

Bibliografía

1. Vila L. Cyclooxygenase and 5-lipoxygenase pathways in the vessel wall: role in atherosclerosis. *Med Res Rev.* 2004;24:399–424.
2. Souto JC, Almasy L, Borrell M, Blanco-Vaca F, Mateo J, Soria JM, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. *Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia.* *Am J Hum Genet.* 2000;67:1452–9.

doi:10.1016/j.arteri.2010.04.006

El factor intercambiador de Rho/Rac Vav2 controla las respuestas dependientes de óxido nítrico en células musculares lisas de ratón

Sauzeau V, Sevilla MA, Montero MJ, Bustelo XR. The Rho/Rac exchange factor Vav2 controls nitric oxide-dependent responses in mouse vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 2010;120:315–30

Antecedentes. La regulación de la contractilidad arterial es esencial para el control de la presión sanguínea. La GTPasa RhoA promueve vasoconstricción a través de la modulación del citoesqueleto de las células musculares lisas vasculares. Sin embargo, se ignora si otras vías Rho/Rac contribuyen a la regulación de la presión arterial.

Resultados. Estudiando un modelo de ratón hipertenso deficiente en el activador de Rho/Rac Vav2 hemos descubierto una nueva vía de señalización en la que participan Vav2, la GTPasa Rac1, y la serina/treonina quinasa Pak que contribuye a la relajación de los vasos sanguíneos desencadenada por el óxido nítrico y a la normotensión. Esta vía media la inhibición dependiente de Pak de la fosfodiesterasa tipo 5, un proceso que favorece la inactivación de RhoA y la subsiguiente despolimerización del citoesqueleto de F-actina de las células musculares lisas. La inactivación de la fosfodiesterasa tipo 5 requiere su interacción física con Pak1 autofosforilado, pero sorprendentemente, tiene lugar sin que se produzca transfosforilación detectable entre ambas proteínas. La administración de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 previno el desarrollo de hipertensión y enfermedad cardiovascular en los animales deficientes en Vav2, lo que demuestra que esta nueva vía interviene en la regulación de la presión arterial.

Conclusiones. En conjunto, estos resultados desvelan una de las causas del fenotipo cardiovascular de los ratones deficientes en Vav2, identifican una nueva vía de señalización Rac1/Pak1, y establecen un nuevo mecanismo que puede ayudar a entender mejor el control de la presión arterial en condiciones fisiológicas y en estados patológicos.

Comentario

Aunque cada vez se dispone de más información a cerca de cómo los factores medioambientales predisponen a la hipertensión y a las enfermedades cardiovasculares,

se conoce mucho menos sobre las bases genéticas de la enfermedad y las vías de señalización involucradas. De hecho, se han identificado pocos genes asociados con el desarrollo de la hipertensión a pesar de la intensa investigación clínica y básica en diferentes modelos animales, y de las enormes posibilidades que desde hace unos años nos brindan las potentes técnicas de análisis genómico y proteómico. Por este motivo resultan especialmente relevantes los estudios del grupo del Dr. X. R. Bustelo de varios componentes de la familia Vav (Vav2 y Vav3)^{1–4}. Inicialmente dichos estudios se centraron en la implicación de esta familia de oncoproteínas en la génesis y progresión del cáncer. Sin embargo, las proteínas Vav son enzimas dependientes de fosforilación en tirosinas que actúan como factores intercambiadores de nucleótidos de guanina (GEF, *Guanine nucleotide Exchange Factors*) y activan a las GTPasas Rho/Rac durante procesos de señalización celular; de este modo, participan en respuestas biológicas dispares, como cambios en el citoesqueleto, polaridad celular, ciclo celular, citoquinesis y tráfico de vesículas. Estas respuestas dependientes de GTPasas afectan la función de células individuales y promueven eventos multicelulares coordinados a nivel tisular. De hecho, cuando se desregulan las vías de señalización moduladas por Vav se favorece el desarrollo de patologías como el cáncer, inmunodeficiencias, y como se ha desvelado recientemente, enfermedades cardiovasculares. Efectivamente, en trabajos anteriores este grupo ya había demostrado que animales deficientes en Vav3 presentaban taquicardia, hipertensión arterial y marcado remodelado cardiovascular³. Los elevados niveles de catecolaminas observados en dichos animales conducían a la activación del sistema renina-angiotensina, y a una pérdida progresiva de la homeostasis cardiovascular y renal. En relación a Vav2, también habían demostrado que la carencia de Vav2 presentaba un fenotipo de características similares a la sintomatología clínica de pacientes con hipertensión⁴. Desde el punto de vista funcional, el resultado más relevante del presente estudio de V. Sauzeau et al se deriva de la observación de que el óxido nítrico (NO) activa la fosforilación de Vav2, lo que sugiere que las proteínas Vav pueden ser activadas por mecanismos alternativos al esquema clásico dependiente de receptores transmembrana. De hecho, en el estudio se describe una nueva vía en la vasodilatación mediada por el NO en la que la fosforilación de Vav2 dependiente de NO conduce a la activación secuencial de Rac1 y Pak1. Pak1 activado promovería la inhibición de la fosfodiesterasa 2 (PDE5), favoreciendo de este modo la producción normal de cGMP y la consiguiente inactivación de la vía RhoA necesaria para que se produzca vasorelajación.

