Nature Medicine: Un equipo del CNIC descubre un nuevo factor de riesgo cardiovascular e identifica un fármaco capaz de reducir sus efectos

30/08/2024

Dos estudios realizados en el CNIC aportan información relevante sobre un nuevo factor de riesgo cardiovascular, la hematopoyesis clonal, y su tratamiento con un fármaco ancestral, la colchicina

A los ya conocidos **factores de riesgo cardiovascular** como la presión arterial alta, el colesterol elevado, la diabetes, la obesidad y el sobrepeso, el tabaquismo y la inactividad física, habrá que añadir uno nuevo: la **hematopoyesis clonal**. La hematopoyesis clonal está provocada por mutaciones adquiridas en células madre sanguíneas. Se sabía que este fenómeno está asociado a un mayor riesgo cardiovascular, pero hasta ahora no se había definido si es causa o consecuencia de la enfermedad cardiovascular. Ahora un nuevo estudio publicado en ***Nature Medicine*** y realizado por investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares **(CNIC)** resuelve un debate clave en la comunidad médica: la hematopoyesis clonal es una nueva causa de aterosclerosis, la formación de lesiones en la pared arterial que subyace a la mayoría de los trastornos cardiovasculares.

Además, en un segundo estudio, publicado en ***European Heart Journal***, los investigadores del CNIC proponen una medicina ancestral, la **colchicina**, como una estrategia personalizada para mitigar los efectos de la hematopoyesis clonal asociada a mutaciones adquiridas en el gen *TET2*. Los resultados de estas dos importantes investigaciones se presentan hoy en el **Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología** que se celebra en Londres (Reino Unido).

Mutaciones adquiridas en sangre: una nueva causa de aterosclerosis

Se sabe que una persona adulta genera diariamente cientos de miles de millones de células sanguíneas, lo que conlleva la acumulación de mutaciones en el ADN de dichas células. Estas mutaciones se denominan somáticas y son adquiridas, no heredadas. “Aunque la mayoría de ellas son inocuas, algunas confieren a las células afectadas una ventaja competitiva que les permite expandirse progresivamente, generando poblaciones clonales de células sanguíneas mutantes, fenómeno que se conoce como hematopoyesis clonal”, explica **José Javier Fuster**, líder de la investigación publicada en *Nature Medicine*, para la que ha contado con apoyo de la Fundación “la Caixa”.

A pesar de que estas mutaciones se habían propuesto ya como un posible nuevo factor de riesgo cardiovascular, la naturaleza exacta de la relación entre hematopoyesis clonal y enfermedad cardiovascular no estaba clara. Señala José Javier Fuster, coordinador del Programa `Nuevos Mecanismos de la Aterosclerosis' del CNIC, que algunos estudios “sugieren que **las mutaciones somáticas ligadas a la hematopoyesis clonal contribuyen directamente a la enfermedad cardiovascular** al acelerar el desarrollo de la aterosclerosis. En cambio, otros proponen que, en realidad, la aterosclerosis causa la hematopoyesis clonal al aumentar la proliferación de células madre sanguíneas, lo que conduce a una mayor proporción de células sanguíneas mutantes”.

En el estudio publicado en *Nature Medicine* se aclara la relación entre hematopoyesis clonal y aterosclerosis. Para ello se realizó un estudio longitudinal utilizando **datos del estudio PESA-CNIC-Santander** (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*). PESA es un estudio prospectivo de más de 4.000 participantes de mediana edad aparentemente sanos que han sido examinados periódicamente con tecnologías avanzadas de imagen desde 2010 para detectar la presencia y el desarrollo de aterosclerosis. PESA es el resultado de una colaboración entre el CNIC y el Banco Santander. "El estudio PESA ya ha hecho contribuciones muy importantes a nuestro conocimiento de la enfermedad cardiovascular y su naturaleza longitudinal y características únicas proporcionaron un marco ideal para llevar a cabo este importante estudio sobre la relación entre la hematopoyesis clonal y la aterosclerosis", asegura **Valentín Fuster**, director general del CNIC, investigador principal de PESA y colíder del estudio.

El equipo utilizó técnicas de secuenciación de ADN de alta sensibilidad para detectar mutaciones somáticas en muestras de sangre y técnicas de imagen no invasiva para evaluar la presencia y progresión de la aterosclerosis. “Este trabajo ha sido un esfuerzo multidisciplinar, en el que han

participado científicos básicos y cardiólogos, así como expertos técnicos de las Unidades de Bioinformática, Genómica y Ensayos Clínicos del CNIC", señala José Javier Fuster.

Las personas con mutaciones ligadas a hematopoyesis clonal al inicio del estudio tenían más probabilidades de desarrollar aterosclerosis

Los resultados del estudio son claros: las personas con mutaciones ligadas a hematopoyesis clonal al inicio del estudio tenían más probabilidades de desarrollar aterosclerosis en los siguientes años. Sin embargo, la presencia o la extensión de la aterosclerosis no influyeron en la expansión de las células sanguíneas mutadas. "Estos datos indican que estas mutaciones contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis, pero no son una consecuencia de ella", explica Miriam Díez-Díez, primera autora del artículo. "No podemos descartar, sin embargo, que otras condiciones, como la herencia genética o el estilo de vida, puedan modular los efectos de la hematopoyesis clonal, una posibilidad que sin duda se examinará en un futuro próximo", añade Beatriz L. Ramos-Neble, co-primera autora.

