EMBO Molecular Medicine: La acumulación de la proteína Versicano es responsable de los aneurismas de aorta del síndrome de Marfan

03/01/2024

Un equipo dirigido por científicos del CNIC y del CSIC halla que la acumulación de esta proteína en la arteria aorta de los pacientes con este trastorno dispara la activación de la ruta del óxido nítrico mediante la activación de la proteína AKT

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), centro dependiente del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), organismo adscrito al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, junto con investigadores del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO, CSIC), han revelado en un estudio publicado en *EMBO Molecular Medicine* una de las causas responsables de los aneurismas de aorta en el síndrome de Marfan, un trastorno genético para el cual actualmente no existen tratamientos.

El estudio, dirigido por **Juan Miguel Redondo**, investigador en el CBMSO, y **Miguel R. Campanero**, del CBMSO, ha identificado un aumento significativo de los niveles del proteoglicano Versicano, una proteína del espacio extracelular, en la arteria aorta de pacientes con síndrome de Marfan y en un modelo animal de esta enfermedad (ratones Marfan).

Para este estudio, Redondo y Campanero, miembros del área de enfermedades cardiovasculares del CIBER (CIBERCV), han contado con la colaboración de los equipos del CIBERCV liderados por Arturo Evangelista y Gisela Teixido, del Hospital Hospital Universitari Vall d'Hebron (VHIR) y por J. Francisco Nistal, del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla e Instituto de Investigación Valdecilla

(IDIVAL).

Este descubrimiento señala al Versicano como un factor causante de los **aneurismas aórticos** vinculados a esta enfermedad. La investigación también identifica la ruta de señalización mediada por la proteína AKT como una nueva diana terapéutica potencial para tratar la enfermedad aórtica en el síndrome de Marfan.

Estos resultados representan un importante avance en la comprensión y potencial tratamiento de la enfermedad aórtica asociada al síndrome de Marfan. Un aneurisma aórtico, según explica Campanero, es un ensanchamiento de la arteria aorta debido a la debilitación de su pared. Generalmente asintomático, puede derivar en complicaciones graves como la disección o rotura de la pared aórtica, que puede ser fatal. "El síndrome de Marfan, un trastorno genético que afecta al tejido conectivo, presenta varias anomalías, siendo los aneurismas y las disecciones aórticas (TAAD) la principal causa de mortalidad en estos pacientes", señala Redondo.

Hasta la fecha, no se han identificado tratamientos farmacológicos eficaces para retardar o prevenir los TAAD en el síndrome de Marfan. El reemplazo quirúrgico de la aorta por una prótesis es la única medida efectiva para prevenir la disección aórtica. "Por ello, **resulta esencial identificar nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de los TAAD en el síndrome de Marfan**", destaca Campanero.

El hallazgo subraya la importancia esencial del proteoglicano Versicano y de la ruta de señalización de AKT en la patología aórtica del síndrome de Marfan. Según Redondo, "anteriormente habíamos descubierto que la aorta de ratones y pacientes con síndrome de Marfan presenta una sobreproducción de óxido nítrico (NO) debido a los altos niveles de una proteína productora de óxido nítrico (Nos2), y niveles reducidos de otra proteína implicada en el procesamiento y degradación de otras proteínas del espacio extracelular (proteoglicanos), por lo que investigamos el papel que desempeñan este tipo de proteínas en la formación de AATD en el síndrome de Marfan".

En este sentido, María Jesús Ruiz Rodríguez, primera autora del artículo, añade: "descubrimos que el Versicano se acumula en las aortas de ratones y pacientes con síndrome de Marfan como consecuencia de la reducción de la proteína encargada de degradarlo y procesarlo".

Además, los resultados de este trabajo demuestran que el silenciamiento génico de Versicano, un procedimiento que disminuye su expresión, reduce los niveles de la proteína productora de **óxido nítrico Nos2** y revierte completamente la patología aórtica en ratones Marfan.

El síndrome de Marfan es un trastorno genético para el cual actualmente no existen tratamientos

Dada la importancia que la ruta de señalización de la proteína AKT ha demostrado tener en otras enfermedades aórticas, los autores del trabajo decidieron investigar su relevancia en modelos animales de la enfermedad de Marfan. "**Observamos que el Versicano es capaz de activar la ruta de señalización de AKT en células en cultivo, y que la inhibición farmacológica de AKT disminuye la expresión de Nos2 y revierte la dilatación aórtica en el modelo animal de Marfan**", explica Campanero. "Asimismo, la ruta de señalización de AKT también está activada en las aortas de pacientes con síndrome de Marfan", señala Redondo.

Los investigadores concluyen que estos descubrimientos son muy prometedores, ya que la identificación de AKT como posible diana terapéutica para la aortopatía del síndrome de Marfan podría facilitar el desarrollo de tratamientos para esta enfermedad.

El estudio ha contado con ayudas de la Fundación Marfan de EEUU; la Fundación MERCK-Fundación Española de Enfermedades Raras 2022 y las Ayudas V "Muévete por los que no pueden 2021", así como los contratos del Ministerio de Ciencia e Innovación de España FPI.

- *Ruiz-Rodríguez MJ, Oller J, Martínez-Martínez S, Alarcón-Ruiz I, Toral M, Sun Y, Colmenar A, Méndez-Olivares MJ, López-Maderuelo D, Kern CB, Nistal JF, Evangelista A, Teixido-Tura G, Campanero MR, Redondo JM. Versican accumulation drives Nos2 induction and aortic disease*

in Marfan syndrome via Akt activation. EMBO Molecular Medicine. 2024 Jun 2;1-26. doi: 10.1038/s44321-023-00009-7

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/embo-molecular-medicine-acumulacion-proteina-versicano-responsable-aneurismas-aorta