

Identifican una nueva diana terapéutica para frenar el avance del aneurisma aórtico abdominal

- **Investigadores del CIBERCV, el CSIC y el IIB Sant Pau determinan que la inhibición farmacológica de la enzima PDE4B, implicada en otras enfermedades con componente inflamatorio, previene la formación del aneurisma y su desarrollo**
- **“El tratamiento con rolipram, un medicamento inhibidor de PDE4, permitió atenuar la inflamación y el estrés oxidativo implicados en el avance de la enfermedad, preservar la integridad vascular y frenar la progresión del aneurisma y su gravedad, abriendo así una nueva vía terapéutica”, indican los investigadores**

Barcelona, 19 de abril de 2021.- La inhibición farmacológica de la enzima PDE4B, implicada en distintas enfermedades de componente inflamatorio, podría ofrecer una nueva vía terapéutica para la prevención y el tratamiento del aneurisma aórtico abdominal. Así lo confirma un estudio desarrollado por investigadores del CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC) y en el Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (IIB Sant Pau) que ha sido publicado en la revista *Antioxidants*.

El aneurisma aórtico abdominal es una afección potencialmente mortal que consiste en una dilatación localizada y permanente de la aorta abdominal, cuya prevalencia puede alcanzar el 4-7% de los varones de más de 65 años. Con el tiempo, el diámetro aórtico tiende a expandirse y se incrementa el riesgo de ruptura, la complicación más grave de esta enfermedad, que produce una hemorragia interna extensa. Este evento es responsable de entre el 1% y el 2% del total de muertes por cualquier causa y constituye uno de los principales desencadenantes de muerte súbita en varones ancianos.

A pesar de la alta morbilidad y mortalidad por esta patología, hasta el momento ningún fármaco ha demostrado limitar el crecimiento o el riesgo de rotura del aneurisma, por lo que la vigilancia de la evolución de los aneurismas pequeños y su reparación quirúrgica es el único enfoque para su tratamiento en la actualidad. En este contexto, el hallazgo de alternativas farmacológicas es prioritario para la investigación, un camino que se ve obstaculizado por la complejidad de la patogénesis de la enfermedad, cuya comprensión es aún incompleta.

Inflamación y estrés oxidativo, claves en el progreso de la enfermedad

Entre los mecanismos biológicos que condicionan la aparición y progresión del aneurisma aórtico abdominal, la inflamación y el estrés oxidativo juegan un papel clave. Por ello, en este nuevo estudio, los investigadores pusieron el foco en una

familia de enzimas, las PDE4, implicadas en la fisiopatología de distintas enfermedades inflamatorias, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las enfermedades inflamatorias del intestino, la artritis reumática, la dermatitis atópica, el asma, la psoriasis y el lupus. “Se ha constatado que PDE4 es una diana terapéutica útil para el tratamiento de diversas afecciones inflamatorias pero, sin embargo, ningún estudio ha evaluado hasta el momento su validez en el aneurisma aórtico abdominal”, explica Cristina Rodríguez Sinovas, una de las coordinadoras de este estudio.

Papel de PDE4B en la patogénesis del aneurisma aórtico abdominal

Para confirmar el papel de PDE4 en esta enfermedad, los investigadores del CIBERCV estudiaron la expresión de estas enzimas en modelos de ratón a los que se indujo el aneurisma aórtico abdominal, así como en muestras de aneurismas humanos. En concreto, se analizó la implicación de dos variantes de esta familia, PDE4B y PDE4D, por su papel en la inflamación y el estrés oxidativo.

Los resultados mostraron que la presencia de PDE4B estaba muy incrementada en los animales con aneurisma aórtico abdominal, así como en las muestras humanas de aneurisma, sugiriendo su implicación en la patogénesis de esta enfermedad vascular.

Inhibición de PDE4B con rolipram

Teniendo en cuenta estos hallazgos, los investigadores pusieron a prueba la inhibición de PDE4B con la administración de rolipram, un fármaco inhibidor de las enzimas PDE4. Este tratamiento aplicado en ratones con aneurisma aórtico abdominal consiguió limitar el crecimiento del diámetro aórtico y redujo la incidencia y la gravedad del aneurisma. “La atenuación del aumento del diámetro aórtico en ratones tratados con rolipram es el resultado combinado de los efectos antiinflamatorios y antioxidantes, que proporcionan una vasoprotección general y una mejora del remodelado vascular”, explica José Martínez González, que ha codirigido este trabajo.

En este sentido, “los resultados sugieren que el bloqueo selectivo de la actividad de PDE4 podría ser también una estrategia terapéutica prometedora para múltiples patologías vasculares con un componente inflamatorio, desde el aneurisma aórtico abdominal hasta la aterosclerosis, la reestenosis y la trombosis venosa”, concluye Saray Varona, primera autora de la investigación.

Este estudio ha sido liderado por Cristina Rodríguez, del Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, y José Martínez González, investigador del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB, CSIC), y se ha desarrollado en colaboración con Vicente Andrés del CNIC, todos ellos investigadores del CIBERCV.

Artículo de referencia:

Varona, S.; Puertas, L.; Galán, M.; Orriols, M.; Cañes, L.; Aguiló, S.; Camacho, M.; Sirvent, M.; Andrés, V.; Martínez-González, J.; Rodríguez, C. **Rolipram Prevents the Formation of Abdominal Aortic Aneurysm (AAA) in Mice: PDE4B as a Target in AAA.** *Antioxidants* 2021, 10, 460. <https://doi.org/10.3390/antiox10030460>

Sobre el CIBERCV

El CIBER (Consortio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P.) depende del Instituto de Salud Carlos III –Ministerio de Ciencia e Innovación– y está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). El CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) lo forman 40 grupos de investigación seleccionados sobre la base de su excelencia científica pertenecientes a 24 instituciones consorciadas. Su trabajo se articula alrededor de 6 líneas de investigación enfocadas en los principales desafíos de la salud cardiovascular, con 4 programas longitudinales (daño miocárdico, enfermedad arterial, insuficiencia cardíaca y cardiopatías estructurales) y 2 programas transversales (biomarcadores y plataformas, y epidemiología y prevención cardiovascular).

Más información:

Unidad de Cultura Científica UCC+i CIBER
cultura.cientifica@ciberisciii.es