

pacientes con enfermedad renal crónica terminal muestran predominio de afección por placas fibrosas y graves en arterias coronarias, así como el empeoramiento de las lesiones con la presencia de factores de riesgo cardiovascular. Por tanto, la enfermedad renal crónica terminal desempeña un fuerte papel en el proceso de desarrollo de las lesiones ateroscleróticas.

Existen varios factores de riesgo que pueden predisponer procesos ateroscleróticos entre los que se incluyen hipertensión, tabaquismo, así como diferentes mecanismos implicados como estrés oxidativo, inflamación, etc. Pacientes con enfermedad renal crónica muestran perfiles lipoproteicos alterados y niveles elevados de LDL-ox. Estos perfiles anormales en la composición de LDL y de LDL-ox pueden contribuir a incrementar modificaciones oxidativas y la aterogénesis en pacientes con IRC-5D. Las modificaciones en los autoanticuerpos contra LDL-ox son consideradas como marcadores de oxidación de LDL, y por tanto son estimadas como marcadores de aterogénesis². Otro marcador importante son los niveles de Hcy. Esta se asocia con un mayor riesgo de sufrir infarto de miocardio y aterosclerosis. Las concentraciones séricas de Hcy dependen de la función renal, aunque hoy en día su papel en la enfermedad renal no está claro³. El grupo sulfidrilo de la Hcy puede actuar como un catalizador, generando peróxido de hidrógeno y radicales libres. Además de esto, la Hcy es capaz de reducir los niveles de la glutation peroxidasa, enzima responsable de reducir el peróxido de hidrógeno. Por todo ello, la acumulación de radicales libres puede causar peroxidación lipídica, dando lugar a una mayor oxidación de LDL.

Hasta el momento, existe cierta controversia entre los diferentes estudios que han valorado distintos marcadores relacionadas con aterosclerosis en pacientes IRC-5D. Estas controversias pueden ser debidas a variaciones poblacionales en cuanto a la edad y el sexo de cada individuo, pudiendo influir en los resultados obtenidos.

Osorio et al han descrito que el colesterol total y el colesterol-LDL son menores en pacientes IRC-5D con respecto al grupo control independientemente del sexo. Sin embargo, los niveles de LDL-ox eran menores tanto en hombres como en mujeres con IRC-5D frente a sus respectivos controles. Este hecho es atribuido a una mayor captura y degradación de LDL-ox por parte de los macrófagos, los

cuales se sabe que están incrementados en isquemia renal. Estos autores también han confirmado mayores concentraciones de ox-LDL-AB en ambos sexos en pacientes con IRC-5D frente a sus controles, lo cual apoya la idea de que los valores plasmáticos de ox-LDL-AB más elevados se asocian a un mayor riesgo aterosclerótico⁴. Los niveles tanto de ácido fólico como de vitamina B₁₂ no se vieron modificados en ningún grupo, pero sí se vio un incremento en el grupo IRC-5D de los niveles de Hcy.

En conclusión, este trabajo muestra cómo los pacientes IRC-5D son propensos al desarrollo de aterosclerosis. Esta asociación puede ser debida a alteraciones en el perfil lipídico, estrés oxidativo y elevación en los niveles de Hcy, los cuales se encuentran incrementados independientemente del género. Hoy en día, el uso de fármacos hipocolesterolemiantes para la prevención de aterosclerosis en pacientes IRC-5D está ampliamente extendido. Algunos de estos fármacos se asocian con aumentos en los niveles de Hcy, por ello estos datos parecen aconsejar la prescripción de fármacos que tengan el mismo efecto sobre el perfil lipídico pero que no modifiquen niveles de Hcy.

Bibliografía

1. Luczak M, Formanowicz D, Pawliczak E, Wanic-Kossowska M, Wykretowicz A, Figlerowicz M. Chronic kidney disease-related atherosclerosis - proteomic studies of blood plasma. *Proteome Sci.* 2011;9:25.
2. Vaziri ND, Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2011;31:189–96.
3. Tamadon MR, Jamshidi L, Soleimani A, Ghorbani R, Malek F, Malek M. Effect of different doses of folic acid on serum homocysteine level in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis.* 2011;5:93–6.
4. Sanchez Munoz-Torrero JF, Crespo L, Fernandez Pereira L, Pereira G, Camara C, Costo A. Atorvastatin and oxidized low density lipoprotein antibody. Relationship to age. *Med Clin (Barc).* 2011;136:199–201.

