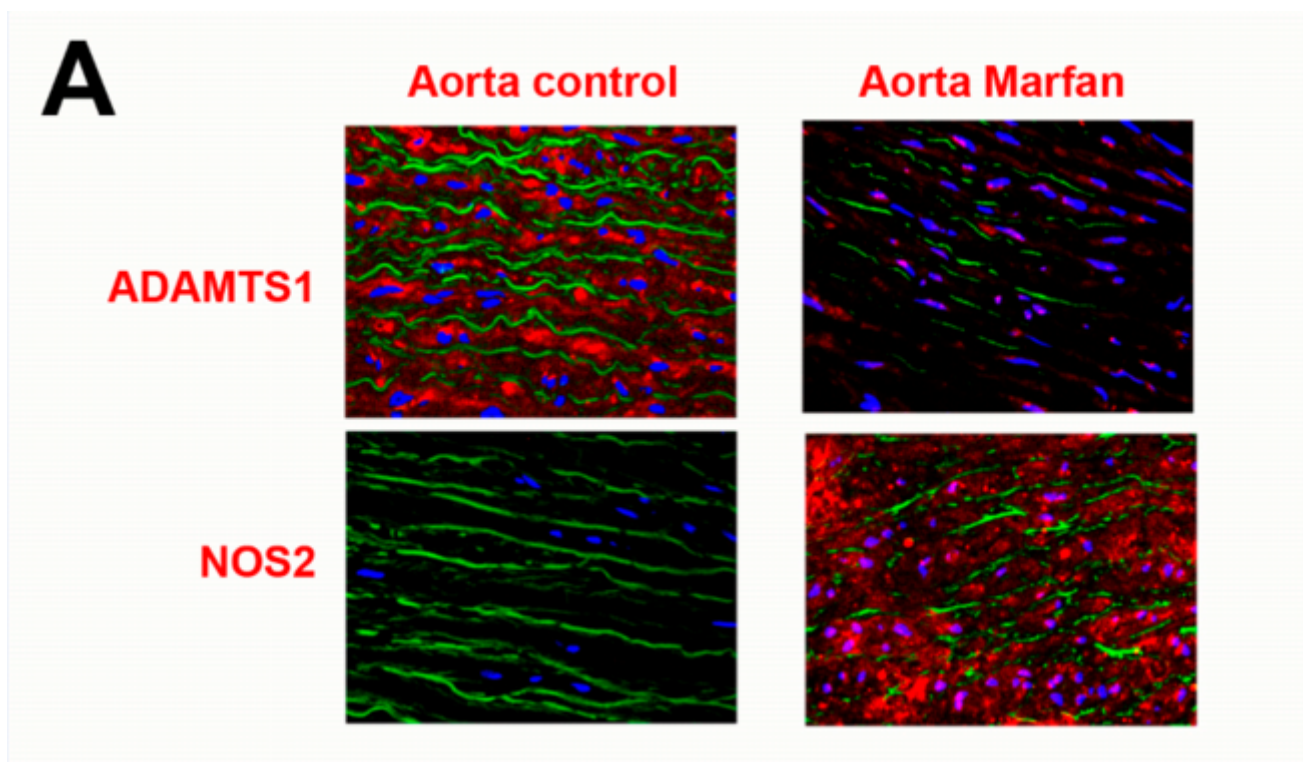


IDIVAL participa en la gestación de una nueva perspectiva de tratamiento para el síndrome de Marfan y otras enfermedades de la aorta

Investigadores del IDIVAL, pertenecientes al Hospital Valdecilla y a la Universidad de Cantabria, han colaborado en un estudio publicado el pasado lunes en la prestigiosa revista *Nature Medicine* en el que se demuestra que la inhibición farmacológica de la proteína NOS2 no solo previene la dilatación patológica de la aorta torácica en el síndrome de Marfan y en otras enfermedades similares, sino que incluso es capaz de revertirla. El estudio ha sido liderado por los Doctores Miguel Campanero del Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (CSIC) y Juan Miguel Redondo del Centro Nacional de Investigación Cardiovascular (CNIC).



