

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 ateromatosa⁴.

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 aterosclerótico¹. 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 NFκB⁵. 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 conejo⁶. 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 ± 315 frente a 1.747 ± 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. Thürlberg 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*^{-/-} 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.

COMENTARIO

El interés despertado por el importante papel que juega la inflamación en la patogenia de la aterosclerosis, ha permitido comprobar —entre otros hallazgos— cómo las principales consecuencias y secuelas de la enfermedad aterosclerótica se acompañan de la elevación de ciertos marcadores inflamatorios¹. Gran parte de este interés también ha derivado hacia el estudio de los mecanismos inmunes que podrían estar implicados, y que tendrían su origen en la existencia de diferentes antígenos de distinta naturaleza: bioquímica (LDLox), biológica (agentes infecciosos), etc.². De esta forma, el binomio inflamación-reacción inmune se ha convertido en un elemento trascendental a la hora de comprender los mecanismos que conducen al inicio y/o a la progresión de la lesión aterosclerótica.

Los autores de este interesante trabajo han planteado un estudio fundamentado en la antigenicidad cruzada entre un agente biológico: *S. pneumoniae*, y la LDLox, valorando las consecuencias que puede tener la respuesta inmune, es decir la formación de anticuerpos frente a ambas estructuras, en el proceso de formación de la placa de ateroma.

La oxidación de las LDL modifica su estructura y, como consecuencia de los procesos de degradación oxidativa de los fosfolípidos presentes en su molécula, se forman compuestos cuyo constituyente básico es el núcleo de fosforilcolina³. Esta molécula también es un constituyente básico entre los componentes de la pared de *S. pneumoniae*. Autores del mismo grupo han demostrado en ratones deficientes de apo E cómo se pueden producir anticuerpos frente a los compuestos con fosforilcolina y que, por tanto, son capaces de unirse a los fosfolípidos oxidados de las LDL⁴, así como a los de las células apoptóticas⁵. Aún más, por su capacidad para unirse a las LDLox, estos anticuerpos pueden llegar a bloquear la unión de la LDL desnaturalizada al macrófago.

La hipótesis que plantean los autores es que la exposición a *S. pneumoniae* podría ser capaz de provocar una respuesta inmune mimética a la señalada frente a las LDLox y, por tanto, modular en cierta medida el proceso aterogénico.

Para demostrar tal hipótesis, los autores provocan la inmunización antineumocócica de ratones negativos para el receptor de LDL (LDLr^{-/-}) a los que inducen un proceso aterosclerótico extenso mediante una dieta aterogénica. Los resultados hacen referencia a dos fenómenos: 1) el proceso de inmunización en sí mismo, y 2) las repercusiones sobre el desarrollo de la aterosclerosis. Tales resultados cabe sumarizarlos en los siguientes hallazgos:

- La inmunización neumocócica induce la síntesis de anticuerpos frente a LDLox. Esta respuesta inmune es de tipo 2 dependiente del timo y, aunque no de manera exclusiva (también se forman anticuerpos IgG), los anticuerpos así formados corresponden al tipo IgM.
- Esta misma inmunización induce una respuesta de anticuerpos IgM específicos frente a polisacáridos de la pared bacteriana.
- El antisuero se une específicamente en zonas específicas de las lesiones ateroscleróticas.

– La presencia de anticuerpos IgM frente a LDLox provoca algunas alteraciones en el perfil lipídico, entre las que cabe resaltar la disminución de las VLDL, de las IDL y de las LDL. Este descenso de las lipoproteínas con apo B se explicaría por la unión de los anticuerpos a las lipoproteínas oxidadas, formando inmunocomplejos que serían aclarados del plasma.

– La inmunización antineumocócica reduce la aterogénesis inducida con dieta aterogénica hipercolesterolemizante durante 24 semanas en ratones LDLr^{-/-}. Este hecho lo demuestran por un descenso significativo de las superficies aórticas que se tiñen con Sudán IV, y una disminución en el área vascular con lesiones ateroscleróticas.

