



COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

Un análisis proteómico en neutrófilos polimorfonucleares identifica la catalasa como un nuevo biomarcador del aneurisma de aorta abdominal

Ramos-Mozo P, Madrigal-Matute J, Martínez-Pinna R, Blanco-Colio LM, Antonio Lopez J, Camafeita E, Meilhac O, Michel JB, Aparicio C, de Ceniga MV, Egido J, Martín-Ventura JL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 Sep 22. [Epub ahead of print]

Objetivo: Los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) juegan un papel fundamental en la progresión del aneurisma de aorta abdominal (AAA). Hemos analizado PMN circulantes aislados de pacientes con AAA y de controles mediante una estrategia proteómica para identificar proteínas potencialmente implicadas en la patogénesis del AAA.

Métodos y resultados: Mediante electroforesis bidimensional diferencial en gel se analizaron PMN procedentes de 8 pacientes con AAA (4 aneurismas de gran diámetro [>5 cm] y 4 AAA de pequeño diámetro [3-5 cm]) y de 4 controles. Entre las manchas expresadas diferencialmente se identificaron, por espectrometría de masas, varias proteínas involucradas en el equilibrio redox (p. ej., ciclofilina, tioredoxina reductasa, catalasa). Se observó una reducción en la expresión y en la actividad de la catalasa en PMN de pacientes con AAA comparado con controles. Por el contrario, PMN procedentes de pacientes con AAA mostraron mayores niveles de H_2O_2 y mieloperoxidasa que los PMN de controles. Además se observó una reducción significativa en los niveles de ARNm de la catalasa en PMN tras la incubación con forbol 12-miristato 13-acetato. Los niveles plasmáticos de catalasa también disminuyeron en pacientes con AAA de gran diámetro ($n=47$) y de pequeño diámetro ($n=56$) comparado con controles ($n=34$). Observamos expresión de catalasa en el trombo aneurismático y en el medio condicionado del trombo, asociado a la infiltración de PMN. Asimismo, se detectó un incremento en los niveles de H_2O_2 en el medio condicionado del trombo comparado con la capa media.

Conclusión: Se observa una reducción en los niveles de catalasa en PMN circulantes y en plasma de pacientes con

AAA, lo que refuerza el importante papel del estrés oxidativo en la evolución del AAA.

Comentario

El aneurisma de la aorta abdominal (AAA) es una patología vascular cuya prevalencia en varones de más de 60 años puede alcanzar el 8% y que en caso de ruptura suele ser mortal. Esta enfermedad se caracteriza por un intenso remodelado de la matriz, la presencia de un importante infiltrado inflamatorio y una elevada tasa de apoptosis, factores que contribuyen a la dilatación progresiva de la aorta y a la degeneración vascular propias de esta patología. La etiología de la enfermedad es compleja y el conocimiento acerca de los mecanismos que subyacen a su desarrollo, muy limitado. Cabe destacar que en este momento las medidas terapéuticas disponibles se reducen a la intervención quirúrgica de los AAA que presentan un alto riesgo de ruptura, siendo el diámetro de aorta el único marcador de progresión de la enfermedad y de riesgo de ruptura reconocido ($>5-5,5$ cm). Asimismo, no se dispone de herramientas farmacológicas que limiten la progresión o promuevan la regresión de los AAA ya establecidos. Por tanto, se requieren estrategias que permitan determinar los procesos que tienen lugar durante el desarrollo de esta patología, identificar marcadores de evolución de la misma, así como caracterizar nuevas dianas terapéuticas que permitan la regresión del AAA.

Además de lo descrito anteriormente, una de las características de esta patología es la presencia de un trombo intraluminal de gran tamaño con un contenido especialmente abundante en PMN en su cara luminal. En los últimos años se ha evidenciado el papel activo de los PMN en el desarrollo del AAA, mediante su contribución en la formación del trombo intraluminal, la inducción de estrés oxidativo, la degradación proteolítica de la pared vascular y la inflamación de la capa adventicia¹. En efecto, en modelos experimentales se ha observado que la reducción en PMN es capaz de inhibir la formación del AAA². En este contexto, Ramos-Mozo et al. han utilizado una estrategia proteómica con el objetivo de identificar proteínas diferencialmente expresadas en PMN de pacientes con AAA frente a controles.

El resultado de este estudio ha permitido a los autores demostrar la reducción en la expresión (proteína y ARNm) y la actividad catalasa en PMN de pacientes con AAA. De

hecho, también la expresión de la superóxido dismutasa y la tioredoxina reductasa están disminuidas en PMN de individuos con AAA frente a controles, lo que concuerda con un mayor estrés oxidativo evaluado mediante el contenido en H₂O₂ y en mieloperoxidasa, un reconocido biomarcador de estrés oxidativo. Análogamente, los autores detectaron una reducción en los niveles plasmáticos de catalasa y un incremento en los de mieloperoxidasa circulantes en pacientes con AAA. Finalmente, Ramos-Mozo et al. analizaron la expresión de la catalasa tanto en la cara luminal del trombo —región rica en PMN— como en el medio condicionado del trombo generado tras la incubación *in vitro* del tejido en un medio de cultivo. Los análisis inmunohistoquímicos demostraron la presencia de catalasa en neutrófilos, pero también en otros tipos celulares, probablemente glóbulos rojos, así como un patrón difuso de tinción extracelular, lo que sugiere la secreción de la catalasa al espacio extracelular. De hecho, el nivel de catalasa es superior en el medio condicionado del trombo que en el proveniente de la media del AAA, lo que puede ser una respuesta dirigida a contrarrestar el incremento en H₂O₂ que se produce en el trombo.

