

## **Ciclo di lezioni**

*Questioni di cuore, dalle prime ricerche alle nuove frontiere*

**29 gennaio 2009 – 2° conferenza**

**Erminio Giavini**

*(Istituto Lombardo Accademia di Scienze e Lettere –  
Università degli Studi di Milano)*

### ***Lo sviluppo del cuore***

Le prime fasi dello sviluppo del cuore sono simili in tutti i Vertebrati. Il primo abbozzo è costituito da un tubo endocardico, già in grado di pulsare. Allungandosi in misura maggiore rispetto alla cavità pericardica in cui è contenuto, il primitivo tubo endocardio si incurva ad S. Durante questa fase di torsione si costituiscono in successione caudo-cefalica quattro dilatazioni ampollari: il seno venoso, cui arriva tutto il sangue refluo dal corpo dell'embrione, l'atrio, il ventricolo ed il bulbo che si continua con il tronco arterioso da cui origineranno le grosse arterie in uscita dal cuore. Questa è la struttura del cuore che si trova, fatte salve piccole varianti, nell'adulto di quasi tutti i pesci. Tuttavia, con la conquista della terra ferma e l'adozione della respirazione aerea, il cuore dei Vertebrati deve andare incontro ad importanti modificazioni finalizzate a compartimentalizzare le cavità cardiache in maniera da tenere separati il sangue ossigenato da quello non ossigenato. Si assiste, così, alla comparsa di setti intracardiaci che tendono a seppimentare la cavità atriale e quella ventricolare. Negli Anfibi solo l'atrio viene diviso da un setto in una parte destra ed una parte sinistra, mentre il ventricolo rimane indiviso. Una divisione parziale, ma molto funzionale, anche del ventricolo si realizza nei Rettili. Uccelli e Mammiferi, i Vertebrati a "sangue caldo", hanno una divisione completa del cuore in due atri e due ventricoli. La seppimentazione del cuore è uno dei processi morfogenetici più importanti e delicati dello sviluppo cardiaco poiché errori nella formazione dei setti possono portare a malformazioni funzionalmente molto gravi. La settazione del tronco arterioso, ad esempio, porta alla individuazione dei due grossi vasi in uscita, rispettivamente, dal ventricolo destro (arteria polmonare) e dal

ventricolo sinistro (arteria aorta). Alterazioni della settazione del tronco arterioso possono risultare in stenosi di uno dei due vasi o, addirittura, in una fusione dei due vasi. Alla settazione del tronco arterioso (come pure a parte della settazione ventricolare) partecipa una particolare popolazione cellulare: le cellule delle creste neurali. Si tratta di cellule migranti provenienti da zone molto precise dell'encefalo embrionale in grado di colonizzare diverse regioni dell'embrione con un destino preciso e geneticamente determinato. Le cellule delle creste neurali cardiache sono determinate a divenire tali da specifici geni homeobox. La stessa settazione ventricolare è controllata da specifici geni il cui silenziamento induce la mancata o incompleta settazione. Esperimenti condotti negli anni settanta e riproposti recentemente hanno corroborato l'ipotesi che anche il flusso del sangue all'interno delle cavità cardiache in via di sviluppo giochi un ruolo fondamentale nella individuazione della posizione in cui si devono sviluppare i setti cardiaci.

Come può il flusso del sangue influenzare la struttura funzionale del cuore se essa è strettamente controllata geneticamente? Studi recenti hanno dimostrato che modificazioni sperimentali del flusso sanguigno nel cuore in via di sviluppo possono influenzare l'espressione dei geni che controllano la settazione. Questi risultati evidenziano come il flusso sanguigno sia comunque indispensabile per una corretta formazione dei setti e come forze fisiche siano in grado di produrre informazioni genetiche attraverso l'attivazione o il silenziamento di specifici geni.