– El plasma de los ratones inmunizados, conteniendo IgM frente a LDLox, es capaz de bloquear la captación de LDLox por el macrófago.

– El suero humano inmune frente a *S. pneumoniae*, con presencia de anticuerpos como consecuencia de una neumonía neumocócica reciente, es capaz de reaccionar tanto frente a la LDLox como frente a los polisacáridos de la pared bacteriana, señalando así la similitud de ciertos epítomos de ambas estructuras moleculares.

En definitiva, parece que nos encontramos con una confirmación de que la inducción de anticuerpos frente a las LDLox (en este caso inducidos por estimulación antigénica con *S. pneumoniae* debido a su similitud antigénica) es capaz de modular la progresión de la lesión aterosclerótica. Se trata, según lo comprobado, de anticuerpos tipo IgM, y más limitadamente IgG, producidos frente a estructuras que contienen fosforilcolina. El hecho de que estos anticuerpos, o lo que es lo mismo, la reacción inmune, sean capaces de inhibir la captación de LDLox por el macrófago, podría explicar un efecto antiaterogénico como el observado después de activar el mecanismo inmune. De esta forma, la exposición a determinados agentes patógenos puede influir en la evolución del proceso aterosclerótico.

No obstante, estos hallazgos deben ser analizados sólo a la luz de un hecho muy particular, como es la identidad antigénica entre estructuras de la pared bacteriana y la LDLox. En otro sentido, la infección (o inmunización) con agentes patógenos puede acompañarse de efectos adversos como consecuencia de posibles mecanismos como: lesión directa del endotelio vascular, depósito de inmunocomplejos, captación de los complejos IgG-LDLox por los receptores Fc-gamma del macrófago, u otros⁶. Todo ello sin considerar el efecto que pudiera tener la inflamación local, aguda o crónica, como consecuencia de los mecanismos antes señalados.

J. Millán Núñez-Cortés

Bibliografía

1. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
2. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cir Res* 2002;91: 281-91.

3. Horkko S, Bird DA, Miller E, Itabe H, Jeitinger N, Subbanagamder G, et al. Monoclonal autoantibodies specific for oxidized phospholipids or oxidized phospholipid-protein adducts inhibit macrophage uptake of oxidized low density lipoproteins. *J Clin Invest* 1999;103:117-28.
4. Palinski W, Horkko S, Miller E, Steimbacher UP, Powel HC, Curtiss LK, et al. Cloning of monoclonal autoantibodies to epitopes of oxidized lipoproteins from apolipoprotein-E deficient mice. Demonstration of epitopes of oxidized low density lipoprotein in human plasma. *J Clin Invest* 1996;98:800-14.
5. Shaw PX, Horkko S, Chang MK, Curtiss LK, Palinski W, Silverman GJ, et al. Natural antibodies with the T15 idiotype may act in atherosclerosis, apoptotic clearance, and protective immunity. *J Clin Invest* 2000;105:1731-40.
6. Millán Núñez-Cortes J. Infección, Chlamydia y arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscl* 2003;15:24-8.

Cooperation between secretory phospholipase A₂ and TNF-receptor superfamily signaling. Implications for the inflammatory response in atherogenesis

Cooperación entre la fosfolipasa A₂ secretora y la señalización mediada por la superfamilia del receptor del TNF. Implicaciones en la respuesta inflamatoria de la aterogénesis

