Los macrófagos con expresión de CD163 reconocen e internalizan TWEAK. Consecuencias en aterosclerosis

The CD163-expressing macrophages recognized and internalize TWEAK. Potential consequences in atherosclerosis

Moreno JA, Muñoz-García B, Martín Ventura JL, Madrigal-Matute J, Orbe J, Páramo JA, Ortega L, Egido J, Blanco-Colio LM

Atherosclerosis. 2009, May 3 [Epub ahead of print].

Antecedentes y objetivo. CD163 es un receptor scavenger de TWEAK (*tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis*) que está implicado en diversas acciones biológicas en aterosclerosis. El objetivo del presente trabajo fue analizar la importancia de la interacción TWEAK-CD163 en aterosclerosis.

Métodos. Las concentraciones de TWEAK y CD163 fueron evaluadas en macrófagos humanos en cultivo. Además se valoró su expresión tanto en placas ateroscleróticas procedentes de la carótida, mediante inmunohistoquímica, como en plasma, mediante ELISA. Se valoró la posible asociación con el grosor íntima-media carotídeo en sujetos asintomáticos.

Resultados. Los estudios *in vitro* demostraron que los macrófagos que expresan CD163 son capaces de unir e internalizar TWEAK cuando es añadido al medio de cultivo. Asimismo, se ha observado una relación inversa entre la expresión de CD163 y TWEAK ($r = -0,51$; $p = 0,008$) en la zona de los hombros de placas ateroscleróticas carotídeas. La misma tendencia se observó cuando se analizó la concentración plasmática de ambas proteínas en sujetos sin enfermedad cardiovascular ($r = -0,25$; $p = 0,016$) en los que se había determinado el grosor íntima-media carotídeo por ultrasonografía. En estos sujetos se encontró una correlación positiva entre sCD163 y el grosor íntima-media carotídeo ($r = 0,36$; $p < 0,001$) y entre el cociente sCD163/sTWEAK ($r = 0,51$; $p < 0,001$). Esta correlación se mantuvo significativa tras ajustar por factores de riesgo cardiovascular tradicionales y los marcadores inflamatorios explicando el 39% (sCD163) o el 48% (sCD163/sTWEAK) de la variabilidad del grosor íntima-media carotídeo.

Conclusiones. Los resultados del presente trabajo indican que la interacción TWEAK-CD163 ocurre *in vivo*, probablemente disminuyendo la concentración plasmática de TWEAK. Además, se ha identificado el cociente CD163/TWEAK como un biomarcador potencial de aterosclerosis tanto clínica como subclínica.

COMENTARIO

TWEAK (*inductor de apoptosis*) perteneciente a la superfamilia de TNF (*factor de necrosis tumoral*) participa en diferentes mecanismos implicados en el desarrollo y la

progresión del proceso aterosclerótico. Entre ellos se encuentran la producción de citocinas proinflamatorias, la proliferación y migración de células presentes en las placas ateroscleróticas y el incremento de metaloproteinasas encargadas de la degradación de la matriz extracelular¹.

TWEAK se expresa en arterias sin lesión aterosclerótica, mientras que su receptor más conocido, el Fn14, prácticamente no está. Sin embargo, en células de músculo liso vascular y macrófagos de placas ateroscleróticas se expresan ambas proteínas. Su interacción tiene diversos efectos proaterogénicos que tener en cuenta en la patogenia de la aterosclerosis. Las concentraciones de sTWEAK (TWEAK soluble) se encuentran disminuidas en pacientes con aterosclerosis carotídea, así como en sujetos con enfermedades asociadas con la aterosclerosis, como diabetes tipo 2 o enfermedad renal. Asimismo, se asocia negativamente con el grosor íntima-media carotídeo en sujetos asintomáticos en cuanto a la enfermedad cardiovascular.

CD163 es un receptor de la superficie de monocitos y macrófagos, encargado de captar el complejo haptoglobina-hemoglobina con el fin de metabolizar su capacidad oxidante. Este receptor participa también como inmunomodulador de la placa aterosclerótica con cierto papel antiinflamatorio y propiedades antiaterogénicas².

Recientemente CD163 ha sido identificado como un nuevo receptor de TWEAK³, por lo que el presente trabajo trata de analizar la importancia de la interacción CD163-TWEAK en la patogenia de la aterosclerosis, así como el posible valor de sCD163 (CD163 soluble) como indicador del proceso aterosclerótico en pacientes asintomáticos.

De acuerdo con estudios previos en los que se ha demostrado la presencia de CD163 en lesiones aórticas y coronarias, el presente trabajo confirma la expresión de CD163 en placas ateroscleróticas de carótida humana, principalmente en los hombros de la lesión, un área caracterizada por una mayor concentración de macrófagos y un mayor contenido inflamatorio. El presente trabajo demuestra la colocación de TWEAK y CD163 en la zona lesionada y la asociación inversa existente entre ambos. Este mismo grupo había descrito previamente la expresión de TWEAK en placas ateroscleróticas, concretamente en células de músculo liso vascular y macrófagos⁴.

Teniendo en cuenta que TWEAK es capaz de mediar señales de transducción en células carentes de Fn14, parece evidente la existencia de otro receptor alternativo. En esta línea se demostró la unión de TWEAK a monocitos que expresan CD163; sin embargo, no se había descrito previamente que ocurría con las células que expresaban simultáneamente ambos tipos de receptor. Los resultados del presente trabajo indican que los macrófagos que expresan Fn14 y CD163 poseen menos cantidad de proteína TWEAK endógena en comparación con aquellos que no expresan CD163, lo que indica que CD163 podría mediar la captación y la degradación de TWEAK por los macrófagos. Estos cambios no se relacionaban con una disminución de los valores de ARNm, que permanecían constantes, pero sí se revertían al añadir al medio de cultivo bien anti-CD163 o bien r-HuTWEAK; esto indica que la interacción entre CD163 y TWEAK causa la reducción de TWEAK endógena. De acuerdo con estos resultados,

se ha llegado a demostrar que CD163 y Fn14 son los únicos dos receptores capaces de ligar TWEAK en macrófagos, el primero con capacidad de unirse e internalizarlo y Fn14 con capacidad únicamente de unión a esta proteína.

