

## Identifican una nueva diana diagnóstica y terapéutica para la enfermedad cardiovascular

Un estudio publicado en *Nature* muestra a la proteína mitocondrial ALDH4A1 como un nuevo autoantígeno implicado en los procesos de aterosclerosis o endurecimiento de las arterias. Debido a que esta enfermedad puede permanecer asintomática durante largos periodos, resulta necesario el desarrollo de nuevas herramientas para su diagnóstico y tratamiento.

SINC

2/12/2020 17:00 CEST



De izda. a dcha. Jesús Vázquez, Almudena Ramiro, José Luis Martín Ventura, Inmaculada Martos Folgado, Cristina Lorenzo y Sonia Mur. / CNIC

Científicos del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares ([CNIC](#)) han identificado una proteína que puede convertirse en una **futura diana** tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la **enfermedad cardiovascular**, la principal causa de mortalidad en el mundo. La mayoría de las muertes se deben a **infarto de miocardio** o **accidente cerebrovascular**.

La primera causa subyacente a la **trombosis** y los eventos cardiovasculares

es la **aterosclerosis**, una enfermedad inflamatoria crónica que produce placas de ateroma o acúmulos de grasa en el interior de los vasos sanguíneos, y que se manifiesta clínicamente en forma de coágulo en el interior de un vaso sanguíneo o trombosis, uno de los causantes de un infarto agudo de miocardio.

---

La proteína mitocondrial ALDH4A1 es registrada por los anticuerpos protectores que se producen durante el desarrollo de la aterosclerosis, lo que la convierte en una posible diana terapéutica

Debido a que la aterosclerosis puede permanecer asintomática durante largos periodos, es necesario el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas. “Sabemos que tiene un componente inmunológico y que, tanto la inmunidad innata como adaptativa, están implicadas en su inicio y progresión”, señala **Almudena Ramiro**, coordinadora del estudio.

Sin embargo, se desconoce en gran medida la respuesta específica de las **células B del sistema inmunitario** y el repertorio de anticuerpos asociado a la aterosclerosis. Ahora, el trabajo publicado en *Nature* describe una proteína mitocondrial, **ALDH4A1**, como un nuevo **autoantígeno** implicado en los procesos de la aterosclerosis.

Los autoantígenos son moléculas del propio organismo que, por diferentes mecanismos, son reconocidas como extrañas e inducen la aparición de una respuesta inmunitaria. “Esta proteína mitocondrial es registrada por los anticuerpos protectores que se producen durante el desarrollo de la aterosclerosis, lo que la convierte en una posible diana terapéutica, además de una herramienta diagnóstica potencial para esta enfermedad”, destaca Ramiro.

En la investigación, desarrollada en colaboración con investigadores del German Cancer Research Center ([DKFZ](#)), el Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares ([CIBERCV](#)), la [FIIS-Fundación Jiménez Díaz](#) y la [Universidad Autónoma](#), se ha caracterizado la

respuesta de anticuerpos asociada a la aterosclerosis utilizando ratones deficientes para el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR-/-) alimentados con dieta grasa.

Según **Cristina Lorenzo**, primera autora del trabajo, “la aterosclerosis conlleva una respuesta de centro germinal –donde las células B diversifican sus anticuerpos y se diferencian en células B de memoria y células plasmáticas de alta afinidad– y la generación de anticuerpos específicos”.

## Potencial agente terapéutico

Para estudiar el repertorio de anticuerpos asociados a la aterosclerosis, este grupo ha llevado a cabo un análisis de alto rendimiento, basado en el aislamiento de células B individuales y secuenciación de los genes de anticuerpos.

“Después de secuenciar más de 1.700 anticuerpos, los ratones analizados en este estudio presentan un repertorio de anticuerpos distintivo en el que hemos identificado una colección asociados a la aterosclerosis. La producción de dichos anticuerpos nos ha permitido evaluar su diana (especificidad antigénica) y sus propiedades funcionales”, explica **Hedda Wardemann**, del DKFZ de Heidelberg (Alemania).

---

ALDH4A1 se acumula en la placa de ateroma y sus niveles en plasma están aumentados tanto en ratones como en pacientes humanos con aterosclerosis, lo que la convierte en un posible biomarcador de la enfermedad

Dentro de los anticuerpos asociados a la aterosclerosis, los investigadores seleccionaron el anticuerpo A12, dado que era capaz de reconocer la placa de ateroma tanto en los ratones aterogénicos como en pacientes humanos de aterosclerosis carotídea (engrosamiento patológico de la arteria carótida).

Mediante análisis proteómico, asegura Lorenzo, “hemos identificado un

antígeno específico del anticuerpo A12, la proteína mitocondrial aldehído deshidrogenasa 4 miembro A1 (ALDH4A1), que representaría un nuevo autoantígeno en el contexto de la aterosclerosis”.

“Observamos que ALDH4A1 se acumula en la placa de ateroma y que sus niveles en plasma están aumentados tanto en los ratones aterogénicos como en pacientes humanos con aterosclerosis carotídea, convirtiéndose en un nuevo posible biomarcador de la enfermedad”, apunta Ramiro.

Además, la infusión de anticuerpos A12 en los ratones retrasó la formación de placa y redujo los niveles circulantes de colesterol libre y LDL, lo que sugiere que los anticuerpos anti-ALDH4A1 pueden desempeñar un papel protector en la progresión de la aterosclerosis y podrían tener potencial terapéutico.

“Estos resultados amplían nuestro conocimiento sobre la respuesta humoral durante la aterosclerosis y abren la posibilidad a la utilización de ALDH4A1 como un nuevo biomarcador y de A12 como potencial agente terapéutico de esta enfermedad”, concluye la experta.

**Referencia:**

'ALDH4A1 is an atherosclerosis auto-antigen targeted by protective antibodies'. Cristina Lorenzo, Pilar Delgado, Christian E Busse, Alejandro Sanz-Bravo, Inmaculada Martos-Folgado, Elena Bonzon-Kulichenko, Alessia Ferrarini, Ileana B Gonzalez-Valdes, Sonia M Mur, Raquel Roldán-Montero, Diego Martinez-Lopez, Jose L Martin-Ventura, Jesus Vazquez, Hedda Wardemann2, Almudena R Ramiro. DOI 10.1038/s41586-020-2993-2

Además de la Fundación "la Caixa", también han contribuido a la financiación de este proyecto la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) y el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

Derechos: **Creative Commons**.

## TAGS

PROTEÍNA MITOCONDRIAL | ALDH4A1 | ATEROSCLEROSIS | ARTERIAS |  
DIAGNÓSTICO | TRATAMIENTO |

**Creative Commons 4.0**

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)