

de retinilpalmitato asociado lipoproteínas ricas en TG grandes y en las concentraciones de apo A-I y cHDL. Los mecanismos que determinan los fenómenos observados por los autores y plasmados en este artículo son desconocidos, pero Marín et al plantean, con todo acierto, varias hipótesis. Las diferentes respuestas posprandiales observadas podrían ser el resultado de cambios en la absorción de grasa y colesterol de la dieta, o de un menor aclaramiento de las lipoproteínas ricas en TG de origen intestinal, indicado por el mayor incremento de apo B-48 y TG asociadas a lipoproteínas ricas en TG grandes. Tal como indican los autores, la menor concentración de apo A-IV asociada a esta fracción de lipoproteínas de los portadores del alelo A puede modular el aclaramiento de las lipoproteínas ricas en TG de origen intestinal. También cabe la posibilidad de que estos hechos no se debieran a la mutación en apo A-I sino que estuvieran causados por otra mutación funcional en apo C-II o apo A-IV, aunque Marín et al no observan desequilibrio de unión entre la mutación G>A y polimorfismos en el gen de apo A-IV. En resumen, tal como demuestran los autores en el presente artículo, la mutación G>A en el promotor del gen de apo A-I afecta a la respuesta de cLDL a la dieta mediante mecanismos que involucran el metabolismo lipoproteico posprandial.

**P. Mozas**

#### Bibliografía

1. Boerwinkle E, Brown S, Sharrett AR, Heiss G, Patsch W. Apolipoprotein E polymorphism influences postprandial retinyl palmitate but not triglyceride concentrations. *Am J Hum Genet* 1994;54:341-60.
2. Qing Ye S, Kwiterovich PO. Influence of genetic polymorphisms on responsiveness to dietary fat and cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1275S-84S.
3. Jeenah M, Kessling A, Miller N, Humphries SE. G to A substitution in the promoter region of the apolipoprotein A-I gene is associated with elevated serum apolipoprotein A-I and high density lipoprotein cholesterol concentrations. *Mol Biol Med* 1990;7:233-41.

### **Increased early atherogenesis in young versus old hypercholesterolemic rabbits by a mechanism independent of arterial cell proliferation**

*Incremento de la aterogénesis temprana en conejos hipercolesterolémicos jóvenes con respecto a viejos por un mecanismo independiente de la proliferación celular arterial*

**M.J. Cortés, A. Díez-Juan, P. Pérez, I. Pérez-Roger, R. Arroyo-Pellicer y V. Andrés**

**FEBS Letters 2002;522:99-103**

Hemos tratado de determinar la importancia relativa del envejecimiento y la hipercolesterolemia en la aterosclerosis. Aunque las concentraciones plasmáticas de colesterol se incrementaron de forma similar en conejos jóvenes y viejos alimentados con una dieta aterogénica durante 2 meses, las lesiones ateroscleróticas aórticas fueron más prominentes en los animales jóvenes. Este comportamiento se asoció a una reducción dependiente de la edad en la capacidad de unión al ADN del factor nuclear proinflamatorio NFκB en el tejido aórtico. Las lesiones ateroscleróticas presentaban fundamentalmente macrófagos, que manifestaron una respuesta proliferativa similar en ambos grupos de edad. De forma independiente de la edad, la proliferación celular en la media fue baja y se incrementó en función del tamaño de la lesión en la íntima. Por consiguiente, la mayor aterogenicidad presentada por los conejos jóvenes expuestos a una hipercolesterolemia extrema, con respecto a sus equivalentes de edad avanzada, se asocia a una mayor actividad del factor NFκB en los vasos jóvenes, sin que se produzcan cambios aparentes dependientes de la edad en la proliferación de las células arteriales.

#### COMENTARIO

*La aterosclerosis es, sin ninguna duda, el proceso patológico que con más frecuencia conlleva la aparición de discapacidad o muerte en la población mundial, especialmente en los países industrializados, o bien en aquellas poblaciones de otras regiones del planeta que adoptan de forma agresiva el estilo de vida, especialmente en cuanto a los hábitos dietéticos se refiere, de estos países. Así, por ejemplo, la cardiopatía isquémica fue la primera causa de muerte en los Estados Unidos en el año 1995, seguida en tercer lugar por las enfermedades cerebrovasculares (ictus y demencia de origen isquémico); en ambas situaciones la lesión subyacente desencadenante de la manifestación clínica es de origen aterosclerótico<sup>1</sup>.*

*En la actualidad existen suficientes evidencias como para considerar a la aterosclerosis como una manifestación de un proceso inflamatorio crónico localizado en la pared arterial<sup>2</sup>. En las lesiones ateroscleróticas tempranas se manifiesta una serie de genes que codifican moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, etc.) y citocinas (MCP-1, MCSF, etc.), que orquestan y amplifican la aparición y progresión del foco inflamatorio, conduciendo al deterioro progresivo de la función endotelial. Todos estos genes se caracterizan por estar controlados transcripcionalmente por el factor de transcripción proinflamatorio NFκB<sup>3</sup>. Este factor se ve activado por diversos estímulos, entre los que destacan todos los relacionados con el estrés oxidativo. Se ha podido determinar una evidente correlación positiva entre la presencia de factores proaterogénicos, como la hiperlipemia o la presencia de LDL oxidadas y el grado de activación de NFκB; asimismo, al menos en diseños experimentales controlados, la administración de compuestos*

antioxidantes con capacidad antiaterogénica se ha correlacionado con una disminución en la actividad de NFκB. Es por ello que hoy día se considera a NFκB como una pieza clave de interconexión entre los estímulos nocivos proaterogénicos y la aparición y mantenimiento de la lesión ateromatosa<sup>4</sup>.