Es importante resaltar que TWEAK remeda la estructura del complejo Hp-Hb y que, por lo tanto, la presencia de esta proteína podría aumentar los valores de este complejo y sus efectos patológicos en la pared arterial.

Por último, estudios previos de este mismo grupo demostraron una disminución de las concentraciones plasmáticas de TWEAK en pacientes asintomáticos con diversos factores de riesgo aterosclerótico. Completando estos resultados, el presente trabajo demuestra que hay una correlación inversa entre las concentraciones plasmáticas de TWEAK y las de CD163 y que el cálculo del cociente sCD163-TWEAK se asocia con el grosor íntima-media carotídeo.

En resumen, el presente trabajo muestra que es posible la interacción de TWEAK y CD163 en placas ateroscleróticas y que este receptor podría ser causa de la disminución de TWEAK observada en sujetos con enfermedad cardiovascular. Además, el cociente sCD163-TWEAK podría ser un potencial biomarcador de aterosclerosis en pacientes asintomáticos.

Teniendo en cuenta que la enfermedad aterotrombótica se caracteriza principalmente por su componente inflamatorio, resulta interesante la búsqueda de nuevos mediadores, como es el caso de TWEAK, así como el estudio de sus receptores, vías de señalización, etc., con objetivo de diseñar nuevas dianas terapéuticas que podrían suponer un gran avance en la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis.

María Miana Ortega

Bibliografía

1. Blanco-Colio LM, Martín Ventura JL, Muñoz-García B, Moreno JA, Meihac O, Ortiz A, et al. TWEAK and Fn14. New players in the pathogenesis of atherosclerosis. *Front Biosc.* 2007;12:3648-55.
2. Abraham NG, Drummond G. CD163 mediated hemoglobin-heme uptake activates macrophage HO-1, providing an antiinflammatory function. *Circ Res.* 2006;99:911-4.
3. Bover LC, Cardo-Vila M, Kuniyasu A, Sun J, Rangel R, Takeya M, et al. A previously unrecognized protein-protein interaction between TWEAK and CD163: potential biological implications. *J Immunol.* 2007;178:8183-94.
4. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Muñoz-García B, Orbe J, Páramo JA, Michel JB, et al. Identification of soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) as a posible biomarker of subclinical atherosclerosis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2007;27:916-22.

La inflamación, y no la disfunción endotelial, se relaciona con el grado de severidad de la enfermedad coronaria en sujetos dislipémicos

Inflammation but not endothelial dysfunction is associated with the severity of coronary artery disease in dyslipidemic subjects

Rueda Clausen CF, López Jaramillo P, Luengas C, Oubiña MP, Cachofeiro V, Lahera V

Mediators of Inflammation. 2009. ID: 469169.

Introducción. La disfunción endotelial y la inflamación tienen un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis. El presente estudio evalúa la función endotelial, los parámetros inflamatorios y el grosor íntima-media carotídeo en pacientes dislipémicos con y sin enfermedad coronaria.

Metodología. El perfil metabólico y los parámetros inflamatorios se determinaron en los pacientes dislipémicos con (n = 33) y sin (n = 69) enfermedad coronaria. La función endotelial se evaluó mediante vasodilatación mediada por flujo, así como mediante las concentraciones plasmáticas de nitritos y nitratos. El grosor íntima-media carotídeo se midió por ultrasonido.

Resultados. No se observaron diferencias significativas en parámetros antropométricos, hemodinámicos o metabólicos entre los distintos grupos. Una vez ajustados por edad y medicación empleada, algunos parámetros inflamatorios fueron superiores en pacientes con enfermedad coronaria; sin embargo, no se observaron diferencias significativas ni en la vasodilatación mediada por flujo ni en las concentraciones plasmáticas de nitritos.

Conclusiones. En sujetos dislipémicos, la presencia de enfermedad coronaria se asocia con la elevación de ciertos parámetros inflamatorios y con un aumento del grosor íntima-media carotídeo, pero no con un empeoramiento de la función endotelial.

COMENTARIO

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en los países desarrollados. La alteración subyacente en este tipo de procesos patológicos es la aterosclerosis, que depende en gran medida de una compleja interacción entre factores genéticos y múltiples factores de riesgo, en particular concentraciones elevadas de colesterol en plasma.

La disfunción endotelial, relacionada estrechamente con la dislipemia, tiene un papel clave en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis¹. La disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico, debida a una disminución en su síntesis o a un aumento de su degradación, se considera uno de los factores determinantes de la disfunción endotelial. La evaluación de ésta por dilatación mediada por flujo conlleva, en algunos casos, su detección antes de la aparición de cambios estructurales en la pared vascular. Además, diversos estudios indican que podría considerarse un marcador pronóstico de la progresión de la enfermedad y de la presentación de eventos cardiovasculares.

La aterosclerosis puede definirse como una enfermedad inflamatoria vascular crónica^{2,3}. Las citocinas inflamatorias son causa, en gran medida, de la activación de las células endoteliales, caracterizadas por la expresión de moléculas de adhesión, como sVCAM-1 y P-sélectina, que favorecen el reclutamiento y la migración de monocitos