Para los investigadores, las implicaciones clínicas son evidentes. La hematopoyesis clonal es un nuevo factor de riesgo cardiovascular, completamente diferente de los factores de riesgo tradicionales estudiados en las últimas décadas. De ahí que resulte prometedor para el desarrollo de nuevas estrategias de prevención de las enfermedades cardiovasculares. "Al demostrar que las mutaciones ligadas a hematopoyesis clonal preceden y contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis, nuestra investigación sugiere que atacar los efectos de estas mutaciones somáticas podría ayudar a prevenir la enfermedad cardiovascular", subraya José Javier Fuster.

El segundo estudio de los investigadores del CNIC, publicado en *European Heart Journal*, sienta las bases para ello.

Un fármaco ancestral para la prevención del último factor de riesgo cardiovascular

De entre las mutaciones ligadas a hematopoyesis clonal, las mejor caracterizadas son las que afectan al gen *TET2*. En un estudio de 2017 de José Javier Fuster, publicado en *Science*, se demostró que las mutaciones en este gen aceleran el desarrollo de aterosclerosis en modelos animales al provocar respuestas inflamatorias exacerbadas en la pared de las arterias. En el nuevo estudio, publicado en *European Heart Journal*, el grupo de José Javier Fuster, en colaboración con el **grupo de Pradeep Natarajan, del *Broad Institute* en Boston**, propone que los efectos adversos de las mutaciones en *TET2* sobre la salud cardiovascular podrían mitigarse con un fármaco antiinflamatorio, la colchicina.

En estudios en modelos animales, los investigadores del CNIC demostraron que **el tratamiento con colchicina atenúa las respuestas inflamatorias y el desarrollo de aterosclerosis en animales con células mutantes en *TET2***, haciéndolos comparables al de animales no mutantes. En paralelo, los análisis realizados en el *Broad Institute* demostraron que el riesgo de tener un infarto cardíaco se ve atenuado en personas con mutaciones en *TET2* tratadas con colchicina para otras enfermedades.

La colchicina es un fármaco de origen vegetal, presente en plantas medicinales usadas desde hace miles de años en medicina tradicional. Se utiliza frecuentemente como antiinflamatorio en otras patologías como la gota. "Lo más destacable es que se trata de un medicamento muy barato, accesible en casi todo el mundo, y ya aprobado para prevenir la enfermedad cardiovascular por la Agencia Europea del Medicamento y la Americana (FDA), lo que facilitaría su uso para prevenir el riesgo cardiovascular en personas con mutaciones en *TET2*", subraya **Mª Ángeles Zuriaga**, primera autora del estudio y responsable de los estudios experimentales en el CNIC.

José Javier Fuster destaca asimismo la importancia del estudio en el campo de la medicina personalizada: "En hematopoyesis clonal nos encontramos con que cada gen mutado actúa mediante unos mecanismos diferentes y, por lo tanto, probablemente se requieran intervenciones diferentes para paliar sus efectos. Este estudio pone la primera piedra para usar la colchicina como tratamiento personalizado en personas portadoras de mutaciones en *TET2*, pero serán necesarios

nuevos ensayos clínicos para demostrar su eficacia de forma concluyente".

El estudio PESA está cofinanciado por el CNIC y el Banco Santander. Estos proyectos han sido además financiados por el Ministerio de Ciencia, Innovación e Universidades (PLEC2021-008194), el CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), la Fundación "la Caixa" (LCF/PR/HR17/52150007; LCF/PR/HR22/52420011) y la Fundación "La Marató TV3" (202314-31).

- *Díez-Díez M, Ramos-Neble BL, de la Barrera J, Silla-Castro JC, Quintas A, Vázquez E, Rey-Martín MA, Izzi B, Sánchez-García L, García-Lunar I, Mendieta G, Mass V, Gómez-López N, Espadas C, González G, Quesada AJ, García-Álvarez A, Fernández-Ortiz A, Lara-Pezzi E, Dopazo A, Sánchez-Cabo F, Ibáñez B, Andrés V, Fuster V, Fuster JJ. Unidirectional association of clonal hematopoiesis with atherosclerosis development. Nat Med. 2024 Aug 30. doi: 10.1038/s41591-024-03213-1. Epub ahead of print. PMID: 39215150.*
- María A Zuriaga, Zhi Yu, Nuria Matesanz, Buu Truong, Beatriz L Ramos-Neble, Mari C Asensio-López, Md Mesbah Uddin, Tetsushi Nakao, Abhishek Niroula, Virginia Zorita, Marta Amorós-Pérez, Rosa Moro, Benjamin L Ebert, Michael C Honigberg, Domingo Pascual-Figal, Pradeep Natarajan, José J Fuster, Colchicine prevents accelerated atherosclerosis in TET2-mutant clonal haematopoiesis, European Heart Journal, 2024;, ehae546, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae546

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-medicine-un-equipo-cnic-descubre-un-nuevo-factor-riesgo-cardiovascular-e-identifica