

para diseñar nuevas estrategias terapéuticas que permitan limitar la alteración de la función endotelial asociada a múltiples patologías vasculares.

Bibliografía

- St-Pierre J, Drori, Uldry M, Silvaggi JM, Rhee J, Jager S, et al. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. *Cell*. 2006;127:397–408.
- Olmos Y, Valle I, Borniquel S, Tierrez A, Soria E, Lamas S. Mutual dependence of Foxo3a and PGC-1alpha in the induction of oxidative stress genes. *J Biol Chem*. 2009;284:14476–84.
- Potente M, Urbich C, Sasaki K, Hofmann WK, Heeschen C, Aicher A, et al. Involvement of Foxo transcription factors in angiogenesis and postnatal neovascularization. *J Clin Invest*. 2005;115:2382–92.
- Polytarchou C, Papadimitriou E. Antioxidants inhibit human endothelial cell functions through down-regulation of endothelial

doi:10.1016/j.arteri.2010.09.003

nitric oxide synthase activity. in *Eur J Pharmacol*. 2005. 2005/03/03 Ed.

- Kawasaki K, Smith Jr RS, Hsieh CM, Sun J, Chao J, Liao JK. Activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt pathway mediates nitric oxide-induced endothelial cell migration and angiogenesis. *Mol Cell Biol*. 2003;23:5726–37.
- Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, Lin MZ, Juo P, Hu LS, et al. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell*. 1999;96:857–68.

Anna Guadall

Centro de Investigación Cardiovascular (CSIC-ICCC), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Antoni Maria Claret, Barcelona, España

Correo electrónico: aguadall@csic-iccc.org

Inhibidores de la proteína de choque térmico 90 atenúan respuestas inflamatorias en aterosclerosis

Madrigal-Matute J, López-Franco O, Blanco-Colio LM, Muñoz-García B, Ramos-Mozo P, Ortega L, et al. Heat shock protein 90 inhibitors attenuate inflammatory responses in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2010;86: 330–7

Objetivos: La proteína de choque térmico 90 (HSP90) es una chaperona ubicua involucrada en el plegamiento, la activación y el ensamblaje de muchas proteínas. Los inhibidores de la HSP90 (17-N-alilamino-17-demetoxygeldanamicina [17-AAG]/17-dimetil aminoethylamino-17-demetoxygeldanamicina hidrocloruro [17-DMAG]) se unen a la HSP90 y la inactivan, incrementando la respuesta al choque térmico e inhibiendo diversas vías de señalización. Hemos querido investigar el efecto de los inhibidores de HSP90 en la modulación de las respuestas inflamatorias durante la aterogénesis.

Métodos y resultados: En lesiones ateroscleróticas humanas se observa una mayor tinción inmunohistoquímica de HSP90 en regiones inflamatorias y en lesiones con una cubierta fibrosa de menor grosor. En cultivos de macrófagos humanos y de células musculares lisas vasculares, el tratamiento tanto con 17-AAG como con 17-DMAG aumentó la expresión de HSP70 y redujo tanto la activación de factores de transcripción (STAT [del inglés *signal transducers and activators of transduction*] y el factor nuclear-κB [NF-κB]) como la expresión de quimiocinas inducida por citoquinas proinflamatorias. *In vivo*, se asignaron ratones hiperlipémicos ApoE^{-/-} a recibir 17-DMAG (2 mg/kg cada 2 días, $n=11$) o a ser inyectados con vehículo ($n=9$) durante 10 semanas. Las placas ateroscleróticas de los ratones tratados con 17-DMAG mostraron una mayor expresión de HSP70 y una menor activación de NF-κB y

STAT, así como una disminución de la lesión y del contenido en lípidos y macrófagos, comparado con los ratones inyectados con vehículo. Además, el tratamiento con 17-DMAG redujo significativamente los niveles de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 tanto en la placa como en plasma.

Conclusión: La expresión de HSP90 se asocia con la inestabilidad de la placa en lesiones humanas avanzadas. Los inhibidores de la HSP90 reducen las respuestas inflamatorias en aterosclerosis, sugiriendo que la HSP90 podría ser una nueva diana terapéutica en aterosclerosis.

Comentario

Las proteínas de choque térmico (HSP, del inglés *heat shock proteins*) son chaperonas moleculares que también pueden provocar una respuesta autoinmune y cuya posible participación en el desarrollo de la lesión aterosclerótica ha sido propuesta en numerosos estudios. De hecho, concentraciones elevadas de anticuerpos circulantes contra las HSP se asocian con una mayor severidad de las enfermedades cardiovasculares¹.

De entre las HSP destaca la HSP90, cuya inhibición podría ser una herramienta terapéutica de gran interés en cáncer² y en algunas patologías inflamatorias, como la artritis reumatoide³. Por lo que respecta al sistema cardiovascular, la HSP90 activa la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS)⁴, y por lo tanto esta chaperona podría tener un papel beneficioso en la regulación de la presión arterial, el tono vascular y la angiogénesis. No obstante, la HSP90, a través de su interacción con la quinasa IκB (IKK) (necesaria para la activación de NF-κB) y con STAT, promovería el mantenimiento de procesos inflamatorios crónicos, y por lo tanto, podría intervenir en el desarrollo de la aterosclerosis. De hecho, su expresión está incrementada en pacientes con aterosclerosis carotídea⁵. Sin embargo, nunca hasta ahora se había planteado el uso de inhibidores de la HSP90 en el ámbito cardiovascular. El objetivo de este estudio ha sido evaluar si la inhibición de HSP90 podría ser una estrategia

para reducir la inflamación en la placa aterosclerótica y por lo tanto disminuir el riesgo de ruptura.

