

VSMC apoptóticas en la lesión y, por lo tanto, debe establecerse de forma más precisa la contribución de la apoptosis al desarrollo de aterosclerosis.

En resumen, el trabajo publicado por Rodríguez-Vita y colaboradores identifica un nuevo mecanismo por el cual las estatinas podrían modificar la funcionalidad vascular y contribuir a limitar la progresión de la lesión aterosclerótica.

**Cristina Rodríguez**

#### Bibliografía

1. Ehrenstein MR, Jury EC, Mauri C. Statins for atherosclerosis—as good as it gets? *N Engl J Med*. 2005;352:73-5.
2. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:89-118.
3. McCaffrey TA, Consigli S, Du B, Falcone DJ, Sanborn TA, Spokojny AM, et al. Decreased type II/type I TGF-beta receptor ratio in cells derived from human atherosclerotic lesions. Conversion from an antiproliferative to profibrotic response to TGF-beta1. *J Clin Invest*. 1995;96:2667-75.
4. Chen CL, Liu IH, Fliesler SJ, Han X, Huang SS, Huang JS. Cholesterol suppresses cellular TGF-beta responsiveness: implications in atherogenesis. *J Cell Sci*. 2007;120:3509-21.
5. Grainger DJ. TGF-beta and atherosclerosis in man. *Cardiovasc Res*. 2007;74:213-22.

### **Papel de la metaloproteínasa de matriz 8 en la aterosclerosis**

*A role of matrix metalloproteinase-8 in atherosclerosis*

**Laxton RC, Hu Y, Duchene J, Zhang F, Zhang Z, Leung KY, Xiao Q, Scotland RS, Hodgkinson CP, Smith K, Willeit J, López-Otín C, Simpson IA, Kiechl S, Ahluwalia A, Xu Q, Ye S**

**Circ Res. 2009 Sep 10 [Epub ahead of print].**

**Antecedentes.** Las lesiones ateroscleróticas expresan la metaloproteínasa de matriz (MMP) 8, la cual posee actividad proteolítica tanto sobre proteínas de matriz, particularmente colágenos fibrilares, como sobre otras proteínas como la angiotensina (Ang) I.

**Objetivo.** Hemos estudiado si la MMP8 tiene una función en la aterogénesis.

**Métodos y resultados.** La inactivación de la MMP8 en ratones deficientes en apolipoproteína E, susceptibles al desarrollo de aterosclerosis, comporta una reducción sustancial de la formación de lesiones ateroscleróticas. Los análisis inmunohistoquímicos muestran que las lesiones ateroscleróticas de los animales deficientes en MMP8 presentan un menor contenido en macrófagos y un incremento en el contenido de colágeno. Los animales deficientes en MMP8 presentan una reducción en las concentraciones de Ang II y en la presión sanguínea, en concordancia con los resultados obtenidos en ensayos in

vitro en los que se observa que la proteólisis de la Ang I por la MMP8 genera Ang II. Además, observamos que productos de la proteólisis de la Ang I mediada por la MMP8 incrementaron la expresión de la molécula de adhesión vascular (VCAM)-1 y que los ratones deficientes en MMP8 presentan una reducción en la expresión de VCAM-1 en las lesiones ateroscleróticas. Los estudios de microscopia intravital mostraron que en los animales deficientes en MMP8 disminuye el rodamiento y la adhesión de los leucocitos sobre el endotelio vascular. Asimismo, detectamos una asociación entre la variación génica de la MMP8 y el grado de aterosclerosis coronaria en pacientes con enfermedad coronaria. En un estudio poblacional prospectivo se observó también una relación entre la variación génica de la MMP8, la concentración plasmática de VCAM-1 y la progresión de la aterosclerosis. Conclusiones. Estos resultados indican que la MMP8 tiene un papel importante en la aterosclerosis.