La inhibición de la proteína NOS2 tiene potencial terapéutico en el síndrome de Marfan. (A) Se muestran los cambios que se producen en la expresión de las proteínas ADAMTS1 y NOS2 (ambas en color rojo) y las alteraciones de las fibras elásticas (en verde) en la pared sana de la aorta de donantes (Aorta control) y en la de pacientes con síndrome de Marfan (Aorta Marfan). / CNIC

Los investigadores 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 – caracterizado por anomalías en la aorta, esqueléticas y oculares– 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 de estas enfermedades, incluyendo el síndrome de Marfan, tratan de reducir el estrés mecánico sobre la pared aórtica disminuyendo la energía de la contracción cardíaca y la presión arterial. Sin embargo, estos fármacos no evitan el deterioro estructural de la pared aórtica, por lo que no son muy eficaces en la prevención de su 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 publicado 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. Los resultados demuestran que los ratones deficientes en Adamts1 desarrollan una enfermedad similar al síndrome de Marfan y, lo que es más importante, la inactivación genética o farmacológica de NOS2 previene y revierte la aortopatía en los ratones deficientes en ADAMTS1 y en ratones con síndrome de Marfan experimental.

El Dr. Nistal, líder del grupo IDIVAL que ha colaborado en el proyecto, explica: "Este trabajo supone un avance significativo en nuestra comprensión de la patología molecular subyacente en la enfermedad de Marfan y en otras enfermedades relacionadas, y abre nuevas y esperanzadoras vías para su tratamiento con fármacos. El hallazgo de la regresión de la dilatación aórtica en animales añosos y con modelos agresivos de Marfan me parece particularmente relevante, porque nos proporciona herramientas farmacológicas de base etiopatogénica que tal vez permitan abordar eficazmente el tratamiento, no sólo de las formas neonatales más agresivas de la enfermedad, sino de pacientes de cualquier edad. Para nuestro grupo ha sido un privilegio poder colaborar en un proyecto de alto

nivel científico y con una perspectiva de investigación netamente traslacional”.

La aplicación en humanos aún requerirá tiempo

Advierte la Dra. Hurlé, investigadora del Departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad de Cantabria y coautora: “Hay que ser precavidos a la hora de trasladar a la enfermedad humana las conclusiones obtenidas en modelos experimentales animales. No obstante, la eficacia de los fármacos inhibidores específicos de la NOS2 en la reversión de la dilatación aórtica en los modelos con ratones animan a la realización de ensayos clínicos, tanto para el tratamiento del síndrome de Marfan como de otras enfermedades aórticas similares”.

Cita:

[Nat Med](#). 2017 Jan 9. doi: 10.1038/nm.4266. [Epub ahead of print]

Nitric oxide mediates aortic disease in mice deficient in the metalloprotease *Adams1* and in a mouse model of Marfan syndrome.

[Oller J](#)¹, [Méndez-Barbero N](#)¹, [Ruiz EJ](#)¹, [Villahoz S](#)¹, [Renard M](#)², [Canelas LI](#)¹, [Briones AM](#)³, [Alberca R](#)¹, [Lozano-Vidal N](#)¹, [Hurlé MA](#)⁴, [Milewicz D](#)⁵, [Evangelista A](#)⁶, [Salaices M](#)³, [Nistal JF](#)⁴, [Jiménez-Borreguero LJ](#)⁷, [De Backer J](#)³, [Campanero MR](#)⁸, [Redondo JM](#)^{1,9}.

- ¹Gene regulation in cardiovascular remodeling and inflammation group, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain.
- ²Center for Medical Genetics Ghent, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.
- ³Department of Pharmacology, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain.
- ⁴Cardiovascular Surgery and Department of Physiology and Pharmacology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander, Spain.
- ⁵Division of Medical Genetics, University of Texas, Houston, USA.
- ⁶Servei de Cardiologia, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.
- ⁷Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares and Hospital de la Princesa, Madrid, Spain.
- ⁸Department of Cancer Biology, Instituto de Investigaciones Biomedicas Alberto Sols, Consejo Superior de Investigaciones Científicas-Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain.
- ⁹Centro de Investigaciones Biomédicas en RED en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Spain.