

07 DE ABRIL DE 06

Medicación para la presión sanguínea puede revolucionar el tratamiento del síndrome de Marfan

Una medicación comúnmente prescrita para la presión sanguínea puede proporcionar el primer atisbo de esperanza para la prevención de las complicaciones potencialmente mortales del síndrome de Marfan, una enfermedad genética que debilita la intrincada estructura de vasos sanguíneos. Las personas con el síndrome de Marfan tienen un alto riesgo de desarrollar aneurismas aórticas, lo que puede conducir a la ruptura de la arteria más grande del corazón, causando muerte súbita.

En estudios publicados en el número del 7 de abril de 2006, de la revista *Science*, investigadores del Instituto Médico Howard Hughes en la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins han demostrado en ratones que la droga losartan, que es fabricada por Merck y vendida bajo marca de fábrica Cozaar, puede prevenir la progresión del síndrome de Marfan y que también puede restaurar la arquitectura normal de la pared de la aorta.

"Los patólogos que desconocían el genotipo y el tratamiento de los ratones no pudieron distinguir los ratones con Marfan tratados con losartan de los ratones normales."

- Harry C. Dietz

El síndrome de Marfan es un desorden del tejido conectivo que afecta a uno de cada 5.000 individuos. Las manifestaciones incluyen crecimiento excesivo de los huesos largos, dislocación de la lente, enfisema, engrosamiento y disfunción de la válvula mitral del corazón, y aneurisma aórtica con predisposición a ruptura vascular temprana y muerte súbita.

Losartan atenúa el desarrollo de aneurismas aórticas disminuyendo la actividad de una molécula de desarrollo ubicua llamada factor de crecimiento transformante beta. En lo que representa un profundo cambio en la forma de ver los orígenes de la enfermedad, los investigadores han descubierto recientemente que es muy probable que el factor de crecimiento transformante —no sólo un defecto en una proteína estructural— sea responsable de los catastróficos defectos de desarrollo del síndrome.

“Ésta es la primera terapia para el síndrome de Marfan que surge de un trabajo sistemático destinado a entender la patogénesis de la enfermedad”, dijo el autor senior del estudio, Harry C. Dietz, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en Johns Hopkins. “Pienso que esto es un ejemplo raro donde se alcanzaron las expectativas que se expresaron cuando se lanzó el proyecto del genoma humano: Si podemos identificar los genes responsables de una enfermedad, seguidamente descubriremos mecanismos inesperados relacionados con la enfermedad y estaremos en una posición mejor para diseñar estrategias terapéuticas racionales”.

Basándose en los datos presentados en el estudio publicado en *Science* y en las presentaciones que Dietz les ha dado a los científicos de Los Institutos Nacionales de la Salud (NIH), el NIH está planeando lanzar un ensayo clínico multicentro para determinar si losartan podría ser utilizado para prevenir la aneurisma aórtica en niños con el síndrome de Marfan. El ensayo clínico será coordinado por la Red Pediátrica del Corazón, que fue establecida por el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre en 2001 para mejorar el desenlace y la calidad de la vida de los niños que adquieren o nacen con enfermedad cardíaca. El reclutamiento de pacientes puede comenzar hacia el final del verano de 2006, dijo Dietz.

Aunque los ensayos clínicos decidirán en última instancia a la seguridad y a la eficacia del tratamiento con losartan para los pacientes con el síndrome de Marfan, Dietz dijo que el largo historial de la droga como antihipertensivo le da motivo para ser optimista. “Esta droga tiene un perfil de tolerancia excepcional. Es una de las drogas comúnmente usadas cuando las personas no toleran otras medicaciones antihipertensivas. Y ha sido aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos para uso en niños” dijo.

En 1991, Dietz y sus colegas realizaron un avance significativo cuando demostraron que las mutaciones en el gen *fibrilina-1* causan el síndrome de Marfan. Fibrilina-1 es una proteína que se requiere durante el desarrollo para producir fibras elásticas en una gama de tejidos corporales. Pero el motivo de celebración fue de relativamente breve duración, dado que los investigadores pronto se dieron cuenta de que la terapia para un desorden sistémico del tejido conectivo, tal como el síndrome de Marfan, sería un desafío difícil.

“Después ese descubrimiento”, recordó Dietz, “el entusiasmo comenzó a desaparecer. Dado que fibrilina-1 era una proteína estructural -y muy importante durante el desarrollo- se había sugerido que la gente con el síndrome de Marfan nacía sin una cantidad o calidad apropiada de fibras elásticas. Esto realmente sugería que en el nacimiento, alguien con el síndrome de Marfan ya tiene una predisposición obligada de falla tisular más adelante en vida. Para decirlo de otra manera, las personas con Marfan nunca realizan la cantidad suficiente de fibras elásticas que podrían hacer sólo durante la embriogénesis”.

Al comienzo de los años 90, investigadores tales como Dietz sabían que encontrar una manera de compensar la carencia de fibras elásticas -particularmente durante el desarrollo temprano- era un desafío que la medicina molecular todavía no estaba lista para afrontar. “Nos decía que la posibilidad de encontrar una estrategia productiva de tratamiento era muy lejana”, dijo Dietz. “Es análogo a tener una casa con una estructura putrefacta. No hay manera que uno se puede imaginar para tratar la situación sin voltear la casa y empezar de nuevo”.

Mientras los investigadores que trabajan en el campo de investigación de Marfan consideraban las opciones durante lo que Dietz llama “esos días oscuros”, algunos, entre los que se encontraba el mismo Dietz, comenzaron cuestionar la teoría de la relación entre la integridad estructural y el síndrome. Una pregunta particular le preocupaba a Dietz: ¿Cómo se podría explicar una enfermedad con un fenotipo tan complicado -crecimiento excesivo de los huesos, válvulas mitrales engrosadas, deformidades craneofaciales, anomalías del pulmón- solamente por una deficiencia estructural? “No tenía sentido”, dijo.

