

La fosfolipasa A₂ secretada tipo AII como un mediador que relaciona la inmunidad innata y adaptativa. Un nuevo papel en la aterosclerosis

Secreted phospholipase A₂ type IIA as a mediator connecting innate and adaptive immunity. New role in atherosclerosis

Ibeas E, Fuentes L, Martín R, Hernández M, Nieto ML

Cardiovasc Res. 2009;8:54-63.

Objetivos. Las placas ateroscleróticas humanas expresan marcadores de macrófagos/células dendríticas, así como valores elevados de proteínas inflamatorias, como la fosfolipasa A₂ secretada tipo IIA (sPLA₂-IIA). El objetivo de este estudio fue evaluar el papel de la sPLA₂-IIA en la selección de monocitos y su diferenciación en células presentadoras de antígenos, con objeto de entender los cambios celulares asociados al desarrollo aterosclerótico.

Métodos y resultados. El efecto de la sPLA₂-IIA en la diferenciación de monocitos se evaluó en células THP-1 humanas, una línea celular utilizada ampliamente como un modelo de diferenciación de monocitos/macrófagos. Durante un período de 1-3 días, se observaron los cambios en los procesos funcionales, en la morfología y en la expresión de antígenos, característicos de las células diferenciadas. La sPLA₂-IIA inhibió la expresión de CD14 de una manera dependiente del tiempo y de la concentración, y aumentó los valores de DC-SIGN (del inglés *dendritic cell-specific ICAM-3 grabbing nonintegrin*) en la superficie celular. Se han observado resultados similares en monocitos humanos. Además, las células diferenciadas en respuesta a la sPLA₂-IIA mostraron un fenotipo de célula dendrítica caracterizada por la formación de proyecciones dendríticas finas y un aumento en la expresión de marcadores de superficie, como CD40, CD83, CD54, CD61 y CD62L. La adhesión celular, la migración, la actividad endocítica y la capacidad de proliferación alogénica de las células T también aumentaron de forma marcada después del tratamiento con la sPLA₂-IIA.

Conclusiones. La sPLA₂-IIA produce la diferenciación de células mononucleares y aumenta su capacidad de adhesión y de migración, lo que indica un nuevo papel de la sPLA₂-IIA como mediador que asocia la inmunidad innata y la adquirida. Estos resultados pueden aportar un conocimiento sobre los procesos inmunoinflamatorios que se producen en la aterosclerosis y, por tanto, nos ayudan a entender los cambios celulares asociados con el desarrollo de la aterosclerosis.

COMENTARIO

La aterosclerosis es un proceso complejo que se caracteriza por la acumulación local de lípidos en la pared arterial y que se inicia como una respuesta inflamatoria exagerada

de ésta a diferentes factores de riesgo cardiovascular, como hipercolesterolemia, hipertensión arterial o diabetes mellitus. Esta respuesta inflamatoria resulta de la interacción entre las lipoproteínas modificadas y las células de la pared vascular, y contribuye a la selección de células inflamatorias en la zona dañada, en la que se transforman en macrófagos, células espumosas y células dendríticas, y favorecen la inestabilidad de la placa y la aparición de episodios vasculares agudos¹. La presencia de células dendríticas en las placas ateroscleróticas, así como en la íntima vascular de vasos normales, predispone al desarrollo y a la aparición de complicaciones del proceso aterosclerótico². Esta participación parece ser consecuencia de su capacidad de activar las células T³, aunque para ello es necesario su maduración mediante la activación de sus receptores de membrana; un mecanismo en el que participan tanto citocinas, lipoproteínas oxidadas, como reactantes de la fase aguda⁴.

Las fosfolipasas A₂ secretadas (sPLA₂), son un grupo de enzimas lipolíticas que catalizan la hidrólisis de los fosfolípidos de la membrana celular y generan ácidos grasos libres y lisofosfolípidos, entre los que se encuentra la sPLA₂ de tipo IIA (sPLA₂-IIA) que forma parte de los reactantes de la fase aguda. Estudios clínicos y experimentales han indicado un papel de la sPLA₂-IIA en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis, ya que se expresa dentro de las placas ateroscleróticas asociada a células musculares lisas y macrófagos. Asimismo, sus valores séricos se encuentran elevados en pacientes con enfermedad coronaria⁵. Diversos datos han indicado que esta participación podría implicar la activación de las células dendríticas, y en consecuencia la modulación de la respuesta inmunitaria, aunque no hay muchos estudios que hayan evaluado este efecto. Los datos del estudio de Ibeas et al apoyan este papel, ya que muestran que la sPLA₂-IIA es capaz de inducir la diferenciación de monocitos THP-1 –una línea celular de promonocitos humanos– a células dendríticas. Los monocitos THP-1 en presencia de la sPLA₂-IIA desarrollan un fenotipo característico de las células dendríticas, ya que incrementan la expresión de marcadores específicos de membrana, como CD83, CD40, CD54 o CD62L, así como una reducción de la expresión de CD14, específico de monocitos. Se observó una situación similar en monocitos humanos, lo cual indica que el efecto de la sPLA₂-IIA no está restringido sólo a las células THP-1. Aunque algunos de los marcadores expresados no coinciden con los observados en respuesta a otros estímulos conocidos (PMA + IL-4) que inducen la diferenciación de monocitos a células dendríticas, diversos trabajos han indicado que el ambiente que rodea a las células dendríticas es determinante para la expresión de los diferentes receptores de membrana y, en consecuencia, podría tener relevancia desde el punto de vista funcional. Otro aspecto importante a destacar es que la sPLA₂ también favorece la actividad endocítica de estas células, que participa en la captación de antígenos exógenos. Asimismo, la fosfolipasa favorece la inducción de la proliferación de linfocitos. Todos estos efectos parecen ser independientes de su actividad enzimática. Aunque el trabajo no profundiza en los posibles me-

canismos implicados en la modulación de la sPLA₂ en la activación de las células dendríticas, el estudio apoya que el aumento de los valores de esta fosfolipasa en la placa aterosclerótica podría ser un factor importante en la regulación de la formación de las células dendríticas; por lo tanto, desempeña un papel modulador de los mecanismos inmunitarios implicados en la formación de la placa y señala una nueva diana terapéutica.

