

Publicado en la edición digital de *Journal of Clinical Investigation*

Un equipo del CIC descubre una ruta clave en el desarrollo de la hipertensión

- El estudio, realizado en ratones, demuestra que la oncoproteína Vav2 regula la activación de una ruta de señalización, desconocida hasta este momento, que permite respuestas efectivas de los vasos sanguíneos al óxido nítrico, un gas fisiológico que media la relajación vascular.
- El estudio demuestra que la proteína Vav actúa a nivel fisiológico de manera análoga a la “Viagra”, un fármaco que elimina problemas de erección y de hipertensión pulmonar a través de la inhibición de la fosfodiesterasa de tipo 5.
- Esta ruta, cuando no funciona normalmente, provoca fallos en la relajación vascular por óxido nítrico y, como consecuencia, da lugar al desarrollo de la hipertensión y de cuadros clínicos asociados a la misma como son la remodelación cardiovascular, la fibrosis cardíaca y disfunciones renales.
- Los resultados de la investigación permitirán conocer mejor el desarrollo de la hipertensión y otras enfermedades derivadas de la misma, identificar genes asociados a las mismas y el desarrollo de nuevos fármacos contra estas enfermedades.

Salamanca, 15 de diciembre, 2009. Un equipo del Centro de Investigación del Cáncer (CIC-IBMCC) y la Universidad de Salamanca ha descubierto una nueva ruta de señalización, desconocida hasta este momento, que es fundamental para el equilibrio del sistema cardiovascular y que, cuando funciona mal, provoca hipertensión y los problemas cardiovasculares habitualmente asociados a dicha enfermedad.

Los resultados de la investigación, dirigida por **Xosé Bustelo**, que trabaja en el Centro de Investigación del Cáncer (centro mixto del CSIC y la Universidad de Salamanca), fueron publicados esta semana en la edición digital de la revista científica *Journal of Clinical Investigation* y, ya en formato papel, se publicarán el día 4 de enero de 2010. Junto con el Dr. Bustelo, el trabajo fue realizado por el **Dr. Vincent Sauzeau** (Centro de Investigación del Cáncer) y con la colaboración de las **Dras. María José Montero** y **María Ángeles Sevilla** (Departamento de Fisiología y Farmacología,

Universidad de Salamanca). El hallazgo se produjo gracias al estudio pormenorizado de las alteraciones moleculares y fisiológicas que tenían unos ratones, desarrollados previamente por el mismo equipo de investigación, que desarrollaban hipertensión como consecuencia de la eliminación del gen que codifica para la oncoproteína Vav2.

El Dr. Bustelo explica la importancia de la investigación: “La clave es que hemos descubierto una nueva ruta de señalización, desconocida hasta este momento, que afecta de manera muy directa al funcionamiento del sistema cardiovascular. Debido a ello, hemos podido demostrar que la alteración de la función de diversos elementos de esta ruta da lugar a problemas en la reacción de los vasos sanguíneos a óxido nítrico y, como consecuencia, al desarrollo de la hipertensión, una enfermedad que en estos momentos afecta a un porcentaje muy elevado de la población de los países más desarrollados. Esto es importante, puesto que hasta ahora se conocen muy pocos ejemplos de desarrollo de hipertensión a raíz de la mutación o alteración de un único gen. Esto, obviamente, implica a su vez el que tengamos ahora diversos puntos diferentes con los que atacar el problema cardiovascular a nivel farmacológico y, por tanto, para el desarrollo de nuevos fármacos contra esta enfermedad”.

