

En los últimos años, se ha propuesto que varios nuevos marcadores están relacionados con riesgo aumentado de episodios CV, independientemente de los marcadores clásicos. Se han determinado muchos marcadores de riesgo o biomarcadores, de los que se está investigando el papel que pueden desempeñar junto a los factores clásicos en el riesgo CV. Estos factores están relacionados con mecanismos fisiopatológicos involucrados en la enfermedad aterotrombótica, como la regulación de la agregación y la activación plaquetaria, la coagulación, la fibrinólisis, la función endotelial y la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo, etc., que pueden interaccionar entre ellos de manera aún no bien conocida. El debate actual se centra en saber si estos factores emergentes contribuyen de una manera significativa clínica y estadística, a la predicción del riesgo CV.

Algunos investigadores han propuesto que la incorporación de una combinación de nuevos biomarcadores podría añadir una información pronóstica adicional respecto a la evaluación de riesgo CV habitual.

El estudio ULSAM (Uppsala Longitudinal Study of Adult Men), estudio de cohortes comunitaria de varones de edad media de 71 años, nacidos entre 1920 y 1924, con una media de seguimiento de 10 años, hasta 1991-1995 evaluó la muerte por todas las causas y muerte CV. Además de los factores de riesgo clásicos, se evaluó si la inclusión de nuevos biomarcadores como la troponina I (daño celular en el miocardio), NT-pro-BNP (disfunción ventricular), cistatina C (insuficiencia renal) y proteína C reactiva (inflamación), mejoraba la estratificación del riesgo más allá de la llevada a cabo sólo por factores establecidos clásicamente. El estudio demostró que, en esta población de edad avanzada, la inclusión de los nuevos biomarcadores mejoraba de forma sustancial la estratificación del riesgo de muerte por causas CV respecto a la basada exclusivamente en los factores de riesgo habituales. Hay que destacar el resultado positivo de este estudio, a diferencia de estudios anteriores que no observaron diferencias relevantes con la inclusión de nuevos biomarcadores. Quizá podría deberse a que el estudio incluía 3 biomarcadores que reflejaban daño renal o cardíaco. La cistatina C es un mejor marcador de la filtración glomerular que la creatinina sérica y se ha demostrado la existencia de una relación lineal con la enfermedad CV. El péptido natriurético N-terminal BNP se ha asociado con múltiples fenotipos de enfermedad cardiovascular y también predice claramente el riesgo de muerte y de episodios

cardíacos. La troponina I es un marcador de daño miocárdico que, cuando se detecta en población general, se asocia con anomalías cardíacas como la hipertrofia ventricular izquierda, la disfunción sistólica, e incluso con la insuficiencia renal y la diabetes mellitus. En resumen, todos estos biomarcadores parecen que aportan un valor diagnóstico y/o pronóstico independiente, y reflejan la existencia y la progresión de la lesión arteriosclerótica de la pared vascular que subyace a la enfermedad coronaria.

Vicente Lahera
Departamento de Fisiología
Universidad Complutense Madrid
Correo electrónico: vlahera@med.ucm.es

Bibliografía general

- Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med.* 2006;145:21-9.
 Galasko G, Lahiri A, Barnes SC, Collinson P, Señor R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J.* 2005;26:2269-76.
 Kannel WB, McGee D. A general cardiovascular risk profile: The Framingham Study. *Am J Cardiol.* 1976;38:46-51.
 Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal probrain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA.* 2005;293:1609-16.
 Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics. *Arch Intern Med.* 2001;161:2657-60.
 Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, Gustafsson F, Rasmussen S, Wachtell K, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, but not high sensitivity C-reactive protein, improves cardiovascular risk prediction in the general population. *Eur Heart J.* 2007;28:1374-81.
 Shlipak MG, Sarnak MJ, Kartz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005;352:2049-60.
 Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in general population. *Circulation.* 2006;113:1958-65.
 Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2006;355:2631-9.

