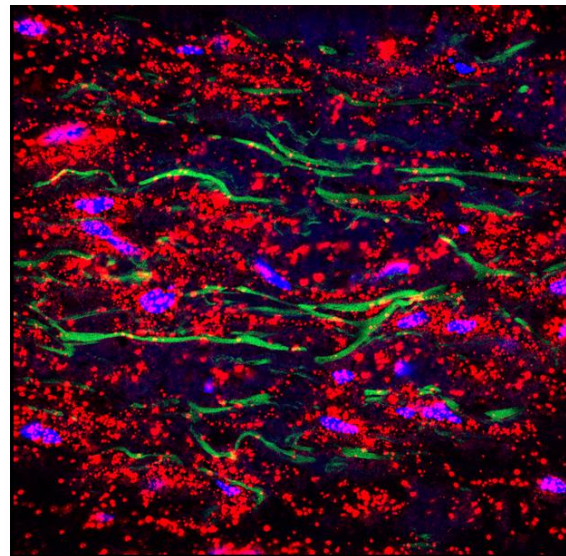
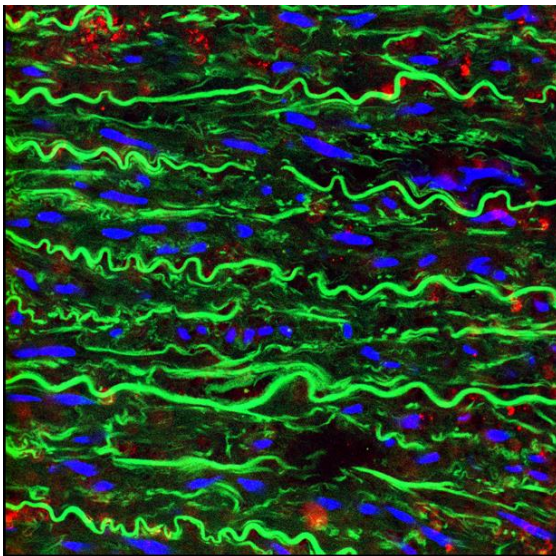




Madrid, martes 11 de mayo de 2021

## La inhibición de dos proteínas activadas por óxido nítrico revierte los aneurismas de aorta del síndrome de Marfan

- Un equipo dirigido por científicos del CSIC y el CNIC ha hallado que los pacientes con este trastorno tienen sobreactivada la ruta del óxido nítrico en la arteria aorta
- Los resultados podrían abrir la vía a mejorar el seguimiento clínico y el pronóstico de estos pacientes



A la izquierda, imagen de la aorta de un individuo sano y, a la derecha, imagen de la aorta de un paciente con síndrome de Marfan. La desintegración de las fibras elásticas se muestra en verde y la sobreactivación de la proteína PRKG mediante los puntos rojos. / CNIC-CSIC

Un equipo dirigido por investigadores del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM-CSIC-UAM) y el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) ha descubierto que los altos niveles de actividad de dos proteínas reguladas por óxido nítrico son responsables de la enfermedad aórtica que presentan los pacientes con síndrome de Marfan. El estudio, llevado a cabo en ratones, demuestra que, cuando se inhibe la actividad o la expresión de la enzima guanilato ciclasa soluble (sGC) y la proteína quinasa dependiente de cGMP tipo I (PRKG1), se revierte la aortopatía asociada

a este síndrome. Los resultados del estudio, publicado en el último número de la revista *Nature Communications*, identifican nuevas dianas terapéuticas y marcadores de activación de esta ruta que podrían ser útiles para la monitorización y seguimiento de la enfermedad.

Los afectados por este trastorno hereditario, que provoca daños en el tejido conjuntivo, es decir, en las fibras encargadas de cohesionar y sujetar los órganos y sistemas del cuerpo, tienen sobreactivada en la arteria aorta la ruta del óxido nítrico, la cual es responsable de los aneurismas aórticos asociados a la enfermedad. El aneurisma aórtico es una dilatación progresiva y debilitamiento de la pared de la arteria aorta. Dicho aneurisma puede ser inocuo e indolente, pero, en ciertos casos, se produce la disección (o desgarro) de la aorta en estas regiones aneurismáticas, provocando la muerte del paciente, explican los investigadores.

