



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN
ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

Heredabilidad de la maquinaria biosintética del tromboxano A2 y de la prostaglandina E2 en la población española

Vila L, Martínez-Pérez A, Camacho M, Buil A, Alcolea S, Pujol-Moix N, et al. Heritability of thromboxane A2 and prostaglandin E2 biosynthetic machinery in a Spanish population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:128–134.

Antecedentes. Las prostaglandinas juegan un papel crítico en patologías en las que intervienen la inflamación, la trombosis, la respuesta inmune y en el cáncer. Aunque algunos estudios sugieren que hay genes que determinan variabilidad de algunos fenotipos relacionados con los prostanoïdes, no se ha evaluado la influencia genética de dichos rasgos.

Métodos y resultados. En 308 individuos pertenecientes a 15 familias se evaluó la contribución relativa de la genética y de los factores ambientales en los fenotipos relacionados con la biosíntesis de prostanoïdes, la expresión de las formas isoenzimáticas de la ciclooxigenasa, la PGE-sintasa-1 microsomal y la TxA sintasa, y la producción por sangre total estimulada de tromboxano A₂ y prostaglandina E₂. Se cuantificaron los efectos de las covariables determinadas (como sexo, edad y consumo de tabaco), los genes, y las variables medioambientales compartidas por los miembros de una misma familia. La heredabilidad osciló de 0,406 a 0,634 para la expresión de los enzimas y de 0,283 a 0,751 para la producción de prostanoïdes.

Conclusiones. Estos resultados demuestran claramente la importancia de los factores genéticos en la variación de los fenotipos que componen las vías de síntesis de prostanoïdes. La presencia de un componente genético tan importante sugiere que sería posible localizar genes previamente desconocidos que influyen en la variación cuantitativa de estos fenotipos, algunos de los cuales afectan a múltiples aspectos de la biología celular y tienen importantes implicaciones clínicas.

Comentario

Las prostaglandinas (PG) y los tromboxanos (Tx) son prostanoïdes que intervienen en múltiples funciones celulares y ocupan un lugar destacado como moduladores de la reactividad vascular en condiciones fisiológicas y en estados patológicos¹. Si tenemos en cuenta que existen 10 series de prostaglandinas (A, B, etc.), cada una de las cuales

se compone de 3 tipos según del ácido graso del que derivan, se entiende el enorme potencial de estos mediadores lipídicos que ejercen sus acciones a través de varios receptores específicos acoplados a proteínas G. La prostaciclina (PGI₂), por ejemplo, el principal prostanoïde sintetizado por la vasculatura, actúa como una molécula vasoprotectora que entre otras funciones promueve la relajación de la musculatura lisa vascular (CMLV), e inhibe la agregación plaquetaria, la migración de monocitos, la adhesión de linfocitos y la proliferación de las CMLV. En contraposición, en el otro extremo del espectro de acciones biológicas de los prostanoïdes y tromboxanos se encontrarían el TxA₂, de efectos pro-agregantes y vasoconstrictores, y la PGE₂ molécula implicada en inflamación que modula la expresión de metaloproteasas críticas en la estabilidad de las lesiones ateroscleróticas. Por tanto, los diferentes elementos implicados en la regulación de los enzimas que participan en la síntesis de estas moléculas pueden jugar un papel relevante en la fisiopatología de la aterosclerosis. Sin embargo, aunque numerosos estudios han puesto de manifiesto la relevancia de estas moléculas y la utilidad clínica de controlar farmacológicamente su síntesis, se tiene poca información sobre los factores que influyen sobre la maquinaria biosintética de TxA₂ y PGE₂. En este contexto, el objetivo del estudio de L. Vila et al ha sido evaluar las correlaciones genéticas y ambientales que subyacen a la expresión fenotípica de las proteínas responsables de la biosíntesis de TxA₂ y PGE₂. El estudio se centra en individuos pertenecientes a 15 familias extensas reclutadas para el estudio GAIT (*Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia*)². Los niveles de expresión de los principales enzimas implicados en la biosíntesis de los mediadores analizados (COX-1, COX-2, mPGES-1 y TxAS) mostraron una heredabilidad altamente significativa (0,406 a 0,634; una vez corregidos por los efectos de las covariables). Además, se apreciaron correlaciones genéticas positivas fuertes de TxAS con COX-2 y mPGES-1, lo que indica que dichos enzimas pueden ser regulados por un grupo de genes comunes.

En resumen, este estudio evidencia la gran importancia de los factores genéticos, que resultaron el determinante más importante de cuantos se analizaron, en la expresión de fenotipos relacionados con los prostanoïdes en la población española analizada. En cambio, los factores medioambientales no influyeron significativamente en dichos fenotipos. La relación de los parámetros analizados con la función plaquetaria, la reactividad vascular o con factores que condicionan la estabilidad de la placa, refuerzan la idea de que en la predisposición a sufrir eventos vasculares juega un papel muy destacado un factor de riesgo no modificable (la herencia genética).

Bibliografía

- Vila L. Cyclooxygenase and 5-lipoxygenase pathways in the vessel wall: role in atherosclerosis. *Med Res Rev.* 2004;24:399–424.
- 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,

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

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.