

ERK). En estudios previos se había demostrado que al inhibir miR-33a y miR-33b en animales de experimentación se producía un aumento de las concentraciones de HDL⁴.

En resumen, el presente trabajo, al igual que estudios previos de este y otros grupos^{4,6}, identifica a los miR-33a y miR-33b como nuevas dianas terapéuticas en estrategias dirigidas a controlar factores de riesgo como las concentraciones de HDL y de triglicéridos y la señalización de la insulina, factores clave en patologías con una elevada morbilidad como el síndrome metabólico, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. Sin duda la biología de los miRNA nos abre la puerta a un nuevo mundo de potenciales estrategias terapéuticas en general, y a nivel cardiovascular en particular.

Bibliografía

1. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444:860–7.

2. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407:233–41.
3. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature*. 2004;431:350–5.
4. Rayner KJ, Suárez Y, Dávalos A, Parathath S, Fitzgerald ML, Tamehiro N, et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis. *Science*. 2010;328:1570–3.
5. Najafi-Shoushtari SH, Kristo F, Li Y, Shioda T, Cohen DE, Gerszten RE, et al. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis. *Science*. 2010;328:1566–9.
6. Marquart TJ, Allen RM, Ory DS, Baldán A. miR-33 links SREBP-2 induction to repression of sterol transporters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:12228–32.

José Martínez-González

*Centro de Investigación Cardiovascular (CSIC-ICCC),
IIB-Sant Pau, Barcelona, España*

Correo electrónico: jmartinez@csic-iccc.org

doi:10.1016/j.arteri.2011.06.007

Identificación de peroxiredoxina-1 como un nuevo biomarcador de aneurisma de aorta abdominal

Martínez-Pinna R, Ramos-Mozo P, Madrigal-Matute J, Blanco-Colio LM, López JA, Calvo E, et al. Identification of peroxiredoxin-1 as a novel biomarker of abdominal aortic aneurisma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:935–3.

Objetivo: Identificar nuevos biomarcadores de progresión de aneurisma de aorta abdominal (AAA) a partir del análisis de las proteínas liberadas por el trombo intramural (TIM) mediante una estrategia de proteómica diferencial.

Métodos y resultados: Diferentes capas (luminal/abluminal) de los TIM de AAA se incubaron, y las proteínas liberadas se analizaron mediante electroforesis bidimensional diferencial en gel. Mediante espectrometría de masas se identificaron varias proteínas expresadas diferencialmente involucradas en los principales mecanismos patológicos del AAA (proteólisis, estrés oxidativo y trombosis). Entre las proteínas identificadas, la peroxiredoxina-1 (PRX-1) fue liberada en mayor medida por la capa luminal de los TIM que por la abluminal, lo que se ratificó mediante inmunoblot, ELISA e inmunohistoquímica. Demostramos que en pacientes con AAA los valores séricos de PRX-1 están incrementados respecto a los de sujetos sanos y que existe una correlación positiva entre PRX-1 con el diámetro del AAA, y los niveles de plasmíntica-antiplasmina y mieloperoxidasa. Finalmente, un estudio prospectivo reveló una correlación positiva entre los valores séricos de PRX-1 y la tasa de expansión del AAA. Además, la combinación de PRX-1 y el tamaño del AAA muestra-

ron un valor aditivo significativo en la predicción del crecimiento.

Conclusión: Mediante un análisis proteómico de medios condicionados de TIM se han identificado varias proteínas asociadas con la patogénesis del AAA. En particular, encontramos que los valores séricos de PRX-1 están incrementados en pacientes con AAA y se correlacionan con el tamaño del AAA y su tasa de crecimiento, lo que sugiere el potencial de PRX-1 como un nuevo biomarcador de evolución del AAA.

Comentario

El aneurisma de aorta abdominal (AAA) es el tipo de aneurisma más frecuente. Afecta en torno al 9% de adultos mayores de 65 años y su rotura es la causa de aproximadamente el 1% de las muertes de hombres en los países occidentales¹. El aneurisma es una dilatación localizada producida por un debilitamiento de la pared de la aorta. Los AAA se asocian con la hipertensión y la aterosclerosis, pero el principal factor de riesgo es el consumo de tabaco. Los AAA suelen ser asintomáticos antes de su rotura, por lo que el diagnóstico precoz es uno de los retos para tratar de reducir la mortalidad asociada a esta patología. En este sentido, resulta clave encontrar biomarcadores que permitan la identificación de pacientes en fases tempranas de la enfermedad y que sean indicativos de la progresión de ésta. La incorporación de las modernas tecnologías de alto rendimiento, como la proteómica, ha permitido desarrollar estrategias para identificar nuevas proteínas cuyos niveles circulantes puedan ser indicativos del estadio y de la evolución de una enfermedad. Utilizando estas técnicas en los últimos años, el grupo del Dr. Egido ha contribuido a identificar varias proteínas que reúnen las características para poder ser consideradas nuevos biomarcadores de aterotrombosis; entre ellas destacan la forma soluble de la citoquina TWEAK y la chaperona Hsp27^{2,3}. La estrategia

