EMBO Molecular Medicine: Descubren una nueva diana terapéutica para frenar la aterosclerosis precoz en progeria

12/03/2019

Los resultados, que se publican en la revista *EMBO Molecular Medicine*, han permitido además identificar una posible terapia para esta enfermedad genética

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y de la Universidad de Oviedo han descubierto un nuevo mecanismo molecular implicado en el desarrollo de la aterosclerosis prematura en ratones con el **síndrome de progeria Hutchinson-Gilford**. Estos resultados, que se publican en la revista EMBO Molecular Medicine*,* han permitido además identificar una posible terapia para esta enfermedad genética grave que se caracteriza por la aparición de enfermedad cardiovascular prematura y muerte precoz, generalmente por infarto de miocardio o ictus cerebral, a una edad comprendida entre los 6 y 20 años.

La progeria es una enfermedad genética muy rara causada por una mutación en el gen *LMNA* -se estima que en todo el mundo hay menos de 400 personas afectadas-. Las personas con este síndrome presentan un envejecimiento acelerado y un riesgo muy elevado de enfermedades cardiovasculares asociadas a dicho envejecimiento. Por ello, estudiar esta patología “nos acerca a un

posible tratamiento para las personas que la padecen y, además, puede aportar información relevante para entender el envejecimiento fisiológico y los factores que lo regulan", explica el líder del estudio, **Vicente Andrés.**

El síndrome síndrome de progeria Hutchinson-Gilford conlleva el desarrollo prematuro de enfermedad cardiovascular y la muerte precoz, generalmente por infarto de miocardio o ictus cerebral, a una edad comprendida entre los 6 y 20 años**.**

La aterosclerosis es una enfermedad degenerativa que consiste en la acumulación progresiva de colesterol y células del sistema inmune en la pared arterial que, al formar una placa o barrera, obstruye las arterias. La rotura de esta placa aterosclerótica en estadios avanzados de la enfermedad puede provocar la muerte debido a un infarto de miocardio o ictus cerebral. Muchos de los factores que aumentan el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular aterosclerótica pueden controlarse mediante hábitos de vida saludables -alimentación sana, ejercicio físico, no fumar, etc.- y con medicamentos. Sin embargo, el principal factor de riesgo es el envejecimiento, un parámetro que no podemos modificar, situación que se agrava en los pacientes con progeria, cuyas arterias presentan múltiples defectos, incluyendo la pérdida de las células de musculo liso y la formación de placas ateroscleróticas.

Mecanismo molecular

En este nuevo trabajo, coliderado por Vicente Andrés, del CNIC y del Centro de Investigación en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), y por Carlos López Otín, de la Universidad de Oviedo, se desvela un mecanismo molecular implicado en el desarrollo acelerado de aterosclerosis en progeria. Asimismo, se propone un tratamiento farmacológico dirigido a esta nueva diana terapéutica que ralentiza la progresión de aterosclerosis y aumenta la esperanza de vida en ratones progéricos.

Se sabe muy poco sobre los mecanismos que subyacen a la enfermedad vascular precoz en progeria debido al número limitado de pacientes con progeria y a la falta de modelos animales de esta enfermedad con aterosclerosis. Recientemente, el grupo de Vicente Andrés generó el primer modelo de ratón que padece aceleramiento de aterosclerosis inducido por la proteína progerina, implicada en el desarrollo de la HGPS, y mostraron que la pérdida de células de músculo liso de los vasos es la principal causa del aceleramiento de la aterosclerosis y muerte prematura características de la progeria. Los resultados de este estudio, publicados en 2018 en la revista *Circulation,* señalaban a las células de músculo liso como una posible diana terapéutica para combatir la aterosclerosis prematura en la progeria.

Ácido tauroursodeoxicólico

El trabajo actual, publicado en *EMBO Molecular Medicine* y al que se ha dedicado un editorial, revela por primera vez que "el estrés de retículo endoplasmático -ER stress- y la respuesta a proteínas mal plegadas -UPR: Unfolded protein response- son una posible vía implicada en la muerte de las células de músculo liso en la pared vascular de ratones progéricos", explica Magda Hamczyk, primera autora del estudio. "Por ello pensamos que una terapia dirigida contra estas vías de estrés celular podría ser eficaz como tratamiento para reducir la enfermedad vascular en progeria", añade.

El tratamiento de ratones progéricos con un fármaco inhibe la progresión de la enfermedad vascular y prolonga la supervivencia en ratones progeroides que mueren como consecuencia de las complicaciones de la aterosclerosis.

El equipo investigador ha utilizado un compuesto, llamado ácido tauroursodeoxicólico (TUDCA), que mitiga los efectos negativos de activación de esta respuesta de estrés celular. Como afirma Vicente Andrés, "el tratamiento de ratones progéricos con TUDCA inhibe la progresión de la enfermedad vascular, incluyendo la pérdida de células de musculo liso vascular y la aterosclerosis. Además, TUDCA prolonga la supervivencia en ratones progeroides que mueren como consecuencia de las complicaciones de la aterosclerosis".

Y concluyen: “Estos hallazgos abren una nueva vía de investigación en progeria y sugieren la posibilidad de utilizar TUDCA para tratar la enfermedad vascular en los pacientes afectados de progeria con el fin de aumentar su esperanza de vida”.

Hamczyk, M. R., Villa-Bellosta, R., Quesada, V., Gonzalo, P., Vidak, S., Nevado, R. M., . . . Andres, V. (2019). Progerin accelerates atherosclerosis by inducing endoplasmic reticulum stress in vascular smooth muscle cells. EMBO Molecular Medicine. doi:10.15252/emmm.201809736

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/embo-molecular-medicine-descubren-nueva-diana-terapeutica-para-frenar-aterosclerosis-precoz