Ernesto Martínez Martínez

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina,
Universidad Complutense, Madrid, España
Correo electrónico: emartinezm@med.ucm.es

doi:10.1016/j.arteri.2011.06.003

Análisis inmunohistoquímico de paraoxonasas-1 y 3 en placas ateromatosas humanas

Marsillach J, Camps J, Beltran-Debon R, Rull A, Aragones G, Maestre-Martinez C, et al. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:308–14.

Antecedentes: La familia de enzimas de las paraoxonasas (PON) comprende PON1, PON2 y PON3. Son enzimas antioxi-

dantes que degradan lípidos bioactivos oxidados siendo por lo tanto antiaterogénicas.

Material y métodos: Estudiamos la localización de las proteínas PON durante el desarrollo de aterosclerosis mediante análisis inmunohistoquímico.

Resultados: En aortas normales, PON1 y PON3 se localizaron en células de músculo liso (CML) y en células endoteliales. El marcado para PON3 fue más fuerte que para PON1. Durante el desarrollo de aterosclerosis, el marcado de PON1 y de PON3 en CML se redujo en gran medida, mientras que el marcado en macrófagos para ambas proteínas se incrementó predominando PON1. El marcado en macrófagos para PON1 y PON3 se correlacionó positivamente con la cantidad de inflamación aórtica (ambas $p < 0,001$).

Conclusiones: Nuestros datos apoyan la creciente evidencia del efecto celular protector de PON1 y de PON3 contra los efectos proinflamatorios/proateroscleróticos de la peroxidación lipídica.

Comentario

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la acumulación local de numerosas células, lípidos y matriz extracelular en la íntima de las arterias. Aunque la reducción en los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el aumento en los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) son importantes factores de riesgo para esta enfermedad, la aterosclerosis no sólo se explica por la deposición de colesterol o de lípidos en la pared arterial. En particular, la teoría de la oxidación para la aterosclerosis propone que las lipoproteínas LDL son una de las principales dianas de oxidación involucradas tanto en el inicio como en la progresión de la aterosclerosis¹.

El estrés oxidativo juega un papel muy importante tanto en la patogénesis de la aterosclerosis como en la progresión a insuficiencia cardiaca. Distintos compuestos oxidados se encuentran incrementados en esta patología, como por ejemplo las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL-ox), generando un desequilibrio entre los mecanismos oxidantes y los antioxidantes, pudiendo llegar a generar efectos perjudiciales sobre las células.

Se conoce como PON a un grupo de enzimas de una familia génica que en los mamíferos tiene al menos tres miembros codificados por los genes PON1, PON2 y PON3. El miembro más estudiado es PON1, que se expresa en diferentes tejidos, pero principalmente es sintetizada por el hígado y circula dentro de lipoproteínas HDL. PON1 posee actividad peroxidasa y esterasa pudiendo detoxificar mediadores de estrés oxidativo. Estas actividades podrían explicar los efectos antioxidantes y antiinflamatorios de esta enzima. Polimorfismos en el gen PON1 se asocian con diversas patologías como enfermedades coronarias, Parkinson y enfermedades intestinales inflamatorias².

De la enzima PON2 existe menos información. PON2 se expresa en casi todos los tejidos humanos incluyendo pulmones, hígado, corazón e intestino. Esta enzima no se asocia con partículas de HDL en la circulación, pero al igual que PON1 también está involucrada en la reducción del estrés oxidativo. Según estudios recientes, PON2 se localiza en el interior de la membrana mitocondrial, que juega un papel importante en los mecanismos redox de la cadena respiratoria. Ratones deficientes en PON2 sufren disfunción mitocondrial, lo cual podría ser una de las causas del agravamiento aterosclerótico observado en dichos ratones^{1,3}.

PON3 comparte muchas similitudes en términos de expresión y de actividad con PON1. Ambas enzimas son capaces de retrasar la oxidación de LDL *in vivo*, aunque parece ser más efectiva PON1. Hasta el momento existen pocos datos de polimorfismos en el gen PON3 y por ello las consecuencias de estas variaciones en patologías humanas todavía no se conocen².

