

Experimental and interventional dietary study in humans on the role of HDL fatty acid composition in PGI₂ release and Cox-2 expression by VSMC

Estudio dietético experimental y de intervención en humanos sobre el papel de la composición en ácidos grasos de las HDL en la liberación de PGI₂ y la expresión de Cox-2 por VSMC

I. Escudero, J. Martínez-González, R. Alonso, P. Mata y L. Badimon

***Eur J Clin Invest* 2003;33:779-86.**

Antecedentes. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) inducen la liberación de prostaciclina (PGI₂) en las células musculares lisas vasculares (VSMC) por regulación al alza de la ciclooxigenasa (COX) 2. Nuestro objetivo fue analizar el papel de la mitad lipídica de las HDL humanas sobre la síntesis de PGI₂ dependiente de COX-2 en VSMC humanas y determinar el impacto que ejerce la ingesta de dietas con diferente composición en ácidos grasos en la liberación de PGI₂ inducida por HDL. **Materiales y métodos.** Las VSMC humanas se trataron con HDL o ácidos grasos en presencia o ausencia de diferentes inhibidores de señalización celular y se analizaron los niveles de PGI₂ (por inmunoensayo enzimático) y la proteína COX-2 (por Western blot). Las lipoproteínas de alta densidad se obtuvieron a partir de una mezcla de plasma o a partir del plasma de 12 voluntarios sometidos a un estudio dietético longitudinal de intervención con 3 períodos dietéticos consecutivos enriquecidos en ácidos grasos monoinsaturados (MUFA), ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6 (PUFA n-6) o n-3 (PUFA n-3).

Resultados. La delipidación de las lipoproteínas de alta densidad atenuó el efecto de las HDL tanto sobre la síntesis de PGI₂ como sobre la regulación al alza de la COX-2, mientras que el ácido araquidónico (AA), pero no otros ácidos grasos, mimetizó los efectos de la HDL. El AA indujo la síntesis de PGI₂ y la expresión de COX-2 a través de mecanismos similares a los activados por la HDL (las vías de proteínas G sensibles a toxina *Pertussis*, la proteína-quinasa activada por mitógeno p42/44 [MAPK], p38MAPK, y la cinasa N-terminal de c-Jun). Por último, observamos que las HDL del período dietético PUFA n-3 indujeron una liberación menor de PGI₂ que las del período PUFA n-6 (el 64 frente al 100%). **Conclusiones.** Nuestros resultados sugieren que la mitad lipídica modula la liberación de PGI₂ y la regulación al alza de COX-2 en células VSMC humanas inducida por HDL, y que cambios en los ácidos grasos conseguidos a través de la dieta pueden modular la homeostasis vascular de PGI₂.

COMENTARIO

Las prostaglandinas se sintetizan a partir del ácido araquidónico (AA) por la enzima ciclooxigenasa (COX), de la que existen, al menos, 2 isoformas: COX-1 y COX-2. La prostaglandina I₂, o prostaciclina (PGI₂), es sintetizada por la pared vascular, principalmente por el endotelio y las células musculares lisas, y es un potente vasodilatador y antiagregante plaquetario, funciones con potencial relevancia en el endotelio. En células musculares lisas, puede ejercer papeles tan diversos como inhibidor de la proliferación celular o movilizador de colesterol libre, para disminuir los valores intracelulares.

Los resultados en la bibliografía respecto a la importancia in vivo de la PGI₂ son muy controvertidos, muy probablemente debido a que en la mayoría de estos estudios se han utilizado fármacos inhibidores de la COX para inhibir la prostaciclina. Sin embargo, la utilización de estos fármacos conlleva acciones adicionales a la inhibición de PGI₂ que implican distintas prostaglandinas vasoactivas. Además, los resultados también pueden venir modificados por otros mecanismos de actuación de estos fármacos, independientes de la actividad COX.

Una idea de la importancia de la acción de PGI₂ in vivo podría derivarse de recientes estudios en modelos animales que indican que la ausencia del receptor PGI₂ incrementa el riesgo de trombosis y acelera la aterogenesis.

El efecto protector de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se ha atribuido principalmente al papel que ejercen en el transporte reverso de colesterol; sin embargo, poseen otras propiedades que podrían también participar en su antiaterogenicidad. Sin ser exhaustivos, podemos citar entre ellas su habilidad para disminuir la expresión de moléculas de adhesión, inhibir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) o inducir moléculas antiaterogénicas, como el óxido nítrico y la PGI₂.