TWEAK (Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis) aumenta las lesiones vasculares y renales inducidas por una dieta hiperlipémica en ratones ApoE^{-/-}

Muñoz-García B, Moreno JA, López-Franco O, Sanz AB, Martín-Ventura JL, Blanco J, et al. Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis (TWEAK) Enhances Vascular and Renal Damage Induced by Hyperlipidemic Diet in ApoE-knockout Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:2061-8.

Objetivo: TWEAK (Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis) es un miembro de la superfamilia de las citocinas del factor de necrosis tumoral alfa. TWEAK se une y activa el receptor Fn14 y puede regular la apoptosis, la inflamación y la angiogénesis en diferentes condiciones patológicas. Hemos evaluado el efecto de la administración de TWEAK exógeno y el papel de TWEAK endógeno en la expresión de citocinas proinflamatorias y la gravedad de las lesiones vasculares y renales en ratones hiperlipémicos ApoE^{-/-}.

Métodos y resultados: Los ratones ApoE^{-/-} fueron alimentados con una dieta hiperlipémica durante 4 o 10 semanas,

posteriormente aleatorizados y tratados con salino (controles), TWEAK ($10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$), un anticuerpo monoclonal neutralizante anti-TWEAK ($1.000 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$), TWEAK más anticuerpo anti-TWEAK ($10 \mu\text{g} \text{ TWEAK} + 1.000 \mu\text{g} \text{ anti-TWEAK}/\text{kg}/\text{día}$) o inmunoglobulina G no específicas ($1.000 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) diariamente durante 9 días. En los ratones ApoE^{-/-} la administración exógena de TWEAK aumentó la activación de NF-κB, un factor de transcripción clave implicado en la regulación de la respuesta inflamatoria, en lesiones vasculares y renales. Además, el tratamiento con TWEAK aumentó la expresión de quimiocinas (RANTES y MCP-1), así como la infiltración de macrófagos en las placas ateroscleróticas y las lesiones renales. Estos efectos se asociaron con un empeoramiento de las lesiones vasculares y renales. Por el contrario, el tratamiento de los ratones ApoE^{-/-} con un anticuerpo monoclonal neutralizante contra TWEAK disminuyó la activación de NF-κB, la expresión de citocinas proinflamatorias, la infiltración de macrófagos y la gravedad de las lesiones vasculares y renales, indicando un papel patológico para el TWEAK endógeno. Finalmente, en células musculares lisas murinas o células tubulares, tanto las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas como el tratamiento con TWEAK incrementaron la expresión y la secreción de RANTES y MCP-1. Asimismo, las LDL oxidadas y TWEAK mostraron sinergismo en la inducción de la expresión y la secreción de MCP-1 y RANTES.

Conclusión: Nuestros resultados indican que TWEAK agrava la respuesta inflamatoria asociada a una dieta rica en lípidos. TWEAK puede ser una nueva diana terapéutica para prevenir las lesiones vasculares y renales asociadas a la hiperlipemia.

Comentario

A pesar de todos los avances que se han producido en los últimos años en su prevención y tratamiento, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de mortalidad. Por ello, resulta fundamental descubrir y validar nuevas dianas terapéuticas que nos permitan, en un futuro cercano, reducir la incidencia y la mortalidad cardiovascular. Actualmente la aterosclerosis se considera una enfermedad inflamatoria, por lo que muchos de los esfuerzos se dedican a evitar este proceso. Son muchas las evidencias que demuestran que la inflamación es un proceso clave que conecta la presencia de factores de riesgo ateroscleróticos con las alteraciones de la biología de la pared arterial. Así, este proceso inflamatorio, junto con la aparición de efectos fibroproliferativos en respuesta a las alteraciones del endotelio y las células musculares lisas, serían la causa de la aparición de las lesiones vasculares. Este proceso inflamatorio incluye la infiltración de células inflamatorias en la pared celular que liberan citocinas y quimiocinas con importantes efectos en el desarrollo y la progresión de la placa. Entre estas citocinas se encuentra la superfamilia del factor de necrosis tumoral alfa y sus receptores. A esta familia pertenecen TWEAK (Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis) y su receptor Fn14, que están implicados en la inducción de la inflamación, la activación del crecimiento celular y la estimulación de la apoptosis. Tanto TWEAK como su recep-

tor se han detectado en las placas de ateroma humanas¹, lo que indica un posible papel en su desarrollo. Sin embargo, los datos clínicos son hasta el momento controvertidos, puesto que hay estudios que han demostrado tanto una correlación positiva como negativa con el aumento del riesgo de episodios cardiovasculares².

