

3. Horkko S, Bird DA, Miller E, Itabe H, Jeitinger N, Subbanagamder G, et al. Monoclonal autoantibodies specific for oxidized phospholipids or oxidized phospholipid-protein adducts inhibit macrophage uptake of oxidized low density lipoproteins. *J Clin Invest* 1999;103:117-28.
4. Palinski W, Horkko S, Miller E, Steimbacher UP, Powel HC, Curtiss LK, et al. Cloning of monoclonal autoantibodies to epitopes of oxidized lipoproteins from apolipoprotein-E deficient mice. Demonstration of epitopes of oxidized low density lipoprotein in human plasma. *J Clin Invest* 1996;98:800-14.
5. Shaw PX, Horkko S, Chang MK, Curtiss LK, Palinski W, Silverman GJ, et al. Natural antibodies with the T15 idiotype may act in atherosclerosis, apoptotic clearance, and protective immunity. *J Clin Invest* 2000;105:1731-40.
6. Millán Núñez-Cortes J. Infección, Chlamydia y arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscl* 2003;15:24-8.

Cooperation between secretory phospholipase A₂ and TNF-receptor superfamily signaling. Implications for the inflammatory response in atherogenesis

Cooperación entre la fosfolipasa A₂ secretora y la señalización mediada por la superfamilia del receptor del TNF. Implicaciones en la respuesta inflamatoria de la aterogénesis

L. Fuentes, M. Hernández, F.J. Fernández Avilés, M. Sánchez Crespo y M.L. Nieto

Circ Res 2002;91:681-8

La aterogénesis es consecuencia de diversos mecanismos efectores más que el resultado de una única molécula funcional. En este contexto, la fosfolipasa A₂ secretora de tipo IIA (sPLA₂) es un reactante de fase aguda que se acumula en la pared arterial arteriosclerótica, ejerce varios efectos sobre los monocitos y se ha relacionado con el desarrollo de la arteriosclerosis. La pareja CD40/ligando CD40 (CD40L) es también un sistema fuertemente proaterogénico. La sPLA₂ produjo un aumento de la expresión superficial de CD40 en monocitos THP-1 e incrementó la expresión de Fas y FasL mediada por la unión de ligando a CD40, lo que indica la existencia de una cooperación positiva entre la sPLA₂ y diferentes elementos de la superfamilia del receptor del TNF. La activación del sistema CD40/CD40L con un anticuerpo anti-CD40 indujo una pequeña liberación de ácido araquidónico en ausencia de efecto sobre la inducción de ciclooxigenasa-2, mientras que la secreción de la quimiocina MCP-1 y la presentación en superficie de CD11b (la cadena α de la integrina Mac-1) fueron reguladas al alza. La activación del CD40 no influyó en la supervivencia de los monocitos THP-1, pero la coincubación de THP-1 tratadas con un anticuerpo anti-CD40 y células Jurkat indujo un aumento significativo en el número de células Jurkat que mostraron unión a anexina-V, así como condensación nuclear y fragmentación, lo

que indica que este tratamiento podría activar un mecanismo yuxtacrino/paracrino de muerte apoptótica en tipos celulares sensibles. Estos datos indican la existencia de rutas solapadas para la respuesta a CD40, TNF-α y sPLA₂, lo que permitiría el desarrollo de distintos patrones de respuesta en células monocíticas.