Los resultados de este trabajo muestran cómo en muestras de endarterectomías carotídeas humanas la expresión de HSP90 es mayor en las regiones del hombro (propensas a la ruptura y con un elevado componente inflamatorio) y en las cubiertas fibrosas más delgadas. Estos resultados están en concordancia con las observaciones realizadas por Businaro et al, en las que se describen elevados niveles de expresión de la HSP90 tanto en lesión como en suero de pacientes con aterosclerosis carotídea⁵. Asimismo, los autores demuestran en células vasculares en cultivo que el tratamiento con 2 inhibidores de la HSP90 reduce marcadores inflamatorios como la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) y la interleuquina 6 (IL6), incrementa la expresión de HSP70 (que se asocia con una mayor estabilidad de la lesión), así como disminuye la activación por citoquinas inflamatorias de algunas de las proteínas cliente de HSP90 (STAT3, IκBα y NF-κB). Además, en el modelo de ratón deficiente en ApoE se constató que el 17-DMAG disminuyó el infiltrado inflamatorio de la lesión y la expresión de los genes proinflamatorios MCP-1 y RANTES (del inglés *regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted*), así como redujo el nivel sérico de MCP-1. Por tanto, la posibilidad de usar inhibidores de HSP90 para frenar el proceso inflamatorio en la aterosclerosis abre un interesante campo de estudio que podría tener importantes repercusiones clínicas.

doi:10.1016/j.arteri.2010.09.004

La deficiencia en p19^{ARF} reduce la apoptosis de macrófagos y células musculares lisas vasculares y agrava la aterosclerosis

González-Navarro H, Abu Nabah YN, Vinue A, Andres-Manzano MJ, Collado M, Serrano M, et al. p19^{ARF} deficiency reduces macrophage and vascular smooth muscle cell apoptosis and aggravates atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2258–68.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue investigar el papel de la proteína supresora de tumores ARF (p14^{ARF} en humanos, p19^{ARF} en ratón), codificada por el gen CDKN2A, en la aterosclerosis.

Antecedentes: La aterosclerosis se caracteriza por una excesiva proliferación y apoptosis, dos procesos celulares regulados por CDKN2A. Aunque los recientes estudios de asociación del genoma humano completo han relacionado las enfermedades ateroscleróticas con una región del cromosoma 9p21 próxima al locus del CDKN2A, todavía no se han definido los mecanismos moleculares que subyacen a esta asociación gen-enfermedad, y no se ha establecido ninguna relación causal entre CDKN2A y la aterosclerosis.

Bibliografía

- Birnie DH, Vickers LE, Hillis WS, Norrie J, Cobbe SM. Increased titres of anti-human heat shock protein 60 predict an adverse one year prognosis in patients with acute cardiac chest pain. Heart. 2005;91:1148–53.
- Soti C, Nagy E, Giricz Z, Vigh L, Csermely P, Ferdinand P. Heat shock proteins as emerging therapeutic targets. Br J Pharmacol. 2005;146:769–80.
- Rice JW, Veal JM, Fadden RP, Barabasz AF, Partridge JM, Barta TE, et al. Small molecule inhibitors of Hsp90 potently affect inflammatory disease pathways and exhibit activity in models of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008;58:3765–75.
- García-Cardena G, Fan R, Shah V, Sorrentino R, Cirino G, Papapetropoulos A, et al. Dynamic activation of endothelial nitric oxide synthase by Hsp90. Nature. 1998;392:821–4.
- Businaro R, Profumo E, Tagliani A, Buttari B, Leone S, D'Amati G, et al. Heat-shock protein 90: a novel autoantigen in human carotid atherosclerosis. Atherosclerosis. 2009;207:74–83.

Anna Guadall

Centro de Investigación Cardiovascular (CSIC-ICCC),
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Antoni Maria
Claret, Barcelona, España

Correo electrónico: aguadall@csic-iccc.org

Métodos: Ratones deficientes en la apolipoproteína E (ApoE) propensos a la aterosclerosis y doblemente deficientes ApoE-p19^{ARF} fueron alimentados con dieta aterogénica y sacrificados para cuantificar el nivel de aterosclerosis en aorta completa y en cortes transversales de aorta. La proliferación y la apoptosis se evaluaron en lesiones ateroscleróticas y en cultivos primarios de macrófagos y células musculares lisas vasculares obtenidas de ambos grupos de ratones.

Resultados: La disruptión genética de p19^{ARF} en los ratones deficientes en ApoE aumenta la aterosclerosis aórtica sin alterar el peso corporal, las lipoproteínas plasmáticas ni la actividad proliferativa de la placa. Hay que destacar que la deficiencia en p19^{ARF} atenúa significativamente la apoptosis tanto en lesiones ateroscleróticas como en cultivos de macrófagos y de células musculares lisas vasculares, 2 de los mayores constituyentes celulares en las placas ateromatosas.

Conclusiones: Nuestros resultados establecen un vínculo directo entre la proteína p19^{ARF}, la apoptosis en placa, y la aterosclerosis; y sugieren que las variantes genéticas humanas asociadas con una reducción en la expresión de CDKN2A podrían acelerar la aterosclerosis limitando la apoptosis en placa.

Comentario

Son diversos los estudios que relacionan una disminución de la expresión de diversas proteínas supresoras de tumores (p27, p57, p21, p16) con el desarrollo de patologías cardiovasculares y/o los procesos moleculares que subyacen