El equipo del Dr. Bustelo había demostrado hace dos años que ratones modificados genéticamente que carecían de expresión de la proteína Vav2, una molécula implicada en respuestas inmunes y en el desarrollo del cáncer, presentaban un cuadro clínico similar al hallado en pacientes humanos con hipertensión como era el desarrollo de defectos graves en el corazón, los vasos sanguíneos y los riñones. Además, estos ratones eran interesantes desde un punto de vista clínico porque se habían encontrado similitudes entre la manera en que se desarrollaban su enfermedad cardiovascular y la evolución que esta enfermedad seguía en humanos. En primer lugar, al igual que en caso del hombre, se pudo comprobar que el desarrollo de la hipertensión en los ratones modificados genéticamente era progresivo en el tiempo, alcanzando máximos niveles en los ratones adultos. Además, se vio que la evolución de la enfermedad conllevaba la aparición de otras disfunciones paralelas halladas también en humanos, como eran procesos fibróticos en el corazón y riñón o alteraciones en la función normal de los riñones. Finalmente, se demostró que los problemas ocasionados por la supresión de la proteína Vav2 tanto a nivel cardiovascular como renal podían ser fácilmente eliminados a través de la administración de medicamentos usados para el tratamiento de la hipertensión en humanos.

La disección a nivel genético y molecular de los problemas que presentaban estos ratones ha permitido ahora descubrir al laboratorio del Dr. Bustelo la causa que originaba sus problemas cardiovasculares. En concreto, los investigadores han descubierto una nueva ruta, activada por óxido nítrico y mediada por la acción de la proteína Vav2, que contribuye a la inactivación de una proteína clave en la regulación de la presión arterial, la fosfodiesterasa de tipo 5. En condiciones normales, la acción del óxido nítrico y la ruta de Vav2 permite inhibir la actividad de la fosfodiesterasa lo que, a su vez, permite dilatar los vasos sanguíneos y bajar la presión arterial cuando ello es necesario. Sin embargo, como menciona el Dr. Bustelo, “nuestro trabajo ha permitido ver que, en ausencia de Vav2 o de los elementos de la nueva ruta de señalización ahora descubierta, el óxido nítrico no puede inhibir adecuadamente dicha fosfodiesterasa, lo que da lugar a una dilatación defectuosa de los vasos sanguíneos y, consecuentemente, a la imposibilidad de bajar la presión arterial cuando ello es necesario. Esto desencadena a su vez toda una cascada de procesos que, en última instancia, contribuyen al desarrollo de un estado hipertenso y los cuadros clínicos asociados al mismo”.

“La anécdota de este estudio es que la fosfodiesterasa de tipo 5 es una diana farmacológica de mucho interés en estos momentos porque, a través de su acción en la ruta del óxido nítrico, es responsable de procesos de dilatación de vasos sanguíneos que contribuyen a procesos de erección e hipertensión pulmonar. De hecho, la Viagra conocida por todos para tratar problemas de erección es un inhibidor de dicha fosfodiesterasa. Por tanto, podríamos decir que Vav2 y la ruta de señalización ahora descubierta actúan a nivel fisiológico como análogos de la Viagra. Tal es así, que la hipertensión y enfermedad cardiovascular de estos ratones puede ser tratada efectivamente suministrando dicho fármaco a los animales”.

Dado que este trabajo ha identificado todos los elementos de la ruta de señalización que contribuyen a la inhibición de la fosfodiesterasa de tipo cinco, es probable que los resultados ahora publicados “puedan contribuir al desarrollo de nuevos fármacos para tratar enfermedades relacionadas directa o indirectamente con la hipertensión. Además, los vasos sanguíneos, corazones y riñones de estos ratones pueden ser sondeados ahora a nivel genómico y proteómico para poder identificar biomarcadores que ayuden a predecir la enfermedad en estadios muy tempranos de su desarrollo”, aclara el Dr. Bustelo. La continuación de estas investigaciones, según explica el director del equipo de investigación, permitirán por tanto ahondar aún más en la evolución paso a paso de la hipertensión, identificar nuevos genes que intervienen en su desarrollo y aplicar los resultados al diagnóstico de pacientes y la búsqueda de nuevos fármacos para combatirla.

La hipertensión o presión arterial elevada es una enfermedad cuyo origen aún es desconocido. Supone la principal causa de muerte en Europa y afecta a más del 25% de la población adulta de los países industrializados. Además es un factor de riesgo importante para otras enfermedades cardiovasculares como la isquemia del corazón, la trombosis y las dolencias renales.

El ratón modificado genéticamente para eliminar la proteína Vav2 ha sido patentado por la Oficina de Transferencia Tecnológica del CSIC.