JCI: Desvelan un mecanismo clave en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en el síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford

07/10/2024

Un equipo del CNIC, en colaboración con el CSIC, ha identificado un factor clave en la aterosclerosis en pacientes con síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford.

El **Síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford** (HGPS, por sus siglas en inglés, Hutchinson-Gilford progeria syndrome), es una condición genética muy rara que acelera el envejecimiento. La consecuencia más grave del HGPS es la aparición temprana de enfermedad cardiovascular.

Ahora, un equipo del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC) y el Instituto de Ciencias de Materiales de Madrid (ICMM-CSIC) ha logrado un avance significativo en la comprensión de las causas subyacentes de la enfermedad cardiovascular en pacientes con HGPS.

En concreto, el grupo liderado por el Dr. Vicente Andrés, ha identificado la activación de la vía YAP/TAZ en las células endoteliales como un factor clave en el desarrollo de la aterosclerosis en este trastorno. Este hallazgo, que se publica en *The Journal of Clinical Investigation*, ofrece nuevas perspectivas sobre los problemas vasculares que afectan a los pacientes con HGPS y abre nuevas vías potenciales para su tratamiento.

El HGPS es un trastorno genético raro causado por una mutación en el gen *LMNA*, que provoca la síntesis de una proteína tóxica llamada progerina que acelera el envejecimiento celular. Las personas con HGPS muestran signos de envejecimiento rápido en los primeros años de vida y desarrollan aterosclerosis grave en la adolescencia, lo que provoca complicaciones cardiovasculares que suelen causar la muerte prematura alrededor de los 14,5 años. A pesar de su gravedad, los mecanismos que provocan los problemas cardiovasculares en pacientes con HGPS no se han elucidado por completo.

El equipo, liderado por el Dr. Andrés, jefe del grupo de Fisiopatología Cardiovascular Molecular y Genética en el CNIC e investigador principal del Centro de Investigación Biomédica en Red sobre enfermedades cardiovasculares (CIBERCV), y el Dr. Ignacio Benedicto, jefe del grupo de Envejecimiento Vascular en el CIB-CSIC y científico visitante en el CNIC, exploraron cómo las células que recubren los vasos sanguíneos, conocidas como células endoteliales, se ven afectadas en esta enfermedad.

Para ello utilizaron tecnología avanzada de secuenciación de ARN de célula única para analizar la expresión génica de los diferentes tipos de células presentes en la pared arterial de modelos de ratón con HGPS y de ratones sanos utilizados como control.

Este enfoque permitió examinar la actividad transcripcional de células individuales con un detalle sin precedentes-

Este hallazgo, publicado en The Journal of Clinical Investigation*, ofrece nuevas perspectivas para tratar los problemas vasculares en esta enfermedad*

Sus resultados revelaron que las células endoteliales en HGPS experimentan cambios significativos en la expresión génica relacionados con la inflamación, el reclutamiento de células inmunitarias y el endurecimiento de la matriz extracelular circundante. Uno de los hallazgos más destacados fue la activación de la vía de señalización YAP/TAZ, un regulador crítico que permite a las células responder a fuerzas mecánicas, como el flujo sanguíneo y la rigidez de su entorno. Los investigadores comprobaron que en los ratones con HGPS, esta vía estaba anormalmente activa en las células endoteliales de la aorta, la arteria principal que lleva sangre desde el corazón al resto del cuerpo.

"Nuestros hallazgos sugieren que el endurecimiento de la pared arterial y los cambios en los patrones de flujo sanguíneo en los pacientes con HGPS activan la vía YAP/TAZ en las células endoteliales. Esto, a su vez, promueve la inflamación y la acumulación de células inmunitarias en las

arterias, lo que acelera el desarrollo de la aterosclerosis", explica **Dra. Ana Barettino**, primera autora, de la investigación.

El equipo también exploró las posibles implicaciones terapéuticas de estos hallazgos. Así, comprobaron si la inhibición de la vía YAP/TAZ podría reducir la progresión de la aterosclerosis en ratones con HGPS.

Para ello utilizaron verteporfina, un fármaco ya aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad.

Los resultados mostraron que el tratamiento de ratones HGPS con verteporfina disminuyó significativamente el desarrollo de aterosclerosis, además de reducir la activación de las células endoteliales y la acumulación de células inmunitarias en la aorta, dos factores clave en la aterosclerosis.

"Los resultados en nuestro modelo de ratón son muy alentadores, pues al inhibir la vía YAP/TAZ logramos reducir significativamente la progresión de la **aterosclerosis**, el principal problema médico de los pacientes con HGP", señala el Dr. Vicente Andrés.

Sin embargo, reconocen que se necesita más trabajo para comprender completamente el papel de la vía YAP/TAZ y cómo se podría inhibir de una manera segura en pacientes con HGPS.

Una preocupación potencial es que la vía YAP/TAZ también está involucrada en muchos procesos biológicos normales, incluyendo la reparación y regeneración de tejidos. Por lo tanto, cualquier terapia dirigida a inhibir esta vía necesitaría ser cuidadosamente diseñada para evitar efectos secundarios no deseados.

"Nuestro estudio representa un paso importante en la comprensión de los mecanismos detrás del envejecimiento vascular en el HGPS", destaca la Dra. Barettino. "No obstante, trasladar estos hallazgos en un tratamiento seguro y eficaz para los pacientes requerirá más investigación. Necesitamos investigar cómo podemos dirigir específicamente la terapia para inhibir la vía YAP/TAZ en las células enfermas sin afectar los tejidos sanos."

Además de su relevancia para el HGPS, el estudio tiene implicaciones más amplias para la comprensión de las enfermedades cardiovasculares en la población general.

La aterosclerosis es una de las principales causas de muerte en todo el mundo, y muchos de los procesos identificados en este estudio sobre progeria, como el endurecimiento vascular y la activación de vías inflamatorias, también están presentes en las arterias a medida que envejecemos.

"Los conocimientos que hemos obtenido al estudiar el HGPS podrían ayudarnos a comprender mejor el proceso de envejecimiento en general y los factores que contribuyen a las enfermedades cardiovasculares en personas mayores", añade el Dr. Andrés.

En este sentido, el Dr. Benedicto destaca que "**al estudiar las vías moleculares que impulsan el envejecimiento vascular, podríamos desarrollar nuevas terapias que mejoren la calidad de vida y promuevan el envejecimiento saludable**".

Este estudio ha sido financiado por subvenciones del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MICIU) y la Agencia Estatal de Investigación (AEI) (MICIU/AEI/10.13039/501100011033); fondos FEDER/UE y "NextGenerationEU"/PRTR (PID2022-141211OB-I00, PID2022-137111OA-I00, RYC2021-033805-I), y Comunidad de Madrid con cofinanciación de los fondos EIE/FSE (2017-T1/BMD-5247, 2021-5A/BMD-20944).

- *Barettino A, González-Gómez C, Gonzalo P, Andrés-Manzano MJ, Guerrero CR, Espinosa FM, Carmona RM, Blanco Y, Dorado B, Torroja C, Sánchez-Cabo F, Quintas A, Benguría A, Dopazo A, García R, Benedicto I, Andrés V. Endothelial YAP/TAZ activation promotes atherosclerosis in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. J Clin Invest. 2024 Oct 1:e173448. doi: 10.1172/JCI173448. Epub ahead of print. PMID: 39352768.*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/jci-desvelan-un-mecanismo-clave-desarrollo-enfermedad-cardiovascular-sindrome-progeria