

## Investigadores de la UCM asocian la hipertensión arterial pulmonar (HAP) a cambios epigenéticos que “reprograman” el funcionamiento normal de las células

- Se trata del primer estudio epigenético en pacientes de hipertensión arterial HAP, una enfermedad rara (1,300 casos registrados en España) e incurable que provoca graves problemas cardiovasculares.
- Con este trabajo, el investigador complutense Armando Reyes-Palomares, ha construido la primera red de regulación génica en células endoteliales de arterias pulmonares.
- El desarrollo computacional de este trabajo [-publicado en Nature Communications-](#) se está aplicando en el estudio de procesos de regulación de células del sistema inmune en enfermedades infecciosas/parasitarias, como la malaria, y leucemias.

Madrid, 28 de mayo de 2020.- Investigadores de la Universidad Complutense, dirigidos por el biólogo molecular Armando Reyes-Palomares, han estudiado las causas de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), una enfermedad rara (1,300 casos registrados en España) y progresiva de la vasculatura pulmonar. La alta presión arterial en HAP se produce por una obstrucción de los vasos sanguíneos como resultado de una proliferación anormal de las células del músculo liso que los rodean. Esta enfermedad es incurable y provoca graves problemas cardiovasculares, produciendo una sobrecarga en el lado derecho del corazón que termina por debilitar su musculatura. La naturaleza progresiva de la HPA significa que personas afectadas pueden experimentar síntomas leves en fases tempranas, y que requerirán de terapias para mejorar su calidad de vida, siendo el trasplante de pulmón el tratamiento en última instancia para los casos más graves.

A pesar de que alrededor del 20% de los casos de HAP se asocian a mutaciones como las del gen BMPR2, aún no se conocen las causas por las que se desarrollan, e incluso personas portadoras de la mutación no tienen por qué desarrollar la enfermedad. Esto motivó la hipótesis de partida del estudio, el desarrollo de la enfermedad está condicionado a cambios epigenéticos inducidos por el ambiente que alteran el funcionamiento normal de las células.

Este proyecto se ha centrado en caracterizar las marcas epigenéticas -cambios que no ocurren en el DNA, pero que son responsables de activar y/o reprimir la actividad de los genes- de las células endoteliales de arterias pulmonares y comparar dichas marcas entre pacientes e individuos sanos. Las células endoteliales son muy relevantes al ser la capa de células que recubre los vasos sanguíneos e interaccionar directamente con las células del músculo liso. El resultado es que en lugar de encontrar una única causa, se han identificado miles de

**cambios en el patrón de modificaciones post-traduccionales de histonas, tales como la H3K27ac, que se trata de una marca epigenética vinculada a la activación de la expresión de los genes.** Esto indica que se producen cambios sustanciales en dominios de regulación de la cromatina, que modifica la arquitectura funcional del genoma de las células endoteliales en HAP con respecto a las de los controles.

‘Para entender el efecto de estas modificaciones en la cromatina y su relación con la enfermedad, hemos **creado un método computacional para inferir una compleja red de regulación génica.** Dicha red nos permite identificar cambios en la actividad en más de cien proteínas, conocidas como factores de transcripción, donde cada una regula la expresión de varios miles de genes a través de secuencias de reconocimiento específicas en el genoma’, afirma **Reyes-Palomares.** Para estimar los cambios de actividad se han cuantificando las diferencias de señal de las marcas epigenéticas cercanas a dichas secuencias de reconocimiento entre pacientes y controles.

Como **conclusión principal** en relación a los mecanismos de la enfermedad, se observa que perfil epigenético de las células endoteliales derivadas de pacientes revela que dichas células sufren un proceso de “re-programación” en el que adquieren funciones propias de las células del músculo liso incluso ante estímulos específicos para células endoteliales. En resumen, **este estudio epigenético describe los cambios de regulación en el circuito de genes asociados a la HAP que modula la función normal de las células endoteliales en las arterias pulmonares, promoviendo su transformación en células del músculo liso lo que podría contribuir a la obstrucción de las arterias.**

**Armando Reyes-Palomares,** primer autor del trabajo, se incorporó en el departamento de bioquímica y biología molecular de la Universidad Complutense de Madrid a través el Programa de Atracción de Talento de la Comunidad de Madrid en el grupo de José Manuel Bautista, un trabajo que se ha desarrollado en colaboración con el grupo de la Dra. Judith Zaugg del European Molecular Biology Laboratory (EMBL) e investigadores de Stanford Medicine School of Medicine (Stanford University).

**Cita del artículo:**

*Reyes-Palomares, A., Gu, M., Grubert, F. et al. Remodeling of active endothelial enhancers is associated with aberrant gene-regulatory networks in pulmonary arterial hypertension. Nature Communications published on 03 April 2020. doi.org/10.1038/s41467-020-15463-x*

**URL del artículo:** <https://www.nature.com/articles/s41467-020-15463-x>

**Gabinete de Comunicación**

Avenida de Séneca, 2. 28040 Madrid  
Teléfono: 91 394 36 06/+34 609 631 142  
[gprensa@ucm.es](mailto:gprensa@ucm.es) [www.ucm.es](http://www.ucm.es)