COMENTARIO

A lo largo de la última década, numerosas evidencias han puesto de manifiesto que la arteriosclerosis es consecuencia de un proceso inflamatorio crónico que afecta a la pared arterial. Como en todos los procesos inflamatorios, el número de moléculas implicadas, así como la complejidad de las interacciones entre éstas, es extraordinariamente elevado. Esta complejidad hace que el conocimiento del proceso inflamatorio aterogénico sea todavía escaso. Un grupo de moléculas que se ha relacionado con el desencadenamiento del proceso inflamatorio que da lugar a la aterogénesis es el de las fosfolipasas. Dentro de éstas, la fosfolipasa A₂ secretora de tipo IIA (sPLA₂) parece tener un papel primordial, ya que su concentración plasmática aumenta de manera importante en respuesta a estímulos inflamatorios y su expresión es elevada en la pared arterial arteriosclerótica. La mayor parte de los estudios se han centrado en la actividad enzimática de la sPLA₂, que puede actuar sobre los fosfolípidos de las lipoproteínas retenidas en la pared arterial o sobre las membranas celulares, dando lugar a la liberación de mediadores lipídicos, como ácidos grasos libres, lisofosfatidilcolina o ácido lisofosfatídico, que presentan actividad inflamatoria. Sin embargo, otra vía de actuación de la sPLA₂ parece estar mediada por la unión de esta enzima a receptores celulares que dispara la fosforilación de determinadas proteincinasas y la activación de factores de transcripción inflamatorios. El trabajo de Fuentes et al está estrechamente relacionado con otros trabajos de este mismo grupo en los que se ha estudiado el efecto de la sPLA₂ sobre la activación de varias rutas inflamatorias^{1,2}. En el primero de estos trabajos¹ se describe la activación de la cascada de MAP-cinasas mediada por la sPLA₂ en un proceso que probablemente está mediado por la interacción de la PLA₂ con algún receptor de membrana. En el segundo trabajo² los autores demuestran una serie de cambios proinflamatorios en células monocíticas mediados por la sPLA₂, que incluyen la activación de MAP-cinasas, la inducción de la ciclooxigenasa-2 y PLA₂ citosólica (cPLA₂), la producción de MCP-1 y la expresión aumentada del ligando Fas (FasL). En el trabajo que nos ocupa, Fuentes et al profundizan en esta línea y describen la relación existente entre la sPLA₂ y el sistema CD40/ligando de CD40 (CD40/CD40L). CD40 es una proteína de la familia del receptor del TNF y su activación mediante la unión a CD40L media una serie de respuestas inflamatorias que incluyen la expresión de moléculas de adhesión, la liberación de quimiocinas y la síntesis de proteínas de matriz extracelular. En este trabajo los autores describen que la activación del sistema CD40/CD40L en la línea de

células monocíticas THP-1 inicia una serie de episodios inflamatorios que incluyen la activación del metabolismo del ácido araquidónico (activación de la cPLA₂), el aumento de la expresión de moléculas relacionadas con el reclutamiento de leucocitos (MCP-1 y CD11b) y regulación al alza de moléculas que controlan la muerte celular. Por otra parte, se describe la cooperación entre diferentes rutas de señalización. Así, sPLA₂ activa el sistema CD40/CD40L mediante la mayor expresión de CD40 que, a su vez, aumenta la expresión de otro sistema proinflamatorio, el Fas/FasL (que ya habían estudiado Hernández et al²). Por otra parte, el TNF- α potencia este efecto de CD40/CD40L sobre la expresión de Fas. La activación de cualquiera de estas vías de señalización es un aumento en la liberación de MCP-1 y CD11b, moléculas implicadas en el reclutamiento de leucocitos en el área de lesión arteriosclerótica. Este efecto de cooperación se ve claramente observando la liberación de MCP-1, ya que las concentraciones de esta quimiocina aumentan de manera aditiva cuando las células monocíticas son activadas por dos sistemas (sPLA₂ + CD40, sPLA₂ + TNF- α o TNF- α + CD40). Otra observación importante es que, en cocultivos de células THP-1 y células Jurkat, la activación de CD40 en THP-1 induce apoptosis en las células Jurkat, en lo que parece ser un interesante efecto yuxtacrino/paracrino.

En resumen, el trabajo de Fuentes et al describe nuevos mecanismos mediante los que sPLA₂ y el sistema CD40/CD40L pueden ejercer su potencial inflamatorio, poniendo de relieve la existencia de diferentes rutas inflamatorias de señalización en células monocíticas que muestran una acción cooperativa. De esta manera, sPLA₂ podría ejercer parte de sus efectos inflamatorios a través del sistema CD40/CD40L. Estos resultados evidencian la extrema complejidad de las interacciones entre diferentes rutas de señalización y la necesidad de profundizar en el estudio de estos mecanismos.

J.L. Sánchez Quesada

Bibliografía

1. Hernández M, López Burillo S, Sánchez Crespo M, Nieto ML. Secretory phospholipase A2 activates the cascade of mitogen-activated protein kinases and cytosolic phospholipase A2 in the human astrocytoma cell line 1321N1. *J Biol Chem* 1998;273:606-12.
2. Hernández M, Fuentes L, Fernández Avilés FJ, Sánchez Crespo M, Nieto ML. Secretory phospholipase A2 elicits proinflammatory changes and upregulates the surface expression of Fas ligand in monocytic cells. Potential relevance for atherogenesis. *Circ Res* 2002; 90:38-45.