

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 carótidas 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

Bibliografía

1. 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.
2. Soti C, Nagy E, Giricz Z, Vigh L, Csermely P, Ferdinandy P. Heat shock proteins as emerging therapeutic targets. *Br J Pharmacol*. 2005;146:769–80.
3. Rice JW, Veal JM, Fadden RP, Barabasz AF, Partridge JM, Barta TE, et al. Small molecule inhibitors of Hsp90 potentially affect inflammatory disease pathways and exhibit activity in models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3765–75.
4. 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.
5. 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: agudall@csic-iccc.org

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.

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 disrupción 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

a su progresión, como es el caso de la proliferación y apoptosis de las células musculares lisas vasculares (VSMC). La variabilidad en los niveles de expresión de estas proteínas se ha vinculado con la existencia de diversos polimorfismos en los loci en los que se localizan los genes que las codifican.

El locus INK4a/ARF/INK4b codifica para tres importantes proteínas supresoras de tumores: p15^{INK4b} (codificada por *CDKN2B*), p16^{INK4a} y ARF, codificadas por *CDKN2A*¹. De entre ellas, ARF es la que parece tener un papel antiapoptótico más relevante, al activar la vía supresora de tumores de p53. Un estudio previo, desarrollado por el grupo del Dr. M. Serrano, muestra la existencia de un elemento altamente conservado (RD^{INK4/ARF}) capaz de regular la expresión del locus de manera global². El objetivo de este estudio ha sido investigar el mecanismo por el cual los diferentes niveles de expresión de ARF podrían afectar al desarrollo de aterosclerosis.

Los autores observaron que los ratones ApoE^{-/-} desarrollan mayores lesiones ateroscleróticas cuando se les suprime el gen p19^{ARF} (ApoE^{-/-} p19^{-/-}), y lo hacen sin que se afecte el peso corporal o los niveles de lípidos circulantes. Tampoco se detectaron diferencias en la composición de las lesiones de ambos grupos de ratones. De hecho, los macrófagos procedentes de animales ApoE^{-/-} p19^{-/-} no mostraron diferencias en la captación de LDL acetiladas, ni tampoco en su capacidad proliferativa, en comparación con los procedentes de ratones ApoE^{-/-}. Asimismo, tampoco se observaron diferencias en el porcentaje de células Ki67 positivas en las lesiones de ambos grupos de animales. La ausencia de efecto proliferativo en las lesiones de los ratones ApoE^{-/-} deficientes en p19^{ARF} podría deberse a un mecanismo compensatorio derivado de la inducción de la expresión de p16^{INK4a}. Esta hipótesis refuerza la idea de que los transcritos del locus INK4a/ARF/INK4b ejercen su efecto de manera conjunta y, tal y como apuntan los autores, sería interesante generar animales deficientes en todo el locus o en varios de sus transcritos. No obstante, el hecho de que los ratones de este modelo muestren una aterosclerosis elevada es finalmente explicado por una reducción de la apoptosis, observada tanto en la lesión como en VSMC y macrófagos en cultivo sometidos a estímulos proapoptóticos. Asimismo,

pese a que p19^{ARF} promueve senescencia en diferentes escenarios (p. ej., cáncer y envejecimiento)¹, los autores descartan que una reducción de la senescencia celular a nivel aórtico pueda contribuir al incremento de la aterosclerosis en los animales ApoE^{-/-} p19^{-/-}. Por lo tanto, ARF controlaría el engrosamiento de las lesiones ateroscleróticas mediante una inducción de la apoptosis en VSMC, tal y como ocurre en otros modelos modificados genéticamente, como el animal deficiente en p53³. Esta suposición concuerda con el hecho de que en los ratones ApoE^{-/-} p19^{-/-} no se observan lesiones en otras zonas más que en las ya conocidas como propensas en el modelo ApoE, y por lo tanto, como apuntan los autores, p19^{ARF} participaría en el control de las lesiones avanzadas pero no en su inicio.

Este trabajo es una aportación importante a los esfuerzos que se están realizando en diversos grupos de investigación por comprender la asociación del locus INK4a/ARF/INK4b en el cromosoma 9p21 con la aterosclerosis. Sin embargo, no hay que olvidar que las conclusiones se han obtenido a partir de un modelo murino, y por tanto serán necesarios estudios con muestras humanas para comprobar la hipótesis expuesta.

Bibliografía

1. Kim WY, Sharpless NE. The regulation of INK4/ARF in cancer and aging. *Cell*. 2006;127:265–75.
2. González S, Serrano M. A new mechanism of inactivation of the INK4/ARF locus. *Cell Cycle*. 2006;5:1382–4.
3. Mercer J, Figg N, Stoneman V, Braganza D, Bennett MR. Endogenous p53 protects vascular smooth muscle cells from apoptosis and reduces atherosclerosis in ApoE knockout mice. *Circ Res*. 2005;96:667–74.

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