Los primeros estudios realizados por Pomerantz et al, en relación con la capacidad de las HDL de inducir prostaciclina en células musculares lisas, se remontan a 1984. Sin embargo, no fue hasta el descubrimiento y la clonación de la segunda isoforma de la COX, en 1991, que permitió estudios más mecanísticos y, por tanto, descubrir en la célula muscular lisa de conejo la mediación de la COX-2 en esta habilidad de las HDL. El presente trabajo comentado abarca principalmente 3 puntos muy interesantes: a) la reproducibilidad en células musculares lisas de origen humano; además, aporta la novedad de constatar la importancia del componente lipídico en la inducción no sólo de la síntesis de prostaciclina, sino también de la COX-2;

b) la elucidación de las vías potenciales de señalización implicadas, y c) el estudio en relación con la capacidad de inducir PGI_2 de HDL procedentes de un estudio de dietas (MUFA, PUFA n-6, PUFA n-3) en voluntarios. En particular, muestran cómo las HDL procedentes de humanos sometidos a una dieta rica en PUFA n-3 tienen una capacidad disminuida para inducir PGI_2 respecto al resto de las dietas del estudio. La relevancia de este estudio radica, además, en que abre nuevas vías de investigación. En cuanto a su mecanismo regulatorio, cabe destacar la determinación del potencial receptor de las HDL implicado en el efecto, elucidar la vía de transmisión de señal o determinar exhaustivamente la importancia de la composición lipídica de las HDL en la capacidad de ésta de inducir PGI_2 . Respecto a este último punto sería interesante conocer si el componente lipídico de las HDL tiene capacidad para inducir COX-2/prostaciclina o participa en asegurar una conformación a las apoproteínas componentes de las HDL. En un futuro, estas áreas podrían conducir a la utilización de nuevas dianas terapéuticas. También, y como ya indican los autores en la discusión, sería extremadamente importante conocer la composición de las HDL utilizadas procedentes del estudio de las dietas. Como ellos mismos indican, en otros modelos animales se han obtenido resultados similares y se atribuyen a valores disminuidos de AA, pero los diversos resultados obtenidos en humanos muestran cierta inconsistencia que podría deberse a la diferente composición lipídica de las HDL. Este estudio sugiere, una vez más, la importancia de conocer no sólo la concentración plasmática sino también la composición de las HDL.

M. Viñals

Characterisation of T and B lymphocytes infiltrating abdominal aortic aneurysms

Caracterización de los linfocitos B y T infiltrantes en aneurismas aórticos abdominales

E. Ocaña, J.C. Bohorquez, J. Pérez-Requena, J.A. Brieva y C. Rodríguez

Atherosclerosis 2003;170:39-48.

Los infiltrados celulares, compuestos mayoritariamente por linfocitos, se presentan comúnmente en

la pared arterial en los aneurismas aórticos abdominales (AAA). Sin embargo, y a pesar de ello, la naturaleza precisa de dichas poblaciones celulares no se ha descrito con detalle. La intención de este estudio fue realizar una caracterización fenotípica exhaustiva de los linfocitos infiltrantes, con el fin de definir el proceso inflamatorio que se desarrolla en los AAA. Para este propósito, se purificaron los linfocitos infiltrantes de los AAA procedentes de 25 muestras frescas de la pared de aneurismas y, como control, los linfocitos de sangre periférica (PB) de los mismos pacientes. La expresión de marcadores específicos de linaje, moléculas de maduración, antígenos de activación y moléculas de adhesión en los linfocitos B y T se examinó por análisis con inmunofluorescencia de triple color y citometría de flujo. El fenotipo de los linfocitos infiltrantes de AAA se comparó con el de los PB de los pacientes con AAA. Los resultados revelaron que los linfocitos B y T infiltrantes de AAA consistían en células de memoria activada, con propiedades específicas de búsqueda. Además, expresaron moléculas de coestimulación B/T y, ocasionalmente, exhibieron propiedades fenotípicas indicativas de la formación de estructuras linfoides ectópicas. Estos hallazgos se discuten en vista de las similitudes compartidas con las infiltraciones linfoides que aparecen en otras alteraciones crónicas autoinmunes o inflamatorias.

COMENTARIO

Los aneurismas de la aorta abdominal (AAA) son una entidad frecuente y grave que se define como un aumento del diámetro de la aorta de, al menos, el 50%, comparado con el diámetro normal esperado. Se ha estimado que cada año fallecen en Estados Unidos 15.000 personas a causa de esta enfermedad, debido a la rotura de la pared arterial y la hemorragia masiva que conlleva. Casi la totalidad de AAA se deben a la arteriosclerosis y a los factores etiológicos de esta enfermedad. Existen distintos factores añadidos que predisponen a su aparición; entre ellos, factores genéticos, mecánicos, de carácter hemodinámico y anatómicos. Entre estos últimos, cabe destacar la casi ausencia de vasa vasorum intramurales en la aorta abdominal. A través de numerosos estudios realizados en la última década se ha demostrado que los procesos inflamatorios propios de la arteriosclerosis desempeñan un papel principal en inicio y la expansión de los AAA. Como consecuencia de la infiltración de macrófagos y linfocitos en la pared arterial y de la inflamación desencadenada por éstos, ocurriría la degradación proteolítica de