En el curso de su trabajo, el laboratorio de Dietz desarrolló un modelo en ratón del síndrome de Marfan diseñando genéticamente un ratón con una mutación en el gen fibrilina-1. Los ratones diseñados genéticamente son una manera estándar de para analizar la función de los genes se han alterado en el desarrollo. Para ayudar a responder algunas de las preguntas que se habían presentado en la mente de Dietz, los científicos primero se centraron en el tejido pulmonar anormal de los ratones mutantes.

Sabían que las personas con el síndrome de Marfan podrían desarrollar problemas que se asemejan al enfisema destructivo -que implica el ensanchamiento de los espacios aéreos y puede conducir a la ruptura de los pulmones-. Al examinar los pulmones de sus ratones, esperaron ver evidencia de la destrucción y de la inflamación en el tejido pulmonar, dijo Dietz. No pensaron que verían en sus ratones problemas semejantes a los del enfisema

durante las etapas tempranas de desarrollo porque la noción prevaleciente era que los cambios estructurales en los tejidos de los pacientes con síndrome de Marfan eran el resultado acumulativo de estreses a lo largo del tiempo. En la aorta, por ejemplo, esos estreses desgastarían los vasos debilitados hasta que la ruptura catastrófica tiene lugar. “Pensábamos que durante el curso de meses a años comenzaríamos a ver daño estructural en el pulmón. En cambio, vimos un ensanchamiento difuso de los espacios aéreos justo a partir del primer día de nacimiento sin ninguna evidencia de destrucción o de inflamación del tejido”.

Esa observación hizo que el grupo de Dietz cambiara radicalmente su pensamiento sobre la naturaleza del síndrome de Marfan. En vez de que la enfermedad fuera causada por la pérdida de una proteína estructural que pone la carga en tejidos que se pueden debilitar más por estreses, tales como presión sanguínea por cierto tiempo, razonaron que quizás falte una señal de desarrollo más ubicua desde el nacimiento. En sus ratones deficientes en fibrilina-1, por ejemplo, encontraron que la pérdida de esa señal crítica es lo que hacía que los pulmones se desarrollaran incorrectamente. Sin esa señal, los alvéolos —sacos de aire pequeños en los pulmones—no se forman normalmente, lo que lleva al ensanchamiento de los espacios aéreos de los pulmones.

En lo que representa el trabajo de varios años, los investigadores demostraron que el culpable era el crítico factor de crecimiento transformante beta. Todos los defectos que fueron observados en el modelo en ratón del síndrome de Marfan se podrían atribuir a un aumento en la señalización del factor del crecimiento transformante beta en una variedad de tejidos, incluyendo pulmones, aorta y válvula mitral.

El paso lógico siguiente era considerar si podrían prevenir la señalización excesiva del factor de crecimiento transformante beta. Puesto que la aneurisma aórtica es el único fenotipo del síndrome de Marfan asociado con una mortalidad significativa, los investigadores eligieron centrarse en ese problema primero. Buscaban una droga segura que podría atenuar la formación de la aneurisma aórtica en los ratones reduciendo la cantidad de actividad del factor del crecimiento transformante beta en los vasos sanguíneos.

Su búsqueda reveló a losartan, una medicación para la presión sanguínea que otros investigadores habían encontrado tenía actividad contra el factor del crecimiento transformante beta en estudios de enfermedad renal crónica. Puesto que losartan bajaba los niveles de presión sanguínea y antagonizaba la actividad del factor del crecimiento transformante beta, los investigadores pensaron que podría tener un doble beneficio en los pacientes con Marfan.

Dietz y sus colegas en Hopkins procedieron a desarrollar un ensayo clínico en ratones para comparar losartan, propranolol —agente para la presión sanguínea que es el estándar existente para el cuidado de los pacientes con Marfan — y un placebo. Se siguió el curso de los tres grupos de ratones y todos los análisis fueron hechos sin conocer el genotipo ni el tratamiento.

Los estudios demostraron que los ratones que recibieron losartan no presentaron ninguna progresión en la formación de aneurismas e incluso presentaron un retroceso evidente de la patología aórtica. “Esos ratones tenían crecimiento de la raíz aórtica normal, tamaño de raíz aórtica normal y espesor y arquitectura de pared aórtica normales”, dijo Dietz. “Los patólogos que desconocían el genotipo y el tratamiento de los ratones no pudieron distinguir los ratones con Marfan tratados con losartan de los ratones normales”.

Dietz piensa que -aunque sigue habiendo más trabajo para realizar- losartan podría en realidad remodelar la arquitectura anormal de la pared aórtica. Es también posible que las lecciones aprendidas de estos estudios moleculares del síndrome Marfan se puedan aplicar a otros tipos de aneurismas aórticas que son partes de síndromes o no. Por ejemplo, dijo Dietz: ¿Podría un aumento en el factor del crecimiento transformante beta estar involucrado también allí? La respuesta, por lo menos en parte, aparece ser sí. Durante los últimos dos años, el grupo de Dietz y colaboradores en la Universidad Gante, en Bélgica, han relacionado la señalización excesiva del factor del crecimiento transformante beta con otros dos síndromes de aneurismas aórticas (síndrome de Loeys-Dietz y síndrome de tortuosidad arterial).

“La aneurisma aórtica es un problema importante de salud pública”, dijo Dietz. “Cerca de un uno a dos por ciento de la población de los países industrializados mueren por aneurismas y rupturas aórticas. Ahora estamos enfocándonos en el estudio de las formas más comunes de aneurismas”.