

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 H_2O_2 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 H_2O_2 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

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Martinez-Pinna R, Lindholt JS, Blanco-Colio LM, Dejouvencel 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: crodriguez@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 efector 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 mecánicos 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

de las células musculares lisas vasculares (CMLV). El sistema renina-angiotensina juega un papel fundamental en la regulación de la fisiología del sistema cardiovascular. El principal efector de este sistema, la angiotensina II (AngII), modula la actividad de prácticamente todas las células vasculares y contribuye al desarrollo de un amplio rango de enfermedades cardiovasculares a través de su capacidad para promover una respuesta, proliferativa y migratoria en CMLV, a su carácter proinflamatorio y profibrótico y a su capacidad para inducir estrés oxidativo. Si bien se ha realizado un importante esfuerzo en la caracterización de los mecanismos moleculares a través de los cuales la AngII regula estos procesos, queda todavía mucho camino por recorrer.

Entre los efectores de la AngII se encuentra la CN, una serín/treonín fosfatasa que regula la activación de los factores nucleares de la familia NFAT. El eje CN-NFAT se ha implicado en múltiples procesos patológicos, entre ellos la hipertrofia cardíaca, aunque no se ha establecido su posible participación en el remodelado vascular desencadenado por la AngII. En este trabajo los autores demuestran que *in vivo* la infusión de AngII en el ratón induce la localización nuclear de los factores NFAT en células endoteliales, CMLV y fibroblastos un efecto dependiente de CN y de la activación del receptor AT₁. Además, en estudios en CMLV en cultivo se observó que la migración inducida por AngII se bloqueaba tanto en presencia de ciclosporina A (CsA), un inhibidor de CN, como por la sobreexpresión de péptidos que previenen la activación de NFAT por CN. Esta misma estrategia permitió a Esteban et al. demostrar que la CN está implicada en el proceso de reestenosis que se produce en el modelo murino de lesión en la femoral tanto en presencia como en ausencia de AngII y en el remodelado destructivo de la pared vascular propio del AAA en el ratón ApoE^{-/-} infundido con AngII. De los muchos genes regulados por la AngII en CMLV destaca *Rcan1*. La expresión de una de sus dos isoformas, *Rcan1-4*, se induce fuertemente en CMLV estimuladas con AngII de forma dependiente de CN y del receptor AT₁, e *in vivo*, en los modelos de reestenosis y AAA, se detecta un incremento en la expresión de *Rcan1* en la túnica media (en reestenosis) y en la media y adventicia (en el AAA). Además, y gracias a la disponibilidad de animales deficientes en *Rcan1*, los autores demostraron con dos estrategias independientes la incapacidad de las CMLV deficientes en *Rcan1* de migrar en respuesta a AngII y cómo esta deficiencia *in vivo* es capaz de bloquear el proceso de reestenosis y limitar el desarrollo de AAA en respuesta a AngII, un efecto en el que se descartó la participación de células hematopoyéticas.

En los últimos años se ha vinculado *Rcan1* en distintas patologías, como la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down o la hipertrofia cardíaca^{1,2}. El papel funcional de *Rcan1* está en este momento bajo debate, ya que existen

datos contradictorios respecto a si se trata de un regulador negativo de CN o bien actúa como un facilitador de esta vía³. Además, *Rcan1* parece desempeñar otras funciones celulares, entre las que figura el control de la actividad de la MAP3K cinasa⁴. Por tanto, quedan muchos aspectos de la biología de *Rcan1* que deben ser esclarecidos. Pese a ello, los descubrimientos de Esteban et al. sugieren que *Rcan1* podría ser una nueva diana terapéutica en la reestenosis y el AAA, más prometedora incluso que el bloqueo de la CN, ya que este presenta efectos adversos y problemas de inespecificidad. Cabe destacar que en este momento no existen herramientas farmacológicas disponibles para limitar la expansión de los AAA y que la utilización de stent recubiertos, si bien ha permitido reducir el porcentaje de reestenosis post-angioplastia, no lo ha suprimido en su totalidad, por lo que son necesarias nuevas estrategias terapéuticas en estas patologías.

Los resultados de este trabajo ponen en evidencia el papel de CN-Rcan1 en el remodelado vascular desencadenado por la AngII asociado a dos procesos, reestenosis y AAA, muy dispares entre sí, con una activa proliferación y migración de CMLV en la reestenosis, frente a la apoptosis, la degradación exacerbada de los componentes de matriz extracelular, la inflamación y el estrés oxidativo manifestado en el AAA. Si bien la AngII se ha involucrado en ambas patologías, deberá establecerse cómo procesos tan dispares pueden compartir un mecanismo común y determinar, más allá de los modelos experimentales disponibles, el interés del eje CN-Rcan1 como diana terapéutica en estas patologías.

Bibliografía

1. Ermak G, Pritchard MA, Dronjak S, Niu B, Davies KJ. Do RCAN1 proteins link chronic stress with neurodegeneration? FASEB J. 2011 (en prensa).
2. Vega RB, Rothermel BA, Weinheimer CJ, Kovacs A, Naseem RH, Bassel-Duby, et al. Dual roles of modulatory calcineurin-interacting protein 1 in cardiac hypertrophy. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100:669-74.
3. Shin SY, Yang HW, Kim JR, Do Heo W, Cho KH. A hidden incoherent switch regulates RCAN1 in the calcineurin-NFAT signaling network. J Cell Sci. 2011;124 Pt 1:82-90.
4. Cho YJ, Abe M, Kim SY, Sato Y. Raf-1 is a binding partner of DSCR1. Arch Biochem Biophys. 2005;439:121-8.

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

doi:10.1016/j.arteri.2011.10.002