Circulation: Investigadores del CNIC identifican un nuevo mecanismo de aterosclerosis precoz en un síndrome de envejecimiento prematuro

09/09/2024

Los resultados del estudio, publicado en la revista Circulation, abren una nueva vía en la búsqueda de tratamientos para la aterosclerosis asociada a la progeria

Un equipo del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), ha descrito un nuevo mecanismo involucrado en la **aterosclerosis prematura**. El estudio, liderado por el Dr. Vicente Andrés, investigador principal del Grupo de Fisiopatología Cardiovascular Molecular y Genética del CNIC y del CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), y por la **Dra. Magda Hamczyk**, investigadora de la Universidad de Oviedo y científica visitante en el CNIC, ha permitido identificar el proceso EndMT (*Endothelial-to-Mesenchymal Transition*, por sus siglas en inglés) como un nuevo mecanismo involucrado en este proceso patológico. Los resultados se publican en la **revista *Circulation*** y *proponen además una nueva diana terapéutica para esta enfermedad.*

La aterosclerosis consiste en la acumulación anómala de células y colesterol en las paredes de las arterias. Estos acúmulos, llamados placas ateroscleróticas, llevan al endurecimiento y obstrucción de los vasos sanguíneos. Además, **la rotura de las placas puede provocar la formación de trombos y causar un infarto de miocardio o un ictus**, poniendo en peligro la vida de la persona afectada. Dado que los eventos cardiovasculares son la causa principal de muerte en el mundo, "*las investigaciones en este campo son clave para alargar la vida de los pacientes afectados de aterosclerosis y prevenir sus complicaciones*", asegura el Dr. Vicente Andrés.

La formación de placas ateroscleróticas progresa de forma silenciosa a lo largo de la vida y suele manifestarse clínicamente a partir de mediana edad. Sin embargo, hay algunas enfermedades que cursan con aterosclerosis acelerada y que, a su vez, provocan la muerte prematura. Uno de los ejemplos más llamativos es el **síndrome de Hutchinson-Gilford, también conocido como progeria**, una enfermedad genética muy rara que se manifiesta como envejecimiento durante la infancia y adolescencia. De hecho, la muerte precoz suele producirse a una edad promedio de 14,5 años, debido principalmente a infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca o ictus cerebral.

Disfunción endotelial en progeria

Previamente el grupo del Dr. Vicente Andrés, en colaboración con el equipo liderado por el **Dr. Carlos López-Otín**, de la Universidad de Oviedo, generó un modelo de ratón que padece los mismos síntomas que los pacientes con progeria, incluyendo la enfermedad aterosclerótica precoz. Además, los autores demostraron que una de las causas principales de la aterosclerosis acelerada asociada a este síndrome es la muerte de las células de músculo liso vascular en la pared arterial.

Este nuevo estudio publicado en la revista *Circulation* ha permitido investigar cómo las alteraciones en las células de músculo liso vascular afectan a células endoteliales, un tipo celular que separa la pared arterial de la sangre. La **Dra. Rosa Nevado**, co-primera autora del estudio, señala que "*en progeria, la pérdida de las células de músculo liso induce en las células endoteliales una serie de alteraciones patológicas*". Además, "*estos cambios incluyen el reclutamiento de las células inmunes y mayor permeabilidad al LDL (llamado 'colesterol malo'), procesos que pueden acelerar la formación de placas ateroscleróticas*", añade la Dra. Hamczyk.

Los autores de este trabajo también han profundizado en los mecanismos moleculares que subyacen al proceso de EndMT en progeria

Sin embargo, la característica más llamativa de las células endoteliales en progeria es la hiperactivación de un proceso de modulación fenotípica denominado EndMT. "*Este consiste en la pérdida de los rasgos típicos de las células endoteliales y adquisición de propiedades de células de tipo mesenquimal que aceleran el desarrollo de la aterosclerosis*", explica el Dr. Andrés.

Nueva diana terapéutica

Los autores de este trabajo también han profundizado en los mecanismos moleculares que subyacen al proceso de EndMT en progeria. La Dra. Nevado indica que "*la vía de señalización de TFGβ1-SMAD3 se encuentra hiperactivada en arterias de ratones con progeria y la inhibición de dicho proceso con el fármaco SIS3 alivia síntomas de la enfermedad vascular*". La Dra. Hamczyk concluye que "*este estudio describe nuevos mecanismos celulares y moleculares involucrados en aterosclerosis asociada a la progeria y propone una nueva diana terapéutica para esta enfermedad*".

Por último, el Dr. Andrés destaca la **importancia de investigar los síndromes minoritarios como la progeria**, ya que "*no solo nos pueden ayudar a buscar tratamientos para estas enfermedades devastadoras sino también para procesos patológicos, como la aterosclerosis, que afectan a la mayoría de la población y son la causa principal de muerte a nivel mundial*", concluye el investigador.

Este estudio ha sido posible gracias al apoyo del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MICIU)/Agencia Estatal de Investigación (AEI)/10.13039/501100011033 y ERDF/EU (PID2022-141211OB-I00). El CNIC recibe apoyo del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), del MICIU, de la Fundación Pro-CNIC, y es un Centro de Excelencia Severo Ochoa (CEX2020-001041-S financiado por MICIU/AEI/10.13039/501100011033).

- Hamczyk MR, Nevado RM, Gonzalo P, Andrés-Manzano MJ, Nogales P, Quesada V, Rosado A, Torroja C, Sánchez-Cabo F, Dopazo A, Bentzon JF, López-Otín C, Andrés V. Endothelial-to-Mesenchymal Transition Contributes to Accelerated Atherosclerosis in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. Circulation. 2024 Aug 29. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065768. Epub ahead of print. PMID: 39206565.

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/circulation-investigadores-cnic-identifican-un-nuevo-mecanismo-aterosclerosis-precoz-un