

## **Confirman el papel clave del receptor NOR-1 en la progresión del aneurisma aórtico abdominal**

- **Investigadores del CIBERCV, el CSIC y el IIB Sant Pau determinan, en modelos animales, su contribución clave en los mecanismos que conducen a la formación del aneurisma**
- **“La mayor expresión de NOR-1 en las células del músculo liso vascular indujo la formación de aneurismas en la aorta abdominal en respuesta a Angiotensina II y potenció la inflamación, el remodelado y el estrés oxidativo vascular, así como alteró de forma importante la expresión génica en la aorta reproduciendo la enfermedad humana”, indican los investigadores**

**Barcelona, 1 de febrero de 2021.-** Investigadores del CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC) y en el Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau) han analizado la contribución del receptor nuclear NOR-1, al avance del aneurisma aórtico abdominal (AAA), gracias a la creación de modelos de ratón transgénicos. De esta manera, abren una nueva vía para avanzar en el conocimiento de los mecanismos patológicos de esta enfermedad, así como para la experimentación de nuevos fármacos dirigidos a su tratamiento.

El aneurisma aórtico abdominal es una afección común y potencialmente mortal que consiste en una dilatación localizada y permanente de la aorta abdominal, cuya prevalencia puede alcanzar el 6-9% de los varones de más de 65 años. Con el tiempo, el diámetro aórtico tiende a expandirse y se incrementa el riesgo de ruptura, que causa entre el 1% y el 2% del total de muertes por cualquier causa.

A pesar de la alta morbilidad y mortalidad por esta patología, hasta el momento ningún tratamiento farmacológico ha demostrado limitar el crecimiento o el riesgo de la rotura del aneurisma, y la comprensión de la biología de la enfermedad es incompleta, por lo que el desarrollo de modelos animales en los que estudiar estos mecanismos patológicos y experimentar terapias es un desafío para la medicina vascular.

En este camino, los investigadores del CIBERCV han desarrollado dos modelos de ratón transgénicos que sobreexpresan NOR-1 humano en la aorta, en los que han confirmado que el aumento de la expresión de este receptor conduce a la modulación de múltiples genes y procesos biológicos asociados con la enfermedad aneurismática.

### **Inflamación, remodelado, estrés oxidativo vascular y alteración génica**

“En los tejidos vasculares, NOR-1 suele estar presente en niveles bajos, pero su sobreexpresión puede ser inducida por múltiples señales y modula genes

involucrados en la inflamación, el estrés oxidativo y el remodelado de la matriz extracelular”, explica José Martínez González, uno de los coordinadores de este estudio.

En estos ratones transgénicos, los investigadores demostraron que la sobreexpresión de NOR-1 provocaba la formación de aneurismas graves. “La alteración de la expresión de este receptor en las células del músculo liso vascular potenció la infiltración de células inflamatorias, la dilatación aórtica y, finalmente, la formación de aneurismas”, señala Cristina Rodríguez Sinovas, que ha codirigido este trabajo.

Además, “mostramos que NOR-1 en la pared vascular amplifica la respuesta a la hormona angiotensina II (Ang II), un mediador crítico en la patología aneurismática, y altera la expresión de una serie de genes que se relacionan con la formación de aneurismas”. En este sentido, los investigadores apuntan la necesidad de nuevos estudios para determinar los genes estructurales que hacen de NOR-1 un facilitador clave del proceso aneurismático.

“El trabajo demuestra que estos modelos de ratón transgénico recapitulan buena parte de los aspectos clave de esta patología en humanos y validan su utilización como nuevos modelos preclínicos para el estudio esta enfermedad, confirmando también su utilidad para ensayos con nuevos fármacos”, concluye Laia Cañes, primera firmante de la investigación.

Este trabajo, publicado en la revista *Hypertension*, ha sido liderado por José Martínez González, investigador del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC), y Cristina Rodríguez, del Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau), y se ha desarrollado en colaboración con Ana María Briones, de la Universidad Autónoma de Madrid, todos ellos investigadores del CIBERCV.

#### **Artículo de referencia:**

Cañes L, Martí-Pàmies I, Ballester-Servera C, Alonso J, Serrano E, Briones AM, Rodríguez C, Martínez-González J. High NOR-1 (Neuron-Derived Orphan Receptor 1) Expression Strengthens the Vascular Wall Response to Angiotensin II Leading to Aneurysm Formation in Mice. *Hypertension*. 2021 Feb;77(2):557-570. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16078. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33356402.

#### **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 cardiaca y cardiopatías estructurales) y 2 programas transversales (biomarcadores y plataformas, y epidemiología y prevención cardiovascular).

**Más información:**

Departamento de comunicación CIBER/UCC+i

[comunicacion@ciberisciii.es](mailto:comunicacion@ciberisciii.es) / [cultura.cientifica@ciberisciii.es](mailto:cultura.cientifica@ciberisciii.es)