#### COMENTARIO

Las metaloproteínasas de matriz (MMP) son enzimas que degradan componentes estructurales de la matriz extracelular, pero también llevan a cabo el procesamiento proteolítico de citocinas y factores de crecimiento y, por lo tanto, regulan su actividad biológica. Por todo ello, las MMP participan de forma activa en el remodelado vascular asociado a la aterosclerosis y, de hecho, múltiples MMP se han implicado en el desarrollo de la lesión, en el que curiosamente estas proteasas pueden tener papeles divergentes<sup>1</sup>. La MMP8 procesa múltiples proteínas de matriz extracelular, particularmente colágeno I, y también proteínas no matriciales, como la Ang I. Esta MMP se sobreexpresa en células endoteliales, macrófagos y células musculares lisas de la lesión aterosclerótica<sup>2</sup> y sus concentraciones plasmáticas se asocian con la aterosclerosis y con un mal pronóstico cardiovascular<sup>3</sup>. En el estudio desarrollado por Laxton y colaboradores se pretende establecer si la MMP8 tiene un papel causal en la aterogénesis. Los autores observan que la inactivación de la MMP-8 reduce el grado de lesión aterosclerótica en ratones deficientes en apolipoproteína E bajo dieta rica en grasas, en los que se observa un menor infiltrado inflamatorio y un aumento en el contenido de colágeno I y, por lo tanto, promueve un fenotipo de placa más estable. Asimismo, disminuye el valor de Ang II, un efecto que estaría relacionado con la reducción en la proteólisis de Ang I derivada de la deficiencia en MMP8 y que se traduce en una menor presión sanguínea. La reducción en Ang II también se asocia a un valor más bajo de expresión de VCAM-1, hecho que no es sorprendente, ya que los estudios in vitro demuestran que la expresión de esta molécula de adhesión está regulada por la Ang II. De hecho, la disminución en VCAM-1 podría explicar, al menos en parte, el menor reclutamiento de leucocitos detectado mediante microscopia intravital en los animales deficientes en MMP8. Asimismo, los autores realizan un estudio de asociación en 2.000 pacientes con enfermedad coronaria en el que observan una asociación muy significativa entre el SNP rs1940475 de la MMP8 y el grado de

aterosclerosis, por el cual el alelo T tiene una frecuencia menor en pacientes con más de un 50% de estenosis en 2 o 3 arterias coronarias que en pacientes con más de un 50% de estenosis en 1 coronaria. En concordancia, en pacientes del estudio Bruneck, un estudio poblacional prospectivo, se observa que el alelo T del SNP rs1940475 se asocia a un efecto protector contra la progresión de aterosclerosis carotídea durante un periodo de seguimiento de 10 años. En estos individuos, los valores de VCAM-1 soluble son inferiores en los pacientes portadores del alelo T. La presencia de este alelo da lugar a un cambio aminoácido en el címodeno de MMP8 que la hace menos susceptible a su activación y, por lo tanto, podría traducirse en concentraciones más bajas de proteína MMP8 activa, aunque este parámetro no fue evaluado en la cohorte de pacientes, así como tampoco lo fue el valor de Ang II, lo que imposibilitó la realización de más estudios de asociación. El trabajo de Laxton y colaboradores pone de manifiesto que la MMP8 tiene un papel clave en el desarrollo de aterosclerosis, no sólo derivado de su actividad proteolítica sobre componentes de la matriz extracelular, sino también por su capacidad para regular los valores de Ang II.

**Cristina Rodríguez**

#### Bibliografía

1. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8:221-33.
2. Herman MP, Sukhova GK, Libby P, Gerdes N, Tang N, Horton DB, et al. Expression of neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase-8) in human atheroma: a novel collagenolytic pathway suggested by transcriptional profiling. *Circulation.* 2001;104:1899-904.
3. Tuomainen AM, Nyyssönen K, Laukkanen JA, Tervahartiala T, Tuomainen TP, Salonen JT, et al. Serum matrix metalloproteinase-8 concentrations are associated with cardiovascular outcome in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:2722-8.