José Martínez-González

*Centro de Investigación Cardiovascular (CSIC-ICCC),
Hospital de la Sta. Creu i Sant Pau, Barcelona, España
Correo electrónico: jmartinez@csic-iccc.org*

En resumen, en este trabajo del grupo del X. R. Bustelo se identifica una nueva ruta de señalización relevante en la regulación de la contractilidad arterial, en la que participan elementos cuya alteración puede dar lugar a problemas en la reactividad vascular y al desarrollo de hipertensión. Sin duda esta línea de investigación puede depararnos avances importantes en los próximos años, ya que expande el espectro de dianas terapéuticas sobre las que actuar para corregir alteraciones vasculares que cursan con una reactividad alterada al NO.

Bibliografía

1. Movilla N, Bustelo XR. Biological and regulatory properties of Vav-3, a new member of the Vav family of oncoproteins. *Mol Cell Biol.* 1999;19:7870–85.

doi:10.1016/j.arteri.2010.04.005

2. García-Bernal D, Wright N, Sotillo-Mallo E, Nombela-Arrieta C, Stein JV, Bustelo XR, et al. Vav1 and Rac control chemokine-promoted T lymphocyte adhesion mediated by the integrin $\alpha 4 \beta 1$. *Mol Biol Cell.* 2005;16:3223–35.
3. Sauzeau V, Sevilla MA, Rivas-Elena JV, de Alava E, Montero MJ, López-Novoa JM, et al. Vav3 proto-oncogene deficiency leads to sympathetic hyperactivity and cardiovascular dysfunction. *Nat Med.* 2006;12:841–5.
4. Sauzeau V, Jerkic M, López-Novoa JM, Bustelo XR. Loss of Vav2 proto-oncogene causes tachycardia and cardiovascular disease in mice. *Mol Biol Cell.* 2007;18:943–52.

José Martínez-González

*Centro de Investigación Cardiovascular (CSIC-ICCC),
Hospital de la Sta. Creu i Sant Pau, Barcelona, España
Correo electrónico: jmartinez@csic-iccc.org*

La apoproteína humana A-II determina los niveles de triglicéridos plasmáticos a través de la regulación de la actividad lipoproteína lipasa y del proteoma de las HDL

Julve J, Escolà-Gil JC, Rotllan N, Fiévet C, Vallez E, de la Torre C, et al. Human apolipoprotein A-II determines plasma triglycerides by regulating lipoprotein lipase activity and high-density lipoprotein proteome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 232–38.

Antecedentes: La apoproteína (apo) A-II es la segunda apolipoproteína más abundante en las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Objetivos: Evaluar el mecanismo responsable de que en ratones hembras transgénicos para el gen de la apoA-II humana (ratones hapoA-II-Tg) se altere el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos postpandriales, lo que hace que la concentración de triglicéridos plasmáticos aumente hasta 11 veces. En un grupo de mujeres normolipémicas, también se analizó la relación entre apoA-II, la composición de las HDL, y la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL).

Métodos y resultados: El catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos fue menor en ratones hapoA-II-Tg que en animales control. Esto sugiere que hapoA-II, que durante el ayuno y el pospandrio se asoció fundamentalmente con las HDL, redujo la lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Las HDL aisladas de ratones hapoA-II-Tg redujeron la actividad de la LPL bovina. Mediante electroforesis bidimensional, espectrometría de masas e inmunonefelometría observamos una marcada deficiencia en el contenido en apoA-I, apoC-III y apoE de las HDL de estos animales. En mujeres normolipémicas, la concentración de apoA-II se correlacionó directamente con los triglicéridos plasmáticos e inversamente con la relación apoC-II+apoE/

apoC-III de las HDL. La inducción por las HDL de la actividad LPL se correlacionó inversamente con la apoA-II y directamente con la relación apoC-II+apoE/apoC-III de las HDL. La hapoA-II purificada desplazó a la apoC-II, a la apoC-III y a la apoE de las HDL2 humanas. En relación a las HDL2, las HDL3 humanas estaban enriquecidas en apoA-II pero empobrecidas en apoC-II, apoC-III y apoE.

Conclusiones: La regulación de la actividad LPL por las apoA-II juega un papel crucial en el catabolismo de los triglicéridos, efecto producido, al menos en parte, a través de la modulación del proteoma de las HDL.

Comentario

Aunque la apoA-II es la segunda proteína más abundante de las HDL (aprox. 20% de su contenido total de proteínas) y está presente en más del 50% de las partículas de HDL circulantes, no está claro en que funciones participa de las muchas que se atribuyen a estas lipoproteínas. Las HDL son clave en la regulación del metabolismo lipídico, en la transferencia de lípidos y en el transporte reverso del colesterol y ejercen efectos ateroprotectores no necesariamente asociados con los procesos mencionados anteriormente¹. Sin embargo, el papel de la apoA-II en el transporte reverso de colesterol genera controversia, además se le han atribuido propiedades proaterogénicas y proinflamatorias. También se ha sugerido que la apoA-II podría contribuir a estabilizar a las HDL, pero las principales evidencias indican que la apoA-II intervendría en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL). En este sentido, se ha encontrado que polimorfismos del gen de la apoA-II que alteran sus niveles plasmáticos también afectan al metabolismo de las TRL², y en modelos animales que sobreexpresan la apoA-II se aprecia una marcada hipertrigliceridemia³. Sin embargo, actualmente se desconocen los mecanismos a través de los cuales la apoA-II afecta al metabolismo de los triglicéridos. Este ha sido precisamente el objetivo del trabajo de J. Julve et al a través de un abordaje que combina diferentes técnicas e integra los resultados obtenidos en un modelo animal transgénico para la apoA-II con los procedentes de un estudio en mujeres