Nature Medicine: La inhibición de una proteína previene y revierte la formación de aneurismas aórticos en el síndrome de Marfan y en otras enfermedades similares

10/01/2017

Los resultados del estudio, publicado en Nature Medicine*, sugieren un papel importante de los inhibidores de la proteína NOS2 para el tratamiento del aneurisma de la aorta torácica*

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) y del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) han descubierto que la inhibición en ratones de una proteína de la pared arterial, la óxido nítrico sintasa inducible o Nos2, es capaz de revertir la enfermedad aórtica en el síndrome de Marfan y en otras formas de aneurisma. Los resultados del estudio, publicado en la revista *Nature Medicine*, sugieren un **papel importante de los inhibidores de la proteína NOS2 para el tratamiento de los aneurismas de la aorta torácica.** Por ello, los investigadores ya han contactado con la industria farmacéutica para determinar la eficacia de estos medicamentos en ensayos clínicos con pacientes de Marfan, lo que subraya el carácter traslacional de la investigación.

Un aneurisma es una dilatación o ensanchamiento anormal de una porción de una arteria, debido a una debilidad patológica de la pared del vaso sanguíneo, que puede progresar hasta provocar la rotura del mismo. Se trata de una patología indolente, que durante periodos largos de tiempo ocasiona una sintomatología mínima o nula, pero también virulenta, pues puede experimentar de forma súbita complicaciones catastróficas, a menudo mortales. Estas características hacen imprescindible un diagnóstico precoz y certero, un seguimiento riguroso y un tratamiento con cirugía en el momento adecuado.

Debido a que el riesgo de rotura aórtica aumenta con el grado de dilatación de la arteria, los tratamientos farmacológicos actuales tratan de aminorar la presión sobre la pared arterial. Sin embargo, los fármacos utilizados para el tratamiento de estas enfermedades, incluyendo el síndrome de Marfan (una enfermedad causada por defectos en el gen de la fibrilina-1), no son capaces de evitar el deterioro de la pared aórtica, por lo que no resultan muy eficaces en la prevención de la rotura. **El tratamiento quirúrgico es el único realmente eficaz, pero no es inocuo, por lo que se indica cuando el riesgo de rotura aórtica es mayor que el de la cirugía**. Además, tampoco mejora ni detiene el problema intrínseco de la pared aórtica, que es progresivo y no se confina a un segmento anatómico concreto. Por ello, resulta imprescindible identificar los mecanismos responsables de la degeneración de la pared aórtica y descubrir nuevas dianas farmacológicas para modificar favorablemente la evolución natural de estas enfermedades.

Dianas terapéuticas

En el trabajo que se publica en *Nature Medicine* y que ha sido codirigido por el Dr. Miguel Campanero, del Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC), y el Dr. Juan Miguel Redondo, del CNIC, los investigadores han analizado los mecanismos moleculares involucrados en la formación y progresión del aneurisma aórtico torácico. De esta forma, identificaron dos posibles dianas terapéuticas: la metaloproteinasa ADAMTS1 y la óxido nítrico sintasa NOS2. El Dr. Campanero explica: "Hemos descubierto que el aumento de la expresión de NOS2, asociado con la disminución de ADAMTS1, se produce en pacientes con síndrome de Marfan y en modelos de ratón del síndrome de Marfan". Además, añade el Dr. Redondo, "aunque la producción de óxido nítrico en la aorta es necesaria para su función normal, nuestro estudio muestra que los altos niveles de óxido nítrico producidos por la NOS2 en las células del músculo liso de la aorta promueven la formación de aneurismas".

Así, los resultados de la investigación demuestran que los ratones deficientes en Adamts1 desarrollan una enfermedad similar al síndrome de Marfan y, además, que la inactivación genética de la expresión de Nos2 previene la aortopatía en ratones deficientes en Adamts1 y en un modelo de ratón del síndrome de Marfan. El estudio, aseguran los investigadores, también muestra que “la inhibición farmacológica de la producción de óxido nítrico revierte de forma rápida y eficaz la dilatación aórtica y la degeneración de la capa media de la aorta, tanto en ratones deficientes en Adamts1 como en ratones Marfan”.

La inhibición farmacológica de la proteína Nos2 no sólo previene la dilatación patológica de la aorta torácica, sino que incluso es capaz de revertirla

"Por vez primera hemos mostrado que la inhibición farmacológica de Nos2 no sólo previene la enfermedad aórtica torácica, sino que también tiene capacidad curativa", asegura el Dr. Redondo. Los investigadores han comprobado asimismo que el inhibidor de NOS2 1400W era igualmente eficaz en ratones con Marfan, jóvenes y más mayores, lo que sugiere que Nos2 es esencial tanto en el comienzo como durante la progresión de la enfermedad. Y aunque advierten que hay que ser precavidos a la hora de trasladar las conclusiones obtenidas en modelos de ratón a la enfermedad humana, “la poderosa y extremadamente rápida acción de la inhibición de la proteína Nos2 en la reversión de aortopatías en el modelo de ratón justifica plenamente el inicio de ensayos preclínicos y clínicos con fármacos que inhiben NOS2, tanto para el tratamiento del síndrome de Marfan como de otras enfermedades aórticas ", señala el Dr. Campanero. Además, añade el Dr. Redondo, "debido a que los inhibidores de NOS2 se han utilizado con seguridad en ensayos clínicos para otras enfermedades, como la artritis reumatoide, la migraña o la endotoxemia, creemos que los inhibidores específicos NOS2, podrían ser utilizados en muy poco tiempo para el tratamiento de la enfermedad aórtica". Los hallazgos publicados en *Nature Medicine* son, por lo tanto, muy buenas noticias, concluyen los investigadores.

El estudio ha sido financiado por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, el CSIC, la Fundación Pro CNIC, la Fundación La Marató, la Red de Investigación Cardiovascular (RIC) y el CIBER de cardiovascular (CIBERCV) del Instituto de Salud Carlos III.

Oller, J., Mendez-Barbero, N., Ruiz, E. J., Villahoz, S., Renard, M., Canelas, L. I., . . . Redondo, J. M. (2017). Nitric oxide mediates aortic disease in mice deficient in the metalloprotease Adamts1 and in a mouse model of Marfan syndrome. Nature Medicine. doi:10.1038/nm.4266

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-medicine-inhibicion-proteina-previene-revierte-formacion-aneurismas-aorticos