

El propionato de imidazol, un nuevo mediador y diana terapéutica en aterosclerosis

Comentado por: **Luis M. Blanco Colio**

Referencia completa: Mastrangelo A, Robles-Vera I, Mañanes D, Galán M, Femenía-Muiña M, Redondo-Urzainqui A, Barrero-Rodríguez R, Papaioannou E, Amores-Iniesta J, Devesa A, Lobo-González M, Carreras A, Beck KR, Ivarsson S, Gummesson A, Georgopoulos G, Rodrigo-Tapias M, Martínez-Cano S, Fernández-López I, Nuñez V, Ferrarini A, Inohara N, Stamatopoulos K, Benguria A, Cibrian D, Sánchez-Madrid F, Alonso-Herranz V, Dopazo A, Barbas C, Vázquez J, López JA, González-Martín A, Nuñez G, Stellos K, Bergström G, Bäckhed F, Fuster V, Ibañez B, Sancho D. **Imidazole propionate is a driver and therapeutic target in atherosclerosis.** *Nature.* 2025 Sep;645(8079):254-261. doi: 10.1038/s41586-025-09263-w

Enlace: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40670786/>

Resumen

La aterosclerosis es la principal causa subyacente de las enfermedades cardiovasculares. Su prevención se basa en la detección y el tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales. Sin embargo, las personas con riesgo de padecer enfermedades vasculares precoces a menudo no son identificadas. Investigaciones recientes han identificado nuevas moléculas en la fisiopatología de la aterosclerosis, lo que pone de manifiesto la necesidad de biomarcadores y dianas terapéuticas alternativas de la enfermedad para mejorar el diagnóstico precoz y la eficacia del tratamiento.

En este estudio, observamos que el propionato de imidazol (ImP), producido por microorganismos, está asociado con la extensión de aterosclerosis en ratones y en dos cohortes humanas independientes. Además, la administración de ImP en ratones propensos a la aterosclerosis alimentados con dieta estándar fue suficiente para inducir aterosclerosis sin alterar el perfil lipídico, efecto relacionado con la activación de la inmunidad innata y adaptativa sistémica y local, así como con la inflamación. Concretamente, descubrimos que el ImP causaba aterosclerosis a través del receptor de imidazolínico de tipo 1 (I1R, también conocido como nischarina) en las células mieloídes. El bloqueo de este eje ImP-I1R inhibió el desarrollo de la aterosclerosis inducida por el ImP o una dieta rica en colesterol en ratones. La identificación de la fuerte asociación del ImP con la aterosclerosis y la contribución del eje ImP-I1R con la progresión de la enfermedad abre nuevas vías para mejorar el diagnóstico precoz y el tratamiento personalizado de la aterosclerosis.

Comentario

A pesar de los avances en prevención y tratamiento, el aumento de la morbilidad y mortalidad relacionadas con las enfermedades cardiovasculares (ECV) pone de relieve la necesidad de intervenciones tempranas en poblaciones aparentemente sanas. Abordar el riesgo residual que persiste a pesar del tratamiento óptimo también es fundamental para el control de eventos cardiovasculares recurrentes, que sigue siendo un reto sin resolver. La microbiota intestinal, conjunto de microorganismos que habitan en el intestino humano, cumple funciones esenciales tanto en la digestión como en el metabolismo,

la protección contra patógenos y la modulación del sistema inmunológico, contribuyendo al equilibrio y la salud general del organismo. Sin embargo, la composición de la microbiota puede estar alterada de manera significativa en pacientes con enfermedades cardiometabólicas (disbiosis), por lo que es fundamental comprender el papel que juega la microbiota intestinal en la salud y en la enfermedad.

En este estudio se identifica al propionato de imidazol (ImP), un compuesto derivado del metabolismo microbiano del aminoácido histidina, como un factor causal de la aterosclerosis. Se ha descrito que el ImP favorece el deterioro del control de la glucosa, contribuyendo a la diabetes tipo 2. Además, se ha correlacionado de manera independiente con la insuficiencia cardiaca en humanos. Sin embargo, su contribución en la progresión de la aterosclerosis era desconocida. El estudio muestra de manera convincente cómo los niveles plasmáticos de ImP están elevados en sujetos con aterosclerosis subclínica incluidos en el estudio PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) independientemente de factores de riesgo tradicionales, resultados validados en otra cohorte independiente de aprox. 1800 pacientes. Además, el ImP no sólo es un potencial biomarcador de aterosclerosis subclínica, sino que también es un metabolito causal de la enfermedad. Así, la administración de ImP en modelos preclínicos de aterosclerosis provocó un aumento en la carga aterosclerótica en los animales. El ImP activa a su receptor imidazolínico de tipo 1 (I1R) y, a través de la vía de mTOR, da lugar a un aumento de la respuesta inflamatoria de células mieloides, favoreciendo el desarrollo de la aterosclerosis. La relevancia de ImP se debe a que el uso de bloqueantes de su receptor disminuyó la progresión de la aterosclerosis y la respuesta inflamatoria sin afectar a las concentraciones circulantes de colesterol. Esto abre la posibilidad a que el bloqueo de I1R tenga un efecto sinérgico al tratamiento hipolipemiante utilizado en la actualidad para el tratamiento de la aterosclerosis. En este contexto, deberíamos incorporar el concepto de «riesgo residual microbiano», un componente del riesgo cardiovascular residual que se refiere al riesgo de eventos cardiovasculares que persiste a pesar del tratamiento agresivo de los factores de riesgo tradicionales.

En conclusión, el estudio demuestra, de manera robusta, como las concentraciones circulantes de ImP se asocian a la presencia de aterosclerosis subclínica y que el ImP participa en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis. Además, refuerza la idea de que los metabolitos microbianos intestinales como el ImP no son meros espectadores, sino que son moduladores activos de la aterosclerosis. La incorporación de metabolitos relacionados con la microbiota como potenciales biomarcadores y/o dianas terapéuticas nos ayudará tanto en el diagnóstico precoz como en la prevención de la progresión de la aterosclerosis.