L. Fuentes, M. Hernández, F.J. Fernández Avilés, M. Sánchez Crespo y M.L. Nieto

Circ Res 2002;91:681-8

La aterogénesis es consecuencia de diversos mecanismos efectores más que el resultado de una única molécula funcional. En este contexto, la fosfolipasa A₂ secretora de tipo IIA (sPLA₂) es un reactante de fase aguda que se acumula en la pared arterial arteriosclerótica, ejerce varios efectos sobre los monocitos y se ha relacionado con el desarrollo de la arteriosclerosis. La pareja CD40/ligando CD40 (CD40L) es también un sistema fuertemente proaterogénico. La sPLA₂ produjo un aumento de la expresión superficial de CD40 en monocitos THP-1 e incrementó la expresión de Fas y FasL mediada por la unión de ligando a CD40, lo que indica la existencia de una cooperación positiva entre la sPLA₂ y diferentes elementos de la superfamilia del receptor del TNF. La activación del sistema CD40/CD40L con un anticuerpo anti-CD40 indujo una pequeña liberación de ácido araquidónico en ausencia de efecto sobre la inducción de ciclooxigenasa-2, mientras que la secreción de la quimiocina MCP-1 y la presentación en superficie de CD11b (la cadena α de la integrina Mac-1) fueron reguladas al alza. La activación del CD40 no influyó en la supervivencia de los monocitos THP-1, pero la coincubación de THP-1 tratadas con un anticuerpo anti-CD40 y células Jurkat indujo un aumento significativo en el número de células Jurkat que mostraron unión a anexina-V, así como condensación nuclear y fragmentación, lo

que indica que este tratamiento podría activar un mecanismo yuxtacrino/paracrino de muerte apoptótica en tipos celulares sensibles. Estos datos indican la existencia de rutas solapadas para la respuesta a CD40, TNF-α y sPLA₂, lo que permitiría el desarrollo de distintos patrones de respuesta en células monocíticas.

COMENTARIO

A lo largo de la última década, numerosas evidencias han puesto de manifiesto que la arteriosclerosis es consecuencia de un proceso inflamatorio crónico que afecta a la pared arterial. Como en todos los procesos inflamatorios, el número de moléculas implicadas, así como la complejidad de las interacciones entre éstas, es extraordinariamente elevado. Esta complejidad hace que el conocimiento del proceso inflamatorio aterogénico sea todavía escaso. Un grupo de moléculas que se ha relacionado con el desencadenamiento del proceso inflamatorio que da lugar a la aterogénesis es el de las fosfolipasas. Dentro de éstas, la fosfolipasa A₂ secretora de tipo IIA (sPLA₂) parece tener un papel primordial, ya que su concentración plasmática aumenta de manera importante en respuesta a estímulos inflamatorios y su expresión es elevada en la pared arterial arteriosclerótica. La mayor parte de los estudios se han centrado en la actividad enzimática de la sPLA₂, que puede actuar sobre los fosfolípidos de las lipoproteínas retenidas en la pared arterial o sobre las membranas celulares, dando lugar a la liberación de mediadores lipídicos, como ácidos grasos libres, lisofosfatidilcolina o ácido lisofosfatídico, que presentan actividad inflamatoria. Sin embargo, otra vía de actuación de la sPLA₂ parece estar mediada por la unión de esta enzima a receptores celulares que dispara la fosforilación de determinadas proteincinasas y la activación de factores de transcripción inflamatorios. El trabajo de Fuentes et al está estrechamente relacionado con otros trabajos de este mismo grupo en los que se ha estudiado el efecto de la sPLA₂ sobre la activación de varias rutas inflamatorias^{1,2}. En el primero de estos trabajos¹ se describe la activación de la cascada de MAP-cinasas mediada por la sPLA₂ en un proceso que probablemente está mediado por la interacción de la PLA₂ con algún receptor de membrana. En el segundo trabajo² los autores demuestran una serie de cambios proinflamatorios en células monocíticas mediados por la sPLA₂, que incluyen la activación de MAP-cinasas, la inducción de la ciclooxigenasa-2 y PLA₂ citosólica (cPLA₂), la producción de MCP-1 y la expresión aumentada del ligando Fas (FasL). En el trabajo que nos ocupa, Fuentes et al profundizan en esta línea y describen la relación existente entre la sPLA₂ y el sistema CD40/ligando de CD40 (CD40/CD40L). CD40 es una proteína de la familia del receptor del TNF y su activación mediante la unión a CD40L media una serie de respuestas inflamatorias que incluyen la expresión de moléculas de adhesión, la liberación de quimiocinas y la síntesis de proteínas de matriz extracelular. En este trabajo los autores describen que la activación del sistema CD40/CD40L en la línea de