Nature Cardiovascular Research: El guardián del genoma también protege frente a la enfermedad cardiovascular

16/01/2023

Un estudio del CNIC amplía el conocimiento del papel de las mutaciones adquiridas en células sanguíneas como un nuevo factor de riesgo cardiovascular

Un equipo del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), en colaboración con instituciones estadounidenses, demuestra el papel de las mutaciones adquiridas en el **gen p53** en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Conocida como el ***Guardián del Genoma***, la proteína codificada por el gen p53 contribuye a mantener la integridad del material hereditario de las células, regulando múltiples funciones celulares en respuesta a diferentes formas de estrés.

Cada día, una persona adulta genera cientos de miles de millones de células sanguíneas. Sin embargo, este proceso necesario facilita la aparición de mutaciones en las células responsables de su producción.

Se sabe que la presencia de mutaciones adquiridas en el gen p53 en las células sanguíneas aumenta el riesgo de desarollar distintos tipos de cáncer, incluyendo cánceres sanguíneos

En el artículo que se publica en Nature Cardiovascular Research, el grupo dirigido por José Javier Fuster, investigador del CNIC, demuestra que dichas mutaciones aceleran también el desarrollo de la aterosclerosis, la causa subyacente a la mayor parte de las enfermedades cardiovasculares, la primera causa de mortalidad en el mundo y uno de las mayores cargas económicas para los sistemas sanitarios.

En colaboración con los grupos de **Derek Klari**n, de la Universidad de Stanford; **Pradeep Natarajan**, del Hospital General de Massachusetts, y **Alexander Bick**, de la Universidad de Vanderbilt, los investigadores analizaron datos de secuenciación de células sanguíneas de más de 50.000 personas.

“Observamos que los **portadores de mutaciones adquiridas en p53 presentan un mayor riesgo de desarollar enfermedad coronaria y enfermedad arterial periféric**a, de forma completamente independiente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como la hipertensión o los niveles elevados de colesterol en sangre”, explica el Dr. José Javier Fuster.

En base a estos resultados, los investigadores del CNIC realizaron estudios funcionales en modelos animales de aterosclerosis en los que se introdujeron células mutantes en p53.

Los resultados mostraron que los ratones portadores de dichas mutaciones desarrollaron aterosclerosis de forma acelerada, debido principalmente a una proliferación anormalmente elevada de células inmunes en la pared de las arterias.

“Esta combinación de observaciones en humanos y estudios experimentales en animales proporciona evidencias sólidas de que estas mutaciones aumentan el riesgo de desarollar enfermedad cardiovascular”, asegura el Dr. Fuster.

Para el Dr. Valentín Fuster, director general del CNIC y uno de los autores de la investigación, este trabajo “amplía el conocimiento del papel de las mutaciones adquiridas en células sanguíneas, un fenómeno llamado hematopoyesis clonal, como un nuevo factor de riesgo cardiovascular”.

Estudios anteriores de este mismo grupo ya habían demostrado en un artículo publicado en 2021 en The Journal of the American College of Cardiology (JACC) que varias de estas mutaciones, por ejemplo las que afectan al gen TET2, contribuyen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, como la aterosclerosis o la insuficiencia cardiaca.

Ahora, subraya el Dr. José Javier Fuster, “además de validar estos hallazgos anteriores, los extendemos a las mutaciones en el gen p53 y al desarrollo de enfermedad arterial periférica, una enfermedad especialmente frecuente en la población de edad avanzada”.

Los investigadores destacan que los mecanismos por los que mutaciones en diferentes genes contribuyen a la enfermedad cardiovascular son diferentes, “lo que puede en el futuro abrir la puerta a estrategias personalizadas de prevención de la enfermedad cardiovascular dirigidas a los efectos específicos de las distintas mutaciones”, indica **Nuria Matesanz**, investigadora del CNIC y coprimera autora del artículo.

Además del grupo de Fisiopatología Hematovascular que dirige el Dr. José Javier Fuster, el estudio ha contado también con la participación de otros grupos del CNIC, incluyendo los dirigidos por el Dr. Valentín Fuster y el Dr. Andrés Hidalgo.

La contribución de los investigadores del CNIC al estudio ha sido financiada por la Fundación “la Caixa”, la Fundación Leducq, Beca Leonardo 2019 para Investigadores y Creadores Culturales de la Fundación BBVA, y el Instituto de Salud Carlos III (consorcio ERA-CVD 'CHEMICAL').

El estudio ha contado también con financiación de los Institutos Nacionales de Salud y la Administración de Veteranos de Estados Unidos.

- *Zekavat, Seyedeh M.; Viana-Huete, Vanesa; Matesanz, Nuria; et al. TP53-mediated clonal hematopoiesis confers increased risk for incident atherosclerotic disease. Nature Cardiovascular Research. 2023 In press. DOI: 10.1038/s44161-022-00206-6*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-cardiovascular-research-guardian-genoma-tambien-protege-frente-enfermedad