Victoria Cachafeiro

Bibliografía

1. Kuiper J, Van Puijvelde GH, Van Wanooij EJ, Van Es T, Habets K, Hauer AD, et al. Immunomodulation of the inflammatory response in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18:521-6.
2. Millong G, Malcom GT, Wick G. Early inflammatory-immunological lesions in juvenile atherosclerosis from The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)-study. *Atherosclerosis*. 2002;160:441-8.
3. Link A, Bohm M. Potential role of dendritic cells in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2002;55:708-9.
4. Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, et al. Immunobiology of dendritic cells *Annu Rev Immunol*. 2000;18:767-811.
5. Liu PY, Li YH, Tsai WC, Chao TH, Tsai LM, Wu HL, et al. Prognostic value and the changes of plasma levels of secretory type II phospholipase A2 in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2003;24:1824-32.

Los mecanismos moleculares de la aterosclerosis en el síndrome metabólico. Papel de la reducción de los mecanismos de señalización dependientes de IRS2

Molecular mechanisms of atherosclerosis in metabolic syndrome. Role of reduced IRS2-dependent signalling

González-Navarro H, Vinue A, Vila-Caballer M, Fortuño A, Beloqui O, Zalba G, Burks D, Díez J, Andrés V

***Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:2187-94.**

Objetivos. Todavía no se conocen totalmente los mecanismos encargados del desarrollo acelerado de la aterosclerosis en pacientes con síndrome metabólico. En el ratón, la interrupción total del sustrato del receptor de insulina 2 (Irs2) produce resistencia a la insulina, características del síndrome metabólico, y acelera el desarrollo de la aterosclerosis. Se han realizado estudios en pacientes, en ratones y en cultivos celulares con objeto de profundizar en las alteraciones asociadas a una señalización defectuosa del IRS2.

Materiales y métodos. En leucocitos circulantes de pacientes con síndrome metabólico con resistencia a la in-

sulina, los valores de ácido ribonucleico mensajero de Irs2 y Akt2 muestran una relación inversa tanto con los valores plasmáticos de insulina, como del índice HOMA, y son menores que los de los pacientes con síndrome metabólico sensibles a la insulina. Cabe destacar que una reducción moderada en la expresión de IRS2 en ratones carentes de apolipoproteína E (ApoE) alimentados con grasa que no tienen un alelo de Irs2 ApoE(-/-) Irs2(+/-) acelera la aterosclerosis, en comparación con ratones controles carentes de ApoE, sin que modifique la composición de la placa. La inactivación parcial de Irs2 también aumenta la expresión de receptores del sistema renina-angiotensina (SRA) basureros (*scavenger*) y de CD36, y la captación de lipoproteínas de baja densidad modificadas por macrófagos reduce la expresión de Akt2 y Ras en aorta, y aumenta la expresión de la citocina proaterogénica del factor quimiotáctico específico para monocitos 1 (MCP-1) en la aorta, en las células vasculares de músculo liso (CVML) primarias y en los macrófagos. La inhibición de AKT y ERK1/2, una diana de la cascada del SRA, aumenta *Mcp1* en CVML.

Conclusiones. Los valores elevados de MCP-1, que se producen como consecuencia de una expresión reducida de IRS2, y las alteraciones asociadas en las vías de señalización AKT2 y Ras/ERK1/2 pueden contribuir al desarrollo acelerado de aterosclerosis en el síndrome metabólico.

COMENTARIO

El síndrome metabólico es una entidad patológica que se caracteriza por la presencia simultánea de varios factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad abdominal, alteraciones del metabolismo glucídico, hipertensión arterial, valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) o hipertrigliceridemia¹. Desde el punto de vista clínico, el síndrome metabólico es útil para identificar a individuos en riesgo de presentar futuros episodios cardiovasculares, ya que la presencia de estos factores aumenta la incidencia del desarrollo de la enfermedad cardiovascular y, por tanto, de presentar episodios cardiovasculares². Esta mayor incidencia no es explicable tan sólo por un efecto aditivo del riesgo individual de cada uno de los factores presentes. Asimismo, los pacientes con síndrome metabólico tienen una probabilidad mayor de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, ya que el síndrome metabólico está estrechamente relacionado con la resistencia a la insulina³. Los mecanismos implicados en la aceleración del proceso aterosclerótico en este tipo de pacientes no están totalmente establecidos, aunque se han identificado diferentes alteraciones en el ámbito de los componentes de la pared vascular.

El estudio de González-Navarro et al intenta profundizar en esta área mediante una aproximación global al problema. En él se evalúa la expresión de las vías de señalización de insulina en leucocitos de individuos con síndrome metabólico. La observación de que los leucocitos de pacientes con resistencia a la insulina presentan valores menores de ácido ribonucleico mensajero de IRS2 (sustrato