Nature Communications: La inhibición de dos proteínas activadas por el óxido nítrico revierte los aneurismas de aorta del síndrome de Marfan

11/05/2021

Investigadores del CNIC y el CSIC demuestran que altos niveles de actividad de proteínas reguladas por el Óxido Nítrico (NO) son responsables de la enfermedad aórtica que presentan los pacientes con Síndrome de Marfan

Investigadores del **Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares** (CNIC) y del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM-CSIC-UAM) han descubierto que la ruta del óxido nítrico (NO) está sobre activada en la arteria aorta tanto de ratones como de pacientes con **Síndrome de Marfan**, y que dicha ruta es responsable de los aneurismas aórticos característicos de este síndrome.
Los resultados del estudio, publicado hoy en la revista Nature Communications, evidencian el papel determinante que el NO desempeña en la enfermedad aórtica del Síndrome de Marfan e identifican nuevas dianas terapéuticas y marcadores de activación de esta ruta que podrían ser útiles para la monitorización de la enfermedad y su seguimiento.

El aneurisma aórtico es una dilatación progresiva y debilitamiento de la pared de la arteria aorta. Dicho aneurisma puede ser inocuo e indolente, pero en ciertos casos se produce la disección (o desgarro) de la aorta en estas regiones aneurismáticas, llevando a la muerte del paciente, explican los investigadores.

Los resultados del estudio, financiado por la Fundación “la Caixa” a través de su Convocatoria CaixaResearch, han permitido identificar nuevos biomarcadores asociados a este síndrome que podrían potencialmente ayudar en el seguimiento clínico y pronóstico de pacientes con este síndrome

El Síndrome de Marfan es un trastorno hereditario que afecta al tejido conjuntivo, es decir, las fibras encargadas de cohesionar y sujetar todos los órganos y sistemas de nuestro cuerpo. Las principales afecciones de este síndrome se producen en el esqueleto, los ojos, el corazón y los vasos sanguíneos, siendo de especial relevancia la generación de aneurismas aórticos y disecciones (TAAD). De hecho, comenta el Dr. **Juan Miguel Redondo**, del CNIC, codirector del estudio junto al Dr. **Miguel Campanero**, del CBM-CSIC-UAM, “más del 90% de la mortalidad de este síndrome se debe a disecciones aórticas”.
Actualmente, los fármacos utilizados para el tratamiento del Síndrome de Marfan están dirigidos a reducir la presión sobre la pared arterial, pero no previenen su deterioro. La intervención quirúrgica es el único tratamiento efectivo existente para la aortopatía que acompaña al Síndrome.
Por ello, aseguran los investigadores, “urge la identificación de nuevas dianas terapéuticas para el desarrollo de estrategias farmacológicas que ayuden a tratar los TAAD presentes en el Síndrome de Marfan”.

Los investigadores han demostrado que, cuando se silencian o inhibe la actividad de dichas proteínas, se revierte totalmente la aortopatía presente en ratones modelo para este síndrome

El trabajo, cuyas primeras autoras son **Andrea de la Fuente Alonso y Marta Tora**l, descubre el papel esencial del NO en la enfermedad aórtica del Síndrome de Marfan. “Habíamos descubierto la presencia de altos niveles de expresión de una proteína con una gran capacidad de producir NO en la aorta de pacientes Marfan y del modelo animal de la enfermedad, por lo que decidimos investigar en profundidad el papel del NO en la enfermedad aórtica”, explica el Dr. Campanero.
“**Observamos cómo el tratamiento con cantidades supra-farmacológicas de donantes de NO es capaz de inducir en ratones sanos TAAD similares a los presentes en ratones Marfan**. Además, se reproduce la degeneración de la pared aórtica presente en ratones con este síndrome, fenómeno indispensable para el desarrollo de TAAD”, añade el Dr. Redondo. “De esta forma, hemos descubierto que la producción elevada de NO es necesaria y suficiente para el desarrollo de TAAD en el Síndrome de Marfan”, concluyen los investigadores.

Dada la importancia que el NO ha demostrado tener en el desarrollo de TAAD, los investigadores decidieron centrarse en el estudio de la enzima guanilato ciclasa soluble (sGC) y de la proteína quinasa dependiente de cGMP tipo I (PRKG1), dos proteínas reguladas por el NO. “Nuestro estudio ha revelado que tanto la sGC como la PRKG1 tienen niveles de actividad elevados en las muestras obtenidas de ratones y pacientes Marfan”, asegura el Dr. Redondo.
“De hecho, inhibidores farmacológicos de estas dos proteínas o el silenciamiento génico de Prkg1 son capaces de revertir por completo la aortopatía presente en ratones Marfan. Esto demuestra que la ruta del NO-sGC-PRKG1 media el desarrollo de TAAD en este síndrome”, añade el Dr. Campanero.
Debido a la necesidad del desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento de la aortopatía en el Síndrome de Marfan, destaca el Dr. Redondo, “este estudio abre la puerta al uso de inhibidores de la sGC y la PRKG1 en ensayos preclínicos y clínicos para esta enfermedad y posiblemente también para otras enfermedades aórticas”.
Además, los investigadores han analizado las posibles “huellas” que los altos niveles de NO podrían haber dejado en la sangre. “En colaboración con la Unidad de Proteómica del CNIC y con grupos clínicos de los hospitales Vall D’Hebron, Puerta de Hierro, Marqués de Valdecilla y Ghent University Hospital, hemos comprobado que, a consecuencia de los elevados niveles de NO, hay un incremento tanto de la nitración (una modificación de las proteínas inducida por el NO) como de cGMP en la sangre de ratones y pacientes con Síndrome de Marfan”, indica el Dr. Campanero.

Esto, señala el Dr. Redondo, “es un descubrimiento que puede ser importante para los pacientes con este síndrome, ya que dichas moléculas podrían usarse como biomarcadores para el seguimiento de la enfermedad y cuyo potencial valor pronostico estamos estudiando”.
Los hallazgos, concluyen los investigadores, son, por lo tanto, “muy buenas noticias”.
El estudio ha sido financiado por la Fundación “la Caixa” a través de su Convocatoria CaixaResearch de Investigación en Salud con 500.000 euros, el Ministerio de Ciencia, Investigación y Universidades, la Comunidad de Madrid, el CSIC, la Fundación Pro CNIC, la Fundación Marfan de EEUU, la Fundación La Marató y el CIBER de cardiovascular (CIBER-CV) del Instituto de Salud Carlos III.

- *de la Fuente-Alonso A, Toral M, Alfayate A, Ruiz-Rodríguez MJ, Bonzón-Kulichenko E, Teixido-Tura G, Martínez-Martínez S, Méndez-Olivares MJ, López-Maderuelo D, González-Valdés I, Garcia-Izquierdo E, Mingo S, Martín CE, Muiño-Mosquera L, De Backer J, Nistal JF, Forteza A, Evangelista A, Vázquez J, Campanero MR, Redondo JM. (2021). Aortic disease in Marfan syndrome is caused by overactivation of sGC-PRKG signaling by NO. Nat Commun, 12(1), 2628. doi: 10.1038/s41467-021-22933-3*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-communications-inhibicion-dos-proteinas-activadas-por-oxido-nitrico-revierte