede encender más adelante de manera patológica", continúa. Las células de cáncer, esa versión deformada de nosotros mismos, recuperan la capacidad de las células embrionarias para el desplazamiento y se vuelven capaces de trasladarse desde un tumor primario a otros órganos en forma de metástasis.

que late rítmicamente y que los humanos llamamos corazón es muy distinta del órgano que hace esas funciones en los animales invertebrados.

La infinidad de señales que empaquetan los órganos de forma correcta no siempre funciona de forma perfecta. En muchos casos, los propios sistemas de seguridad del embrión lo destruyen. En algunos casos, el desarrollo continúa pese a las alteraciones. En el momento del nacimiento, el 50% de esas malformaciones son cardíacas y muchas de ellas tienen que ver con defectos en el posicionamiento del corazón.

Ahora, el equipo del IN trabaja para entender el posicionamiento de otros órganos como el hígado. Poco a poco se van reuniendo las piezas para comprender la coreografía que da origen al ser humano y que, a veces, también acaba con él.

INVESTIGACIÓN

¿POR QUÉ
EL CORAZÓN
ESTÁ A LA
IZQUIERDA?

Hay más células que empujan este órgano desde su derecha al crecer el embrión

MARÍA PÉREZ ÁVILA MADRID

En las primeras semanas de un embrión, el corazón y el resto de órganos se sitúan en la línea media del cuerpo. Según avanza el desarrollo, cada uno se coloca en su posición final, unos a la derecha del tórax, como el hígado, y otros a la izquierda, como el bazo o el propio corazón.

En esta primera etapa, las células que conformarán los órganos viajan de un lado a otro, y muchas de ellas nacen lejos de su posición inicial, por lo que tienen que recorrer largas distancias. En el caso del corazón, llegan más células del lado derecho, lo que provoca una fuerza de empuje hacia la izquierda, como ha descubierto un equipo de científicos españoles del Instituto de Neurociencias de Alicante, un centro mixto CSIC-Universidad Miguel Hernández.

DOS GENES

El trabajo, liderado por la bióloga Ángela Nieto y publicado en la revista *Nature*, señala que son dos genes, llamados *Snail* y *Prrx* e implicados en los movimientos celulares durante el desarrollo embrionario, los que producen este desplazamiento.

«Las células se colocan en la parte anterior y posterior del corazón, y son las de la parte de atrás las que vienen de la parte derecha y provocan este descantamiento», señala Nieto.

Para llegar a esta conclusión, el equipo hizo las primeras observaciones en embriones de pollo y posteriormente confirmó el proceso en ratones y también en peces zebra, que son transparentes y facilitan el estudio de los movimientos celulares. Tras anular la función de estos genes comprobó que éste permanecía en la línea central en las tres especies.

«Cuando no están estos genes, las células pasan de ser móviles a inmóviles», explica. «El mecanismo es extrapolable al ser humano porque se conserva en distintas especies», indica Nieto.

Gracias a este hallazgo también han descubierto el origen de dos anomalías congénitas del corazón: la mesocardia, que se produce cuando el corazón no se mueve de su posición central, así como la dextrocardia, que ocurre cuando el extremo inferior se dirige hacia la derecha.

Viernes 08.09.17
LAS PROVINCIAS

ASÍ SOMOS

Puede enviar sus informaciones para esta sección al correo asisomos@lasprovincias.es



Equipo de investigadores alicantinos. :: LP

El movimiento del corazón

Investigadores descubren por qué el órgano está en la izquierda del cuerpo

Un grupo de expertos de Alicante culmina un estudio de 25 años que aclara el desplazamiento durante el desarrollo embrionario

ITZIAR SILVESTRE

VALENCIA. Hasta hace pocos días la comunidad científica seguía preguntándose la razón por la que el corazón tiende a desplazarse al lado izquierdo del cuerpo durante el desarrollo embrionario. Ahora esa

pregunta ha sido resuelta. Un grupo de investigadores del Instituto de Neurociencias (IN) de Alicante, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández publicaron el pasado miércoles en la prestigiosa revista científica *Nature* la explicación de uno de los procesos más comunes y vitales durante la gestación: la colocación del corazón en la parte izquierda.

