Nature: Identifican una nueva diana diagnóstica y terapéutica para la enfermedad cardiovascular

02/12/2020

Un estudio que se publica en Nature *muestra a la proteína mitocondrial ALDH4A1 como un nuevo autoantígeno implicado en los procesos de la aterosclerosis*

Investigadores del **Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares** (CNIC) han identificado una proteína que puede convertirse en una futura diana tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular (ECV). El estudio, coordinado por Almudena Ramiro y al que la Fundación "la Caixa" ha destinado 500.000 euros, se publica en la revista *Nature.*

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en el mundo. **La mayoría de las muertes por ECV se debe a infarto de miocardio y/o accidente cerebrovascular**. La primera causa subyacente a la trombosis y los eventos cardiovasculares es la aterosclerosis, una enfermedad inflamatoria crónica que produce placas de ateroma o acúmulos de grasa en el interior de los vasos sanguíneos, y que se manifiesta clínicamente en forma de coágulo en el interior de un vaso sanguíneo o trombosis, uno de los causantes de un infarto agudo de miocardio.

El estudio, al que la Fundación "la Caixa" ha destinado 500.000 euros, ha sido coordinado por Almudena Ramiro

Debido a que la aterosclerosis puede permanecer asintomática durante largos periodos, existe una

apremiante necesidad de desarrollar nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas. “Sabemos que la aterosclerosis tiene un componente inmunológico y que, tanto la inmunidad innata como adaptativa, están implicadas en su inicio y progresión”, señala la coordinadora del estudio, la doctora Almudena Ramiro, del CNIC. Sin embargo, se desconoce en gran medida la respuesta específica de las células B del sistema inmune y el repertorio de anticuerpos asociado a la aterosclerosis.

Ahora, el trabajo que se publica en *Nature*, ha identificado una proteína mitocondrial, ALDH4A1, como un nuevo autoantígeno implicado en los procesos de la aterosclerosis. Los autoantígenos son moléculas del propio organismo que, por diferentes mecanismos, son reconocidas como extrañas e inducen la aparición de una respuesta inmunitaria. “**Esta proteína mitocondrial es registrada por los anticuerpos protectores que se producen durante el desarrollo de la aterosclerosis, lo que la convierte en una posible diana terapéutica, además de una herramienta diagnóstica potencial para esta enfermedad**”, destaca Almudena Ramiro.

Sabemos que la aterosclerosis tiene un componente inmunológico y que, tanto la inmunidad innata como adaptativa, están implicadas en su inicio y progresión

En la investigación, desarrollada en colaboración con investigadores del German Cancer Research Center (DKFZ), el CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), la FIIS-Fundación Jiménez Díaz y la Universidad Autónoma, se ha caracterizado la respuesta de anticuerpos asociada a la aterosclerosis utilizando ratones deficientes para el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR-/-) alimentados con dieta grasa.

Según la primera autora, **Cristina Lorenzo**, “hemos observado que la aterosclerosis conlleva una respuesta de centro germinal (donde las células B diversifican sus anticuerpos y se diferencian en células B de memoria y células plasmáticas de alta afinidad) y la generación de anticuerpos específicos”.

Para estudiar el repertorio de anticuerpos asociados a la aterosclerosis, este grupo ha llevado a cabo un análisis de alto rendimiento, basado en el aislamiento de células B individuales y secuenciación de los genes de anticuerpos. “Después de secuenciar más de 1.700 anticuerpos, hemos determinado que los ratones analizados en este estudio presentan un repertorio de anticuerpos distintivo, en el que hemos identificado una colección asociados a la aterosclerosis. La producción de dichos anticuerpos nos ha permitido evaluar su diana (especificidad antigénica) y sus propiedades funcionales”, explica Hedda Wardemann, del Centro Alemán para la Investigación del Cáncer de Heidelberg (Alemania).

Después de secuenciar más de 1.700 anticuerpos, hemos determinado que los ratones analizados en este estudio presentan un repertorio de anticuerpos distintivo, en el que hemos identificado una colección asociados a la aterosclerosis

Dentro de los anticuerpos asociados a la aterosclerosis, los investigadores seleccionaron el anticuerpo A12, dado que era capaz de reconocer la placa de ateroma tanto en los ratones aterogénicos como en pacientes humanos de aterosclerosis carotidea (engrosamiento patológico de la arteria carótida). Mediante análisis proteómico, asegura Lorenzo, “hemos identificado un antígeno específico del anticuerpo A12, la proteína mitocondrial aldehído deshidrogenasa 4 miembro A1 (**ALDH4A1**), que representaría un nuevo autoantígeno en el contexto de la aterosclerosis”.

En nuestro trabajo, añade Almudena Ramiro, “**observamos que ALDH4A1 se acumula en la placa de ateroma y que sus niveles en plasma están aumentados tanto en los ratones aterogénicos como en pacientes humanos con aterosclerosis carotidea, convirtiéndose en un nuevo posible biomarcador de la enfermedad**”.

Además, la infusión de anticuerpos A12 en los ratones retrasó la formación de placa y redujo los niveles circulantes de colesterol libre y LDL, lo que sugiere que los anticuerpos anti-ALDH4A1 pueden desempeñar un papel protector en la progresión de la aterosclerosis y podrían tener

potencial terapéutico. “Estos resultados –destaca Almudena Ramiro - amplían nuestro conocimiento sobre la respuesta humoral durante la aterosclerosis y abren la posibilidad a la utilización de ALDH4A1 como un nuevo biomarcador y de A12 como potencial agente terapéutico de esta enfermedad”.

Las investigadoras concluyen que su trabajo **abre nuevas vías para intervenciones diagnósticas y terapéuticas en la enfermedad cardiovascular**.

Además de la Fundación "la Caixa", también han contribuido a la financiación de este proyecto la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) y el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

- *Lorenzo, C., Delgado, P., Busse, C. E., Sanz-Brazo, A., Martos-Folgado, I., Bonzon-Kulichenko, E., . . . Ramiro, A. R. (2020). ALDH4A1 is an atherosclerosis auto-antigen targeted by protective antibodies. Nature. doi:10.1038/s41586-020-2993-2*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-identifican-nueva-diana-diagnostica-terapeutica-para-enfermedad-cardiovascular