En diversos estudios se ha descrito que PON1 y PON3 tienen una distribución tisular limitada restringida a la sangre, hígado y quizás riñón, mientras que PON2 se encuentra en el interior celular. Este grupo de investigación ya había visto

una amplia distribución tisular intracelular de PON1 y PON3 en ratones mediante técnicas de inmunohistoquímica⁴. La novedad de este artículo radica en comprobar la expresión de PON1 y de PON3 en placas ateroscleróticas humanas y en aortas sin lesión.

Marsillach et al han descrito cómo en aortas humanas sin lesión aterosclerótica y sin evidencia de peroxidación lipídica, PON1 y PON3 mostraron un marcaje positivo en CML, siendo el marcaje más acusado para PON3 que para PON1. Lo mismo ocurrió con células endoteliales.

El estudio en arterias ateroscleróticas mostró la presencia de macrófagos y de células espumosas. Las placas ateromatosas se caracterizaban por una desorganización severa de la íntima, causada por la presencia de acumulaciones lipídicas extracelulares. En estas arterias el marcaje para PON1 y PON3 fue positivo en CML en zonas lejanas a la capa media, pero no hubo marcaje en dichas células en áreas en las que hay una pérdida completa de la arquitectura de la pared arterial. Por el contrario, tanto PON1 como PON3 incrementaron su expresión tanto en macrófagos como en células espumosas, aunque en este caso el marcaje fue mayor para PON1 que para PON3 en lesiones avanzadas.

Como ya se ha descrito anteriormente, PON1 es capaz de reducir la oxidación de LDL por parte de los macrófagos y el estrés oxidativo que pueden causar e incrementa el eflujo de colesterol de los macrófagos a HDL, reduciendo de esta manera la formación de células espumosas y el desarrollo aterosclerótico⁵. El incremento de marcaje de PON1 y PON3 encontrado en este estudio podría ser explicado como una respuesta protectora al incremento de estrés oxidativo en los macrófagos de las aortas.

Este estudio muestra que la expresión proteica de PON1 y de PON3 desciende en CML, mientras que aumenta en macrófagos en aortas humanas durante el desarrollo de la aterosclerosis. Esta tendencia al cambio en la expresión de estas enzimas desde CML a macrófagos se corresponde con la severidad de la lesión. La correlación entre la expresión de PON1 y de PON3 en macrófagos con el grado de la inflamación aórtica confirma los ya descritos efectos anti-inflamatorios y antiateroscleróticos de las PON debidos a la peroxidación lipídica.

En resumen, este estudio muestra tanto la funcionalidad como la localización de PON1 y de PON3 a nivel celular confiriendo protección frente a daño oxidativo. Gracias al conocimiento y la modulación de las funciones de PON, estas enzimas antioxidantes podrían ser útiles para intervenciones farmacológicas. Por tanto, la modulación farmacológica de la actividad de PON1 y 3 o de su expresión génica podría constituir un tratamiento útil para la prevención de procesos ateroscleróticos, además de otras patologías relacionadas con estrés oxidativo.

Bibliografía

1. Devarajan A, Bourquard N, Hama S, Navab M, Grijalva VR, Morvardi S, et al. Paraoxonase 2 deficiency alters mitochondrial function and exacerbates the development of atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14:341–51.
2. Precourt LP, Amre D, Denis MC, Lavoie JC, Delvin E, Seidman E, et al. The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation. *Atherosclerosis*. 2011;214:20–36.

3. Witte I, Altenhofer S, Wilgenbus P, Amort J, Clement AM, Pautz A, et al. Beyond reduction of atherosclerosis: PON2 provides apoptosis resistance and stabilizes tumor cells. *Cell Death Dis.* 2011;2:e112.
4. Mackness B, Hunt R, Durrington PN, Mackness MI. Increased immunolocalization of paraoxonase, clusterin, and apolipoprotein A-I in the human artery wall with the progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1233–8.
5. Liu Y, Mackness B, Mackness M. Comparison of the ability of paraoxonases 1 and 3 to attenuate the in vitro oxidation of low-density lipoprotein and reduce macrophage oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2008;45:743–8.

Ernesto Martínez Martínez
*Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina,
Universidad Complutense, Madrid, España*
Correo electrónico: emartinezm@med.ucm.es

doi:10.1016/j.arteri.2011.06.004