

Mecanismos moleculares de la aterosclerosis en el síndrome metabólico: papel de la disminución de la señalización dependiente del sustrato del receptor de insulina tipo 2

González-Navarro H, Vinué A, Vila-Caballer M, Fortuño A, Beloqui O, Zalba G, et al. Molecular mechanisms of atherosclerosis in metabolic syndrome: role of reduced IRS2-dependent signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:2187–94.

Objetivo: Los mecanismos subyacentes que aceleran el desarrollo de la aterosclerosis en pacientes con síndrome metabólico (SM) no están bien definidos. En el ratón, una interrupción completa del sustrato del receptor de insulina tipo 2 (*Irs2*) provoca resistencia a la insulina, manifestaciones de tipo SM y acelera la aterosclerosis. En este estudio se realizaron cultivos celulares de humano y de ratón con el fin de profundizar en las alteraciones inducidas por la disminución en la señalización del *Irs2* asociadas al SM.

Métodos y resultados: En leucocitos circulantes pertenecientes a pacientes con SM y resistencia a la insulina (RI), se observó que los niveles de ARNm de *Irs2* y *Akt2* estaban indirectamente relacionados con los niveles de insulina plasmática y el índice HOMA, y que eran menores en los pacientes con SM sensibles a la insulina. También se observó que la reducción moderada de la expresión de *Irs2* en los ratones knock-out para la apolipoproteína E (*apoE*) y sin un alelo del *Irs2* (*apoE* [−/−]*Irs2* [+−/−]) alimentados con dieta grasa acelera el proceso aterosclerótico comparados con los ratones control (*apoE* knock-out), sin afectar a la composición de la placa. La inactivación parcial del *Irs2* también incrementa la proteína de membrana CD36 y la expresión del receptor de macrófagos A, y modifica la absorción de las lipoproteínas de baja densidad por parte de los macrófagos, disminuye la expresión de la quinasa *Akt2* y de la proteína de membrana *Ras* en la aorta y mejora la producción de la citoquina proaterogénica MCP-1 en la aorta y en células del músculo liso vascular (CMLV) y en macrófagos. La inhibición de AKT o de la quinasa de señalización extracelular ERK1/2, diana del RAS, regula a la alta el MCP-1 en las CMLV.

Conclusiones: La mejora en los niveles de MCP-1, consecuencia de la reducción en la expresión del IRS2 y acompañada por una disminución en el AKT2 y la vía de señalización Ras/ERK1/2, podría contribuir a acelerar el proceso aterosclerótico en diferentes estados del SM.

Comentario

El SM está definido según la Sociedad Americana del Corazón por la presencia de al menos 3 de las siguientes anomalías: obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa, hipertensión, niveles bajos de cHDL o hipertrigliceridemia. Los pacientes con SM también tienen incrementado el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), hecho que aumenta las posibilidades de desarrollar