seguida por estos y otros investigadores, conceptualmente muy sencilla, ha sido en muchos casos un análisis cualitativo y cuantitativo de las proteínas liberadas por muestras biológicas de arterias patológicas en relación con vasos control. Una de las características más singulares de los AAA es la presencia en la región dilatada de un trombo intramural (TIM). Utilizando una estrategia similar a la descrita anteriormente, en el presente trabajo el Dr. Martín-Ventura et al analizan las proteínas liberadas por fragmentos de diferentes capas del TIM, obtenido durante la intervención quirúrgica de los AAA, mediante un sistema de electroforesis bidimensional diferencial en gel (2D-DIGE), y proceden a su identificación mediante espectrometría de masas. De este modo identifican varias proteínas liberadas de forma diferencial por la capa luminal del trombo (biológicamente más activa) implicadas en procesos asociados con la fisiopatología de los AAA. Entre ellas destaca la peroxiredoxina-1 (PRX-1), proteína abundante en la capa luminal del trombo y que es liberada al medio por dicha capa de forma muy significativa. La PRX-1 se ha implicado en los mecanismos celulares antioxidantes, en particular en células como glóbulos rojos y leucocitos, neutralizando el peróxido de hidrógeno⁴. Su abundancia en el trombo puede reflejar una respuesta frente a la presencia de sustancias pro-oxidantes. En pacientes con AAA los valores de PRX-1 estaban significativamente aumentados respecto a los controles, y lo que resulta más interesante, sus valores se correlacionaron positivamente con el diámetro del AAA. En una cohorte de 80 pacientes del estudio Viborg seguidos durante un periodo de 5 años pudo constatar que también correlacionan con la evolución (tasa de crecimiento anual) del AAA.

En conclusión, en casos como el AAA —patología que evoluciona silenciosamente y cuyo inicio en forma de disección

de la pared aórtica es en muchos caso fatal— se necesita un panel de biomarcadores que permitan una detección precoz y ayuden tanto a estratificar el riesgo como a predecir la evolución clínica. En este sentido, la estrategia puesta en marcha por el grupo de la Fundación Jiménez Díaz, en colaboración con otros grupos a escala nacional e internacional, es sin duda novedosa y ya ha generado diversos candidatos cuyo potencial como biomarcador debe tenerse en cuenta y explorarse con más detalle en el futuro.

Bibliografía

1. Sakalihasan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet*. 2005;365:1577–89.
2. 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.
3. Martín-Ventura JL, Duran MC, Blanco-Colio LM, Meilhac O, Leclercq A, Michel JB, et al. Identification by a differential proteomic approach of heat shock protein 27 as a potential marker of atherosclerosis. *Circulation*. 2004;110:2216–9.
4. Neumann CA, Krause DS, Carman CV, Das S, Dubey DP, Abraham JL, et al. Essential role for the peroxiredoxin Prdx1 in erythrocyte antioxidant defence and tumour suppression. *Nature*. 2003;424:561–5.

José Martínez-González

Centro de Investigación Cardiovascular (CSIC-ICCC),
IIB-Sant Pau, Barcelona, España

Correo electrónico: jmartinez@csic-iccc.org

doi:10.1016/j.arteri.2011.06.008

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, Vinué A, Andrés-Manzano MJ, Collado M, Serrano M, Andrés V. P19^{ARF} deficiency reduces macrophage and vascular smooth muscle cell apoptosis and aggravates atherosclerosis. *J Am Col Cardiol* 2010; 55: 2258–68

Antecedentes: La aterosclerosis se caracteriza por un aumento de la proliferación y de la apoptosis, dos procesos celulares regulados por *CDKN2A*. Aunque estudios recientes de asociación de genoma completo han vinculado la enfermedad aterosclerótica con una región del cromosoma humano 9p21 próximo al locus *CDKN2A*, todavía no se han establecido los mecanismos que subyacen a esta asociación gen-enfermedad, ni se ha determinado el vínculo causal entre *CDKN2A* y la aterosclerosis.

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

Métodos: Ratones susceptibles a aterosclerosis (deficientes en apolipoproteína E, apoE) y ratones deficientes en apoE y p19^{ARF} (apoE-p19^{ARF}) fueron alimentados con una dieta aterogénica y sacrificados para cuantificar el nivel de aterosclerosis en el conjunto de la aorta y en secciones aórticas transversales. Se analizó la proliferación y la apoptosis en lesiones ateroscleróticas y en cultivos primarios de macrófagos y células musculares lisas vasculares obtenidos de ambos grupos de ratones.

Resultados: En ratones deficientes en apoE al anular p19^{ARF} aumenta la aterosclerosis en la aorta sin que se vean modificados el peso corporal, las lipoproteínas plasmáticas o la actividad proliferativa de la placa. Es de destacar que la deficiencia de p19^{ARF} atenúa significativamente la apoptosis tanto en las lesiones ateroscleróticas como en los cultivos de macrófagos y células musculares lisas vasculares, dos de los principales componentes de las placas ateromatosas.

Conclusiones: Nuestros resultados establecen un vínculo directo entre p19^{ARF}, la apoptosis de la placa y la aterosclerosis y sugieren que en humanos variantes