¿Por qué se desplaza el órgano hacia este lado? Ángela Nieto, directora de la investigación, explica que durante las primeras sema-

El descubrimiento permitirá evitar malformaciones cardíacas en recién nacidos

nas, el órgano del embrión es un «tubo» que se ubica en medio del cuerpo y que está rodeado de células. En el lado derecho encontramos más células que en el izquierdo, lo que provoca que empujen el corazón hacia el lado contrario.

Todos los órganos se forman en el centro del cuerpo en las primeras semanas del desarrollo embrionario y, conforme avanza, cada uno se va colocando en la posición correcta para un buen funcionamiento del organismo. Hasta ahora, la hipótesis predominante en el ámbito científico era que había una serie de señales en la parte izquierda del embrión que no se producían en el lado derecho, de esta manera, se produce la asimetría.

«Este descubrimiento se ha conseguido después de 25 años de investigación en el proceso de movimientos celulares que ocurre durante el desarrollo embrionario y en otras patologías», afirma Nieto. Para llegar a la conclusión alcanzada han experimentado con embriones de pollo, pez cebra y ratones.

La directora de la investigación explica que la posición del corazón a la izquierda es necesaria por «la concordancia con la vasculatura y la coordinación con otros órganos». En el caso que este desplazamiento no se efectúe, se produciría una «malformación cardíaca», afirma Ángela Nieto. Según indica la doctora, «un 50 por ciento» de las deformidades en el corazón se perpetran en el nacimiento.

La ciencia avanza y este nuevo conocimiento va a permitir entender y mejorar las malformaciones cardíacas. Con este descubrimiento los investigadores alicantinos han colocado una pieza más en el puzzle del cuerpo humano.

¿Por qué el corazón se sitúa a la izquierda del cuerpo? Un grupo de científicos alicantinos descubre el motivo

EL MUNDO Alicante 7 SEP. 2017 | 12:09



El origen del desplazamiento de este órgano se encuentra en los genes. / E.M.

Una serie de genes 'empujan' al órgano durante el proceso embrionario hasta su posición final en la mitad izquierda del cuerpo

La investigación ha sido llevada a cabo por la Unidad de Neurobiología del Desarrollo del Instituto de Neurociencias de Alicante

Una investigación de la **Unidad de Neurobiología del Desarrollo del Instituto de Neurociencias de Alicante** explica por qué el corazón termina situado a la izquierda en edad adulta. La razón, según los investigadores alicantinos, está en una serie de genes que durante el proceso embrionario 'empujan' al órgano hasta su posición final en la mitad izquierda del cuerpo.


Según ha informado el instituto alicantino, que publica su investigación en la **revista 'Nature'**, el cuerpo muestra una "**simetría bilateral externa**" que a nivel interno no se mantiene porque presenta "**muchas asimetrías en la posición de los distintos órganos**".

Así, el hígado está a la derecha mientras que el bazo o el corazón se sitúan a la izquierda. Sin embargo, todos los órganos aparecen en la línea media del cuerpo al principio del desarrollo embrionario y, a medida que este avanza, cada uno se coloca en la posición concreta que le corresponde. Este proceso es fundamental para el empaquetamiento correcto de todos los órganos y para su óptimo funcionamiento.

En el caso concreto del corazón, su posición con el polo inferior apuntando a la izquierda es fundamental para que haya una concordancia adecuada con las venas y arterias. El 50% de las alteraciones detectadas al nacer son malformaciones cardíacas y muchas de ellas tienen que ver con defectos en el posicionamiento del corazón.



Los investigadores que han llevado a cabo este estudio / E.M.

Hasta ahora se desconocía el proceso que coloca a los órganos en posición adecuada durante el desarrollo embrionario, y en concreto al corazón. Ahora este trabajo despeja este último interrogante. La investigación está liderada por **Ángela Nieto**, de la Unidad de Neurobiología del Desarrollo del Instituto de Neurociencias en Alicante, un centro mixto del CSIC y la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche. 

"El corazón aparece inicialmente en la línea media y sabemos que se desplaza a la izquierda. ¿Cómo? Porque hay unas células que, una vez formado el primordio cardíaco, llegan desde los dos lados del embrión hacia el centro. Pero llegan muchas más desde el lado derecho que del izquierdo, desplazando el corazón hacia la izquierda", ha explicado Ángela Nieto.

