

El estrés del retículo endoplasmático como nueva diana terapéutica en el tratamiento del aneurisma de aorta abdominal.

Miquel Navas¹, Mercedes Camacho², José Román², Joan Fité¹, José Martínez³, Cristina Rodríguez², María Galán²

1) Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau 2) Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau; CIBERCV 3) Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC). IIB-Sant Pau. CIBERCV

Objetivo:

Actualmente no existen terapias efectivas para frenar el desarrollo del aneurisma de aorta abdominal (AAA) y su tratamiento se limita a la reparación quirúrgica. Por ello, nuestro objetivo es determinar si la inhibición del estrés del retículo endoplasmático (RE) es una terapia efectiva para reducir la degeneración vascular en el AAA.

Métodos:

Se analizó la expresión de marcadores del estrés del RE mediante PCR a tiempo real, western-blot e inmunotinción en la aorta abdominal de una cohorte de 100 pacientes con AAA y 20 donantes sanos y en un modelo murino de AAA (deficiente en apolipoproteína E infundido con angiotensina II). En estos animales se evaluó el efecto de inhibidores clásicos del estrés del retículo endoplasmático: fenilbutirato sódico (PBA; 1 g/Kg/día) y ácido tauroursodeoxicólico (TUDCA; 150 mg/Kg/día). Tanto la presión arterial (método del manguito en la cola) como el diámetro aórtico (ultrasonografía abdominal) se monitorizaron a tiempo 0 y en los días 3, 7, 14, 21 y 28 del estudio.

Resultados:

En pacientes con AAA la activación del estrés del RE se confirmó con el aumento de la expresión génica y proteica de ATF6, IRE-1, XBP-1 y CHOP. En la línea de estos resultados se observó una exacerbación de la apoptosis en la pared vascular y un incremento del estrés oxidativo y de la expresión de NOX2 y p22phox. En el modelo murino se observó un aumento en la expresión de ATF4, GRP78 e IRE-1 y en NOX1 y NOX2 pero no en ATF6, CHOP y NOX4 en el AAA. La administración de PBA y TUDCA redujo la incidencia de AAA disminuyendo la dilatación aórtica y la desestructuración de la pared vascular.

Conclusiones:

Nuestros resultados evidencian la activación de estrés del RE en el AAA humano y sugieren que su inhibición podría constituir una estrategia terapéutica para esta enfermedad.