Entre los factores de riesgo que incrementan o aceleran el desarrollo del proceso aterosclerótico se encuentran aquellos que denominamos modificables, en tanto en cuanto son susceptibles de ser modificados por intervenciones terapéuticas más o menos agresivas (hipertensión, hiperlipemia, diabetes, tabaquismo, etc.), y aquellos que no son modificables, como es el caso de la dotación genética, el sexo y la edad del individuo. De hecho, el envejecimiento no sólo incrementa el riesgo de padecer aterosclerosis, sino que también incrementa el riesgo de padecer otras alteraciones metabólicas, como obesidad, dislipidemia y diabetes tipo 2 que son factores de riesgo aterosclerótico<sup>1</sup>. En el ámbito molecular, se ha detectado en diversos tejidos de animales senescentes una mayor producción de mediadores proinflamatorios, como interleucina-6, interleucina-12 y TNFα, entre otros, asociada a un estado de hiperactivación de NFκB<sup>5</sup>. Por esto los resultados presentados en el trabajo de Cortés et al son sorprendentes, en tanto que, de forma rigurosa y convincente, demuestran que conejos hipercolesterolémicos viejos presentan una menor extensión de la lesión aterosclerótica aórtica y una menor actividad constitutiva del factor NFκB en la pared arterial, en comparación con los valores obtenidos en los animales jóvenes.

Sin desmerecer en absoluto la calidad del trabajo realizado, la discrepancia entre los resultados de Cortés et al y la evidencia previa, que indica que la edad incrementa inexorablemente el riesgo aterosclerótico, puede deberse, una vez más, a las peculiares características del modelo de hipercolesterolemia dietética en conejo<sup>6</sup>. Es de todos conocida la extrema avidez con la que se incorpora el colesterol dietético al organismo del conejo, consiguiendo concentraciones plasmáticas superiores a 1.000-2.000 mg de colesterol/dl, impensables en otros modelos experimentales de hipercolesterolemia. Aunque los autores indican que no existe una diferencia significativa entre las concentraciones plasmáticas de colesterol de los animales jóvenes y viejos, existe una diferencia media entre ambos valores de 741 mg de colesterol/dl ( $2.488 \pm 315$  frente a  $1.747 \pm 212$  mg de colesterol/dl en conejos jóvenes y viejos, respectivamente). Esta diferencia, equivalente en sí misma a una hipercolesterolemia grave en clínica, sí que puede comportar, de forma significativa, una mayor incorporación de colesterol y sus derivados oxidados en la pared arterial de los animales jóvenes, explicando así la mayor actividad del factor NFκB y el incremento de la lesión ateromatosa con respecto a los animales viejos.

**J.C. Laguna**

### Bibliografía

1. Knight JA. The biochemistry of aging. *Adv Clin Chem* 2001;35:1-62.
2. Libby P. What have we learned about the biology of atherosclerosis? The role of inflammation. *Am J Cardiol* 2001;88(Suppl 7B):3J-6J.
3. Thurberg BL, Collins T. The nuclear factor-κB/inhibitor of kappa B autoregulatory system and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:387-96.
4. Guíjarro C, Egido J. Aterosclerosis e inflamación: papel central del factor de transcripción NFκB. *Clin Invest Arterioscl* 2002;14:77-84.
5. Spencer NFL, Poynter ME, Im S-Y, Daynes RA. Constitutive activation of NFκB in an animal model of aging. *Int Immunol* 1997;9:1581-8.
6. Sánchez RM. Modelos animales de aterosclerosis. Contribución al estudio del mecanismo de acción de las estatinas. *Clin Invest Arterioscl* 2002;14:239-41.

## ***Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between Streptococcus pneumoniae and oxidized LDL***

*La vacunación neumocócica disminuye la formación de la lesión aterosclerótica: mimetismo molecular entre Streptococcus pneumoniae y las LDL oxidadas*

**C.J. Binder**

***Nat Med* 2003;9:736-43**

Durante la progresión de la aterosclerosis se inducen autoanticuerpos contra epítomos de la LDL oxidada (LDLox) y la inmunización activa de ratones hipercolesterolémicos con LDLox mejora la aterogénesis. Inesperadamente, hemos encontrado que numerosos autoanticuerpos para LDLox derivados de ratones *naïve* comparten una completa identidad genética y estructural con los anticuerpos derivados del clon clásico de células B antifosforilcolina, T15, que protege frente a agentes infecciosos patógenos comunes, entre los que se incluyen los pneumococos. Para investigar si la exposición a pneumococos *in vivo* puede afectar la aterogénesis, inmunizamos ratones *ldlr*<sup>-/-</sup> con *Streptococcus pneumoniae*. Esto condujo a unas elevadas concentraciones circulantes de IgM específicas para LDLox y a una expansión persistente, primordialmente en el bazo, de células B T15 secretoras de IgM específicas para LDLox, que mostraron reactividad cruzada con determinantes pneumocócicos. La inmunización pneumocócica redujo la extensión de la aterosclerosis, presentando el plasma de estos ratones una capacidad de bloqueo de la unión de LDLox a macrófagos incrementada. Estos estudios muestran un mimetismo molecular entre los epítomos de LDLox y *S. pneumoniae* e indican que estas respuestas inmunes pueden presentar un efecto beneficioso.