Hasta ahora, la opinión que dominaba era que **había una serie de señales en el lado izquierdo del embrión que se reprimían en el lado derecho para que se produjera la asimetría**. Sin embargo, el equipo de Nieto encontró algo que parecía apuntar a la existencia de otro mecanismo adicional, preponderante en el lado derecho: "Nos encontramos genes que se expresaban más en el lado derecho. Sabíamos que estos genes eran inductores de movimientos celulares, por lo que pensamos que podrían existir movimientos predominantes desde la parte derecha".

Lo que los investigadores del Instituto de Neurociencias de Alicante han descubierto es que **una vez formado el primordio del corazón, se incorporan a él más células desde la derecha del embrión**, ejerciendo una fuerza de empuje de derecha a izquierda, y produciendo su desplazamiento.

Inicialmente hicieron estas observaciones en embriones de pollo, que es el modelo clásico. Y después confirmaron el proceso en pez cebra y en ratón, por lo que se trataba de un mecanismo conservado en distintas especies y con ello, extrapolable a humanos.

"El pez cebra es transparente y podíamos estudiar mejor los movimientos celulares. Comprobamos que al anular la función de estos genes, y con ello los movimientos de las células hasta el corazón, este permanecía en el centro en las tres especies", ha detallado el primer autor del estudio **Óscar Ocaña**.

Así encontraron el origen de un defecto importante, la **mesocardia**, que se produce cuando el corazón no se mueve de su posición central inicial. Se trata de una anomalía congénita de la posición del corazón, intermedia entre la situación normal y la **dextrocardia** (corazón a la derecha), en la que la "punta" del corazón está dirigida hacia la derecha.

A lo largo de la evolución, ha comentado Nieto, el corazón ha ido ganando en eficiencia, pasando de ser una **bomba peristáltica** situada en el centro, en los invertebrados, a una bomba de succión en el pez cebra y, finalmente, a una estructura que late rítmicamente, como en los mamíferos, incluida nuestra especie.

"La mayor eficiencia está favorecida por la morfología del corazón. Si fuera un tubo recto como al inicio del desarrollo embrionario, no funcionaría así", ha aclarado el coautor del estudio **Joan Galcerán**.

Los genes inductores de los movimientos celulares que hacen desplazarse al corazón son viejos conocidos del grupo de Nieto. Se trata de los genes **Snail** y **Prrx**, implicados en los movimientos celulares que tienen lugar durante el desarrollo embrionario.

"Las proteínas productos de estos genes son las que convierten a una célula inmóvil en móvil. Cuando no funcionan, el embrión no progresa y se muere, porque en las primeras etapas del desarrollo embrionario hay muchas células que nacen muy lejos de su posición final y tienen que recorrer distancias grandes hasta alcanzar su destino", ha relatado Ángela Nieto.

Estos genes se desactivan una vez completado el desarrollo embrionario. Pero, en ocasiones, como también ha demostrado este grupo de investigación del Instituto de Neurociencias, pueden reactivarse en el adulto, dando lugar a procesos patológicos, como la progresión del cáncer.

"Hay células tumorales que recuperan la capacidad de moverse, como en las etapas embrionarias, se desprenden del tumor primario y producen metástasis en órganos distantes. Estos tumores secundarios, o metástasis, son la causa de más del 90% de las muertes por cáncer", señalan. Además, estos genes que ayudan a posicionar el corazón, cuando se reactivan en la vida adulta pueden inducir otras enfermedades como la fibrosis.

EL MUNDO
"La reactivación de estos genes produce degeneración, porque **aun en ausencia de células tumorales, los órganos como el corazón recuperan características embrionarias y dejan de cumplir su función**", ha concluido Nieto.

Así, el hígado está a la derecha mientras que el bazo o el corazón se sitúan a la izquierda. Sin embargo, todos los órganos **aparecen en la línea media del cuerpo al principio del desarrollo embrionario** y, a medida que este avanza, cada uno se coloca en la posición concreta que le corresponde. Este proceso es fundamental para el empaquetamiento correcto de todos los órganos y para su óptimo funcionamiento.

