

Apuntan a una nueva estrategia terapéutica para reducir la acumulación intramiocárdica de colesterol y mejorar la respuesta cardíaca a la insulina

- Una colaboración internacional liderada por investigadoras del CIBERCV, IIB Sant Pau, IIBB-CSIC e instituciones científicas de Argentina demuestra que la inmunoterapia dirigida al receptor LRP1 permite reducir acumulación de colesterol en las células del músculo cardíaco dotándolas de una mayor sensibilidad a la insulina
- El estudio ha sido publicado en la revista *Biomedicine and Pharmacotherapy*

Barcelona, 13 de julio de 2022.- La inmunoterapia dirigida al receptor de lipoproteínas de baja densidad LRP1 es capaz de inhibir de forma específica y selectiva la acumulación de colesterol en las células del músculo cardíaco, dotándolas de una mayor sensibilidad a la insulina. Así lo demuestra una investigación internacional, que ha publicado la revista *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Este hallazgo podría abrir el camino a nuevas estrategias terapéuticas basadas en inmunoterapia para diferentes enfermedades cardíacas.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en todo el mundo y se asocia frecuentemente con el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2, que implican un riesgo 2,5 veces mayor de desarrollar insuficiencia cardíaca. Estas personas presentan con frecuencia esteatosis miocárdica (infiltración de grasa en el músculo cardíaco), que se asocia con alteraciones en la señalización de la insulina y con una remodelación patológica del corazón. Sin embargo, los mecanismos moleculares subyacentes al vínculo entre la acumulación de lípidos cardíacos derivados de las lipoproteínas, la acción de la insulina y la disfunción cardíaca son en gran parte desconocidos.

En estos mecanismos trata de profundizar este nuevo estudio, desarrollado por un equipo del área de Enfermedades Cardiovasculares del CIBER (CIBERCV), del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IIBB-CSIC), del Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau), y de varias instituciones científicas argentinas: la Universidad Nacional de Córdoba, el Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI) y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

LRP1, clave en la acumulación de colesterol y la resistencia a la insulina

LRP1 es un receptor que media la captación y acumulación de colesterol en las células y es un regulador clave del tráfico del receptor de insulina en diferentes tipos celulares. Investigaciones anteriores de este equipo ya habían demostrado

que la inmunoterapia basada en el receptor LRP1 inhibe la arteriosclerosis inducida por la dieta en un modelo de conejo hipercolesterolémico. Este nuevo trabajo va un paso más allá, para evaluar los efectos de la inmunización dirigida a LRP1 sobre las alteraciones en la respuesta cardíaca a la insulina inducidas por una dieta alta en grasas.

Reduce el colesterol en el corazón, independiente de los niveles en sangre

“Nuestros resultados demostraron que los anticuerpos dirigidos contra el receptor LRP1 bloquean la acumulación del colesterol esterificado en el miocardio, independientemente de los niveles de lípidos sanguíneos y hepáticos”, explica Vicenta Llorente, investigadora del CIBERCV, del IIBB-CSIC y del IIB Sant Pau y una de las coordinadoras de este trabajo.

La inmunización con anticuerpos contra una de las secuencias de LRP1 cambió también la estructura de las gotas de lípidos en el corazón. En concreto, “las gotitas de lípidos en los cardiomiocitos de los conejos inmunizados estaban presentes en menor número, y eran más grandes y más electrodensas, lo que sugiere que contenían casi exclusivamente triglicéridos, demostrando la especificidad de esta inmunización para bloquear la acumulación de colesterol esterificado en el corazón”, detalla la investigadora.

Asimismo, “mostramos que el bloqueo de la acumulación intramiocárdica de colesterol esterificado con estos anticuerpos fue suficiente para restaurar la respuesta a la insulina, normalizando así el metabolismo de la glucosa en el corazón”, añade Vicenta Llorente.

Nueva vía terapéutica para enfermedades coronarias

“Este estudio descubre un enfoque novedoso y diferente para bloquear específicamente la acumulación intramiocárdica de colesterol esterificado y así restaurar la respuesta cardíaca a la insulina que ha sido alterada por una dieta alta en grasas”, apunta este equipo. “Se trata de un hallazgo relevante, ya que evidencia el impacto de la acumulación intramiocárdica de colesterol esterificado (hasta la fecha no estudiado) en la respuesta cardíaca a la insulina. Las alteraciones en la respuesta a la insulina subyacen a una gran variedad de enfermedades cardíacas, y por tanto, la inmunoterapia para generar estos anticuerpos tiene potencialmente utilidad clínica en diversas patologías cardíacas y metabólicas”, concluyen los investigadores.

Artículo de referencia:

Actis Dato V, Benitez-Amaro A, Garcia E, Claudi L, Lhoëst MTL, Iborra A, Escola-Gil JC, Guerra JM, Samouillan V, Enrich C, Chiabrando G, Llorente-Cortés V. **Targeting cholesteryl ester accumulation in the heart improves cardiac insulin response.** *Biomed Pharmacother.* 2022 Aug;152:113270. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113270. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35709652.

Sobre el CIBERCV

El Consorcio CIBER (Centro de Investigación Biomédica en Red) depende del Instituto de Salud Carlos III –Ministerio de Ciencia e Innovación– y está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). El área de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) está formada por 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:

Unidad de Cultura Científica UCC+I CIBER

cultura.cientifica@ciberisciii.es