Circulation: Descubren a los responsables de la aterosclerosis acelerada y muerte prematura en progeria

05/03/2018

Investigadores del CNIC, del CIBERCV y de la Universidad de Oviedo han creado el primer modelo de ratón con aterosclerosis acelerada por la proteína progerina

El síndrome de Hutchinson-Gilford (HGPS, o progeria) es una enfermedad genética muy rara que afecta a menos de 400 personas en todo el mundo y para la que no hay tratamiento eficaz. Su característica más importante es el envejecimiento prematuro acompañado de desarrollo acelerado de aterosclerosis y muerte prematura a una edad media de 14 años, predominantemente por infarto de miocardio o ictus cerebral, procesos patológicos causados por la ruptura de lesiones ateroscleróticas inestables. Ahora, investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) y del CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), liderados por el Dr. Vicente Andrés, han creado el primer modelo de ratón que padece aceleramiento de aterosclerosis inducido por la proteína progerina, implicada en el desarrollo de la HGPS. En estos

animales han mostrado que las células de músculo liso de los vasos son las principales responsables del aceleramiento de la aterosclerosis y muerte prematura características. Los resultados de este estudio se publican en la revista *Circulation* y señalan a las células de músculo liso como una posible diana terapéutica para combatir la aterosclerosis prematura en la progeria. El trabajo se ha realizado en colaboración con el Dr. Carlos López-Otín, de la Universidad de Oviedo, y el Dr. Jacob Bentzon, del CNIC.

La edad constituye el principal factor de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, la causa principal de muerte y discapacidad en el mundo, debido en gran parte al envejecimiento progresivo de la sociedad. En el caso de HGPS, una enfermedad causada por una mutación puntual en el gen *LMNA* que provoca la expresión de una proteína anómala llamada progerina, el deterioro cardiovascular y el envejecimiento están acelerados. Además, los niños afectados, que son heterocigotos para esta mutación, presentan síntomas de envejecimiento prematuro, incluyendo pérdida de pelo y grasa subcutánea, osteoporosis, rigidez de las articulaciones, y arrugas y moteado de la piel.

La ausencia de un tratamiento eficaz o de cura para los pacientes con HGPS se debe al limitado conocimiento que se tiene actualmente sobre los mecanismos responsables de la aceleración de la aterosclerosis en progeria, en gran parte debido a la falta de modelos animales apropiados. Ahora, utilizando ratones con la mutación responsable de la enfermedad que expresan progerina en todos sus tejidos, los investigadores del CNIC, CIBERCV y de la Universidad de Oviedo han generado el primer modelo animal de progeria que presenta aterosclerosis prematura, la causa principal de muerte en niños con HGPS. Además, han generado y analizado ratones que expresan progerina solo en diferentes células involucradas en el desarrollo de aterosclerosis para identificar qué células son las responsables de la patología cardiovascular en HGPS.

Rotura de placa

La aterosclerosis se caracteriza por el progresivo engrosamiento de la pared arterial y el estrechamiento de la luz del vaso debido al crecimiento de la placa aterosclerótica, que puede sufrir roturas y erosiones y provocar un infarto o ictus. Estas complicaciones graves, señala la Dra. Magda Hamczyk, primera autora del trabajo, se manifiestan normalmente después de décadas de progresión de la aterosclerosis, pero se precipitan drásticamente en los pacientes con HGPS. En este trabajo, explica la Dra. Hamczyk, “**hemos demostrado que la muerte de las células de músculo liso de la pared arterial de ratones progéricos es un evento que se desencadena en las fases iniciales de la enfermedad y que provoca la acumulación anómala de lipoproteínas en los vasos**. Dicho incremento, –añade- acelera muy significativamente la formación de las lesiones ateroscleróticas. Además, concluye, “la pérdida de células de músculo liso vascular desestabiliza la placa y provoca su ruptura en fases más avanzadas del proceso. Finalmente, “la rotura de la placa puede causar un infarto de miocardio y provocar la muerte”, señala el Dr. Ricardo Villa-Bellosta, co-autor del trabajo.

El estudio muestra que las células de músculo liso de los vasos son las principales responsables del aceleramiento de la aterosclerosis y muerte prematura en un modelo experimental de progeria

Estos resultados han permitido, además, identificar a las células del músculo liso de la pared arterial como un posible objetivo terapéutico para combatir la aterosclerosis prematura en HGPS. Según el Dr. Vicente Andrés, “disponer de este nuevo modelo animal nos está permitiendo avanzar en el conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares que provocan enfermedad cardiovascular y envejecimiento acelerado en progeria, un objetivo indispensable para poder desarrollar nuevas terapias para tratar eficazmente a pacientes afectados por esta grave enfermedad”. Asimismo, agrega, “teniendo en cuenta que la expresión de progerina se ha detectado en células y tejidos de individuos no afectados de HGPS y que el envejecimiento prematuro y fisiológico comparten muchos mecanismos y síntomas, la investigación en progeria puede contribuir a identificar mecanismos causantes del envejecimiento normal y ayudar a promover un envejecimiento más saludable”.

Hamczyk, M. R., Villa-Bellosta, R., Gonzalo, P., Andrés-Manzano, M. J., Nogales, P., Bentzon, J. F., . . . Andrés, V. (2018). Vascular Smooth Muscle-Specific Progerin Expression Accelerates Atherosclerosis and Death in a Mouse Model of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. Circulation.

doi:10.1161/circulationaha.117.030856

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/circulation-descubren-responsables-aterosclerosis-acelerada-muerte-prematura-progeria