En el caso concreto del corazón, su posición con el polo inferior apuntando a la izquierda es fundamental para que haya **una concordancia adecuada con las venas y arterias**. El 50% de las alteraciones detectadas al nacer son malformaciones cardíacas y muchas de ellas tienen que ver con defectos en el posicionamiento del corazón.

Hasta ahora se desconocía el proceso que coloca a los órganos en posición adecuada durante el desarrollo embrionario, y en concreto al corazón. Ahora este trabajo despeja este último interrogante. La investigación está liderada por **Ángela Nieto**, de la Unidad de Neurobiología del Desarrollo del Instituto de Neurociencias de Alicante, un centro mixto del CSIC y la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche.



"El corazón aparece inicialmente en la línea media y sabemos que se desplaza a la izquierda. ¿Cómo? Porque hay unas células que, una vez formado el primordio cardíaco, llegan desde los dos lados del embrión hacia el centro. Pero **llegan muchas más desde el lado derecho que del izquierdo**, desplazando el corazón hacia la izquierda", ha explicado Ángela Nieto.

Hasta ahora, la opinión que dominaba era que había una serie de señales en el lado izquierdo del embrión que se reprimían en el lado derecho para que se produjera la asimetría. Sin embargo, el equipo de Nieto encontró algo que parecía apuntar a la existencia de otro mecanismo adicional, preponderante en el lado derecho: "Nos encontramos genes que se expresaban más en el lado derecho. Sabíamos que estos genes eran inductores de movimientos celulares, por lo que pensamos que podrían existir movimientos predominantes desde la parte derecha".

El corazón en distintas posiciones

Lo que los investigadores del Instituto de Neurociencias de Alicante han descubierto es que una vez formado el primordio del corazón, se incorporan a él más células desde la derecha del embrión, ejerciendo una fuerza de empuje de derecha a izquierda, y produciendo su desplazamiento.

Inicialmente hicieron estas observaciones en embriones de pollo, que es el modelo clásico. Y después confirmaron el proceso en pez cebra y en ratón, por lo que se trataba de un mecanismo conservado en distintas especies y con ello, extrapolable a humanos.

"El pez cebra es transparente y podíamos estudiar mejor los movimientos celulares. Comprobamos que al anular la función de estos genes, y con ello los movimientos de las células hasta el corazón, este permanecía en el centro en las tres especies", ha detallado el primer autor del estudio Óscar Ocaña.

Así encontraron el origen de un defecto importante, la mesocardia, que se produce cuando el corazón no se mueve de su posición central inicial. Se trata de una anomalía congénita de la posición del corazón, intermedia entre la situación normal y la dextrocardia (corazón a la derecha), en la que la "punta" del corazón está dirigida hacia la derecha.

A lo largo de la evolución, ha comentado Nieto, el corazón ha ido ganando en eficiencia, pasando de ser una bomba peristáltica situada en el centro, en los invertebrados, a una bomba de succión en el pez cebra y, finalmente, a una estructura que late rítmicamente, como en los mamíferos, incluida nuestra especie.

"La mayor eficiencia está favorecida por la morfología del corazón. Si fuera un tubo recto como al inicio del desarrollo embrionario, no funcionaría así", ha aclarado el coautor del estudio Joan Galcerán.

Los genes inductores de los movimientos celulares que hacen desplazarse al corazón son viejos conocidos del grupo de Nieto. Se trata de los genes *Snail* y *Prrx*, implicados en los movimientos celulares que tienen lugar durante el desarrollo embrionario.

"Las proteínas productos de estos genes son las que convierten a una célula inmóvil en móvil. Cuando no funcionan, el embrión no progresa y se muere, porque en las primeras etapas del desarrollo

¿Por qué el corazón se sitúa a la izquierda del cuerpo?

Científicos del Instituto de Neurociencias de Alicante descubren cómo este órgano se coloca a un lado durante el desarrollo embrionario

Información.Es | 07.09.2017 | 01:31

Una investigación de la Unidad de Neurobiología del Desarrollo del **Instituto de Neurociencias de Alicante** explica por qué el **corazón termina situado a la izquierda en edad adulta**. La razón, según los investigadores alicantinos, está en una serie de **genes** que durante el proceso embrionario 'empujan' al órgano hasta su posición final en la mitad izquierda del cuerpo.



El corazón se encuentra en el lado izquierdo del cuerpo