Uno de los aspectos destacables de este trabajo es la existencia de una correlación negativa muy significativa entre los niveles plasmáticos de catalasa y el diámetro aórtico. Estos resultados sugieren que las diferencias en los niveles plasmáticos de catalasa podrían estar relacionadas con la progresión de la enfermedad y por tanto podrían constituir un buen marcador de evolución de esta patología, al igual que los mismos autores han sugerido en el caso de la peroxiredoxina y la tioredoxina^{3,4}. En definitiva este estudio pone en evidencia una vez más la importancia del estrés oxidativo

en el desarrollo de esta patología. Los resultados sugieren el papel protector de la catalasa frente al desarrollo del AAA y que el control del estado oxidativo podría contribuir a limitar la progresión de la enfermedad.

Bibliografía

- Michel JB, Martin-Ventura JL, Egido J, Sakalihasan N, Treska V, Lindholt J, et al. Novel aspects of the pathogenesis of aneurysms of the abdominal aorta in humans. *Cardiovasc Res.* 2011;90:18–27.
- Eliason JL, Hannawa KK, Ailawadi G, Sinha I, Ford JW, Deogracias MP, et al. Neutrophil depletion inhibits experimental abdominal aortic aneurysm formation. *Circulation.* 2005;112:232–40.
- Martinez-Pinna R, Ramos-Mozo P, Madrigal-Matute J, Blanco-Colio LM, Lopez JA, Calvo E, et al. Identification of peroxiredoxin-1 as a novel biomarker of abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31: 935–43.
- Martinez-Pinna R, Lindholt JS, Blanco-Colio LM, Dejouvenel T, Madrigal-Matute J, Ramos-Mozo P, et al. Increased levels of thioredoxin in patients with abdominal aortic aneurysms (AAAs). A potential link of oxidative stress with AAA evolution. *Atherosclerosis.* 2010;212:333–8.

Cristina Rodríguez Sinovas
Centro de Investigación Cardiovascular (CSIC-ICCC),
IIB-Sant Pau, Barcelona, España
Correo electrónico: crodriguezs@csic-iccc.org

doi:10.1016/j.arteri.2011.10.001

El regulador de la calcineurina 1 media el remodelado vascular patológico

Esteban V, Méndez-Barbero N, Jesús Jiménez-Borreguero L, Roqué M, Novensá L, Belén García-Redondo A, Salaices M, Vila L, Arbonés ML, Campanero MR, Redondo JM. *J Exp Med.* 2011 Sep 26;208(10):2125–39.

El remodelado de la pared vascular, una característica fundamental de enfermedades como la hipertensión, la reestenosis, la aterosclerosis y el aneurisma, implica alteraciones en la masa de la túnica media que reducen o aumentan la luz vascular. La identificación de moléculas implicadas en el remodelado vascular podría ayudar al desarrollo de tratamientos optimizados para dichas patologías. La angiotensina II (AngII) es un efecto clave en el remodelado de la pared aórtica que contribuye a la formación de aneurismas y a la reestenosis mediante vías de señalización que no están completamente definidas. Nosotros mostramos que la AngII induce la migración de las células musculares lisas vasculares (CMLV) y el remodelado vascular en modelos murinos de reestenosis y aneurisma. Estos efectos se previenen

mediante la inhibición farmacológica de la calcineurina (CN) o mediante la liberación lentiviral de péptidos inhibidores de CN. El análisis a gran escala de todo el genoma reveló la existencia de más de 1.500 genes regulados por AngII en CMLV, de los cuales 11 requieren la activación de CN. De estos, el más sensible a la activación por CN fue el *regulador de CN1* (*Rcan1*). *Rcan1* se activó fuertemente en presencia de AngII tanto *in vivo* como *in vitro*, y fue necesario en la respuesta migratoria de las CMLV inducida por AngII. Cabe destacar que los ratones deficientes en *Rcan* (*Rcan*^{-/-}) fueron resistentes al desarrollo de aneurismas y de reestenosis inducidos por AngII. Nuestros resultados indican que la formación de aneurismas y la reestenosis comparten elementos mecanísticos e identifican *Rcan1* como una potencial diana terapéutica en la prevención del aneurisma y la progresión de reestenosis.

Comentario

El remodelado vascular es un proceso clave en múltiples patologías, entre las que se incluyen la aterosclerosis, la hipertensión, la reestenosis post-angioplastia o el aneurisma de aorta abdominal (AAA). Las modificaciones estructurales de la íntima propias de estas patologías son el resultado de cambios vasculares que afectan tanto a nivel celular como extracelular y entre los que destaca la alteración funcional