Las principales afecciones de este síndrome se producen en el esqueleto, los ojos, el corazón y los vasos sanguíneos, siendo de especial relevancia la generación de aneurismas aórticos y disecciones (TAAD). De hecho, comenta el investigador del CNIC **Juan Miguel Redondo** “más del 90% de la mortalidad de este síndrome se debe a disecciones aórticas”. Actualmente, los fármacos utilizados para tratar la enfermedad están dirigidos a reducir la presión sobre la pared arterial, pero no previenen su deterioro. La intervención quirúrgica es el único tratamiento efectivo para la aortopatía que acompaña al síndrome.

## La clave está en el óxido nítrico

El trabajo, cuyas primeras autoras son **Andrea de la Fuente Alonso** y **Marta Toral**, descubre el papel esencial del óxido nítrico en la enfermedad aórtica del síndrome de Marfan. “Habíamos descubierto la presencia de altos niveles de expresión de una proteína con una gran capacidad de producir óxido nítrico en la aorta de pacientes Marfan y del modelo animal de la enfermedad, por lo que decidimos investigar en profundidad el papel del óxido nítrico en la enfermedad aórtica”, explica el investigador del CSIC **Miguel Campanero**.

“Observamos cómo el tratamiento con óxido nítrico es capaz de inducir en ratones sanos TAAD similares a los presentes en ratones Marfan. Además, se reproduce la degeneración de la pared aórtica presente en ratones con este síndrome, fenómeno indispensable para el desarrollo de TAAD”, añade **Redondo**. “De esta forma, hemos descubierto que la producción elevada de óxido nítrico es necesaria y suficiente para el desarrollo de TAAD en el síndrome de Marfan”, concluyen los investigadores.

Dada la importancia que el óxido nítrico ha demostrado tener en el desarrollo de TAAD, los investigadores decidieron centrarse en el estudio de la enzima sGC y de la proteína PRKG1, ambas reguladas por el óxido nítrico. “Nuestro estudio ha revelado que tanto la sGC como la PRKG1 tienen niveles de actividad elevados en las muestras obtenidas de ratones y pacientes Marfan”, asegura **Redondo**.

“De hecho, inhibidores farmacológicos de estas dos proteínas o el silenciamiento génico de Prkg1 son capaces de revertir por completo la aortopatía presente en ratones

Marfan. Esto demuestra que la ruta del NO-sGC-PRKG1 media el desarrollo de TAAD en este síndrome”, añade **Campanero**.

Debido a la necesidad del desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento de la aortopatía en el Síndrome de Marfan, destaca **Redondo**, “este estudio abre la puerta al uso de inhibidores de la sGC y la PRKG1 en ensayos preclínicos y clínicos para esta enfermedad y posiblemente también para otras enfermedades aórticas”.

Además, los investigadores han analizado las posibles huellas que los altos niveles de óxido nítrico podrían haber dejado en la sangre. “En colaboración con la Unidad de Proteómica del CNIC y con grupos clínicos de los hospitales Vall D’Hebron, Puerta de Hierro, Marqués de Valdecilla y Ghent University Hospital, hemos comprobado que, a consecuencia de los elevados niveles de óxido nítrico, hay un incremento, tanto de la nitración (una modificación de las proteínas inducida por el óxido nítrico) como de cGMP en la sangre de ratones y pacientes con síndrome de Marfan”, indica **Campanero**.

Esto, señala **Redondo**, “es un descubrimiento que puede ser importante para los pacientes con este síndrome, ya que dichas moléculas podrían usarse como biomarcadores para el seguimiento de la enfermedad y cuyo potencial valor pronóstico estamos estudiando”.

El estudio ha sido financiado por la Fundación “la Caixa”, el Ministerio de Ciencia, Investigación y Universidades, la Comunidad de Madrid, el CSIC, la Fundación Pro CNIC, la Fundación Marfan de EE UU, la Fundación La Marató y el CIBER de cardiovascular (CIBER-CV) del Instituto de Salud Carlos III.

de la Fuente-Alonso, A; Toral, M; Alfayate, A; Ruiz-Rodríguez, M.J; Bonzon-Kulichenko, E; Teixido-Tura, G; Campanero, M.R; and Redondo, J.M. **Aortic disease in Marfan syndrome is caused by overactivation of sGC-PRKG signaling by NO.** *Nature Communications*. DOI: 10.1038/s41467-021-22933-3

CNIC Comunicación / CSIC Comunicación