Para profundizar en los efectos de esta citocina en la aterosclerosis, Muñoz-García et al estudiaron el efecto de la administración sistémica de TWEAK humano recombinante en la gravedad de las lesiones vasculares ateroscleróticas y renales en el ratón ApoE^{-/-} en un contexto hiperlipémico. En estos ratones deficientes en ApoE, los autores evaluaron los efectos de la administración de TWEAK durante 9 días en la aparición de las lesiones ateroscleróticas iniciales, en ratones que habían sido alimentados con una dieta rica en colesterol durante 4 semanas, o sobre las lesiones más avanzadas, en ratones alimentados con la dieta enriquecida en colesterol durante 10 semanas. En ambas intervenciones, la administración de TWEAK incrementó de forma muy importante la formación de las lesiones, mientras que cuando se coadministró un anticuerpo neutralizante contra TWEAK, se evitó el aumento de las lesiones. El incremento en la formación de las lesiones causadas por TWEAK, tanto iniciales como avanzadas, iba acompañado de un aumento de los valores de quimiocinas proinflamatorias, como RANTES y MCP-1, y de la infiltración de macrófagos en la pared celular, incrementos que podrían ser mediados por la activación del factor de transcripción proinflamatorio NF-κB. De nuevo, todos estos cambios causados por TWEAK se evitaron cuando se coadministró el anticuerpo neutralizante contra esta citocina. Además, en el grupo de animales tratados únicamente con el anticuerpo anti-TWEAK, lo que neutralizaría el TWEAK endógeno, se observó una reducción de la respuesta inflamatoria vascular en las lesiones iniciales y avanzadas, aunque sólo se observó una reducción del área de las lesiones avanzadas. Los aumentos en la expresión MCP-1 y RANTES causados por TWEAK fueron confirmados *in vitro* en células musculares lisas vasculares y la coincubación de TWEAK con lipoproteínas de baja densidad oxidadas mostró un efecto sinérgico en la expresión de estas quimiocinas.

Hasta ahora, las acciones de TWEAK en el desarrollo de la aterosclerosis eran poco conocidas, por lo que este estudio, junto a otros publicados recientemente³, viene a cubrir un vacío acerca de los efectos de esta citocina en el desarrollo de esta enfermedad. Los resultados obtenidos por los autores parecen confirmar que TWEAK está implicado en el desarrollo del proceso aterosclerótico. TWEAK a través de la activación de su receptor Fn14 provocaría la activación de NF-κB, que a su vez sería la causa del aumento en la expresión y la secreción de quimiocinas.

En definitiva, estamos ante un importante estudio que abre la posibilidad de que TWEAK y su receptor puedan llegar a convertirse en una diana terapéutica en la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis. Nuevos estudios deberán confirmar esta posibilidad.

Manuel Vázquez Carrera

Unidad de Farmacología, Facultad de Farmacia
Universidad de Barcelona

Correo electrónico: mvazquezcarrera@ub.edu

Bibliografía

1. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Muñoz-García B, Orbe J, Páramo JA, Michel JB, et al. Identification of soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) as a possible biomarker of subclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:916-22.
2. Moreno JA, Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, Madrigal-Matute J, Orbe J, Páramo JA, et al. The CD163-expressing macrophages recognize and internalize TWEAK: potential consequences in atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2009;207:103-10.
3. Schapira K, Burkly LC, Zheng TS, Wu P, Groeneweg M, Rousch M, et al. Fn14-Fc fusion protein regulates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice and inhibits macrophage lipid uptake in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:2021-7.