### **El efecto protector de irbesartán en ratas alimentadas con una dieta de alto contenido graso está asociado con la modificación del desequilibrio leptina-adiponectina**

*The protective effect of irbesartan in rats fed a high fat diet is associated with modification of leptin-adiponectin imbalance*

**Rodríguez C, Alcudia JF, Martínez González J, Guadall A, Raposo B, Sánchez-Gómez S, Badimón L**

**J Hypertens. 2009;27:S37-41.**

**Objetivos.** Se ha observado que el sistema renina-angiotensina participa en el desarrollo del síndrome metabólico.

co. Este estudio pretende determinar si el irbesartán, antagonista del receptor tipo 1 de la angiotensina II, tiene un efecto protector contra las alteraciones metabólicas y cardiovasculares que se producen en ratas alimentadas con una dieta rica en grasas (HFD).

**Métodos.** Ratas Wistar (n = 30) se dividieron en tres grupos: a) como grupo control se utilizaron ratas alimentadas con una dieta estándar durante 7 semanas; b) ratas alimentadas con HFD (el 33,5% de grasa) durante 7 semanas; y c) ratas alimentadas con HFD (el 33,5% de grasa) tratadas con irbesartán (0,1 mg/kg por día) durante 7 semanas. Se analizó el peso corporal, el peso del tejido adiposo blanco y marrón, las concentraciones plasmáticas y el valor de expresión proteínica de la leptina y la adiponectina en tejido adiposo blanco y el metabolismo de la glucosa. También se evaluó la reactividad vascular en anillos aórticos, así como la función cardíaca.

**Resultados.** Las ratas que siguieron la HFD mostraron un incremento ( $p < 0,05$ ) en el peso del tejido adiposo epididimal y lumbar, pero no experimentaron cambios en el peso del tejido adiposo marrón. El irbesartán atenuó ( $p < 0,05$ ) todos estos parámetros, pero incrementó el peso del tejido adiposo marrón. La razón de las concentraciones plasmáticas y del valor de expresión proteínica leptina/adiponectina en tejido adiposo lumbar se incrementó en las ratas alimentadas con HFD, lo que se normalizó por el tratamiento con irbesartán. Junto con estos cambios, el irbesartán mejoró ( $p < 0,05$ ) la sensibilidad a la insulina y la respuesta exacerbada a la angiotensina I y II en aorta.

**Conclusiones.** El irbesartán redujo el peso corporal y del tejido adiposo blanco, mejoró el metabolismo de la glucosa y la función vascular de la aorta. La corrección del desequilibrio leptina-adiponectina puede ser un mecanismo importante que contribuya al efecto protector del irbesartán en ratas alimentadas con HFD.

#### COMENTARIO

La prevalencia del síndrome metabólico se ha incrementado de forma drástica en los últimos años. El síndrome metabólico va asociado a un estado proinflamatorio en el que la presencia de obesidad visceral promueve la alteración del equilibrio fisiológico en las concentraciones de adipocinas, las cuales participan en la regulación del metabolismo lipídico y de la glucosa, así como del sistema cardiovascular<sup>1</sup>. La adiponectina es una adipocina con actividad antiinflamatoria que mejora la sensibilidad a la insulina y cuyos valores disminuyen en individuos obesos, mientras que la leptina presenta efectos opuestos<sup>2</sup>. El tejido adiposo presenta un sistema renina-angiotensina activo tanto local como sistémico que se encuentra alterado en pacientes obesos. El objetivo de este trabajo ha sido determinar si la inhibición del receptor AT1 con irbesartán tiene un efecto protector contra las alteraciones cardiovasculares derivadas de la ingesta de una dieta rica en grasas.

Los autores de este estudio observan que el tratamiento con irbesartán reduce la ganancia de peso corporal, la resistencia a la insulina, la alteración en el patrón lipídico y