una enfermedad cardiovascular. Muchos pacientes con SM presentan RI, lo que parece jugar un papel fundamental en el desarrollo tanto de lipidemia aterogénica como de DMT2. Existen varias vías metabólicas que relacionan la RI y la hiperinsulinemia con otros factores de riesgo metabólico. Por tanto, la RI parece ser un punto fundamental en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Diferentes estudios en ratones modificados genéticamente han resaltado el papel principal del IRS2 en la función de las células β, en la homeostasis de la glucosa y la insulina y en el desarrollo de la aterosclerosis. Ya en 1998, Whitters et al demostraron que ratones deficientes para el IRS2 presentaron un deterioro progresivo de la homeostasis de la glucosa en el hígado y en el músculo esquelético debido a la RI, compensado por una disminución de las células β. En el presente estudio se planteó la hipótesis de que el silenciamiento del IRS2 contribuía al aceleramiento del desarrollo de aterosclerosis en pacientes con SM. Para ello, se realizaron estudios en ratones knock-out para la lipoproteína E contando con dos tipos: uno de ellos con el gen *Irs2* intacto (*apo E* −/−) y el otro con un alelo de *Irs2* delecionado (*apoE* −/−*Irs2* +/−), y en CMLV y macrófagos derivados de estos animales. Asimismo, este estudio fue pionero al analizar la expresión de *Irs2* y *Akt2* en células sanguíneas mononucleares blancas (CSMB) de pacientes con SM, con y sin RI. De acuerdo con el hecho de que el AKT actúa regulando a la baja el IRS2, los autores encontraron una correlación directa entre los niveles de *Irs2* y *Akt2* en pacientes con SM, tanto en los que presentaban RI como en los sensibles a ésta. Los ratones *apo E* −/−*Irs2* +/− alimentados con una dieta alta en grasa desarrollaron hipercolesterolemia severa, intolerancia a la glucosa y tendencia a la hiperinsulinemia comparados con los ratones control *apo E* −/−. En un estudio previo se analizaron mediante microarrays y RT-PCR islotes pancreáticos de pacientes con DMT2 y RI, y se identificaron numerosos cambios en la expresión de genes muy importantes implicados en la regulación de las células β, como el *Irs2* y el *Akt2*. Uno de los principales descubrimientos del presente estudio es el haber demostrado en CSMB que el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular en pacientes con RI frente a los que tienen SM pero sensibles a la insulina está asociado con una reducción en la expresión del *Irs2*. También vieron que una reducción moderada en la expresión del *Irs2* es suficiente para acelerar el proceso aterosclerótico en varios ratones hipercolesterolémicos *apoE* −/−*Irs2* +/−. En muestras de la aorta se analizaron distintos genes relacionados con la insulina y se encontraron cambios en su expresión en los ratones *apoE* −/−*Irs2* +/−, incluyendo la regulación a la baja de *Akt2* y *Ras*. Este dato indica la existencia de una correlación positiva entre una reducción moderada de la expresión de *Irs2* y la regulación a la baja de dos de las principales rutas que median la señalización de la insulina. Como se ha comprobado anteriormente, el silenciamiento del *Akt2* en el ratón produce alteraciones importantes en la homeostasis de la glucosa y la insulina induciendo RI y DTM2. Por tanto, los resultados del presente trabajo extienden estos datos hasta el sistema cardiovascular, sugiriendo una unión entre la disfunción en la señalización dependiente de AKT2 y RAS2 en tejido aórtico y el incremento de la aterosclerosis en los ratones *apoE* −/−*Irs2* +/− alimentados con una dieta alta en grasa. También se valoró el efecto aterogénico del MCP1 en la aorta, las CMLV y los macrófagos. En los tres casos se observó un incremento en la expresión de *Mcp1* en los ratones *apoE* −/−*Irs2* +/−. Previamente ya se había descrito el

Mcp1 como un gen de respuesta a la insulina y que niveles elevados de este gen alteraban la función del adipocito disminuyendo la absorción de glucosa estimulada por insulina. En este estudio se demostró una relación positiva entre el hecho de que la inhibición del AKT2 o del ERK1/2 regulaba a la alta la expresión de *Mcp1*, lo cual es consistente con la idea de que el aceleramiento en la progresión de la aterosclerosis en el SM es atribuible, al menos en parte, a la disfunción de las vías de señalización IRS2-AKT2 e IRS-RAS/ERK1/2 y a la regulación a la alta del *Mcp1* en varios tipos celulares involucrados en la aterotrombosis. Asimismo, se observó que esta disfunción en las dos vías de señalización desembocaba en un aumento de la expresión de MCP1, la estimulación de la expresión del CD36 y del receptor de macrófagos A y un incremento en la internalización de lipoproteínas de baja densidad por parte de los macrófagos. En resumen, este estudio deja patente que en CSMB de pacientes con SM y con RI hay una disminución de los niveles de *Irs2* y *Akt2* en comparación con los pacientes sensibles a la insulina, sugiriendo una unión importante entre la reducción en la expresión de IRS2 y las enfermedades metabólicas humanas.

doi:10.1016/j.arteri.2010.03.003

Bibliografía general

- Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005;112: 2735–52.
- Withers DJ, Gutiérrez JS, Towery H, Burks DJ, Ren JM, Previs S, et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. Nature. 1998;391:900–4.
- Gunton JE, Kulkarni RN, Yim S, Okada T, Hawthorne WJ, Tseng YH, et al. Loss of ARNT/HIF1beta mediates altered gene expression and pancreatic-islet dysfunction in human type 2 diabetes. Cell. 2005;122:337–49.
- Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100: 7265–70.

Beatriz Martín

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina,
Universidad Complutense, Madrid, España
Correo electrónico: bmartinfernandez@med.ucm.es