

*canismos implicados en la modulación de la sPLA<sub>2</sub> 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 hipertrigliceridemia<sup>1</sup>. 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 cardiovasculares<sup>2</sup>. 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 insulina<sup>3</sup>. 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*

del receptor de insulina 2) y de su mediador celular Akt2 que los individuos sensibles a la insulina, indica que la resistencia a la insulina está asociada a una reducción génica del IRS2 y su efector Akt2. Esta reducción parece ser específica para esta vía, ya que no se observaron diferencias en la expresión génica ni de IRS1, ni de Akt1 o Akt3 entre ambos grupos de pacientes. El hecho de que los valores menores de IRS2 y Akt2 se asociaron con una incidencia mayor de factores de riesgo (mayor índice de masa corporal, perímetro de cintura, valores de lipoproteínas de baja densidad [LDL] oxidadas o menores de cHDL) podría indicar una predisposición mayor de estos individuos al desarrollo aterosclerótico. Para evaluar esta hipótesis, los autores desarrollaron un modelo en ratones carentes de apolipoproteína (Apo) E, que desarrollan aterosclerosis de manera espontánea, con una reducción parcial de la expresión de IRS2, mediante la eliminación de un alelo. Los animales que presentan valores menores de IRS2 desarrollan una lesión aterosclerótica mayor que los que presentan valores normales cuando reciben una dieta con contenido alto en grasa. La mayor lesión se acompañó con una mayor expresión de receptores que median la captación de LDL oxidadas en macrófagos (CD36 y scavengers). El análisis de la expresión génica de la lesión muestra que la aorta de estos animales tiene valores menores de Akt2, lo cual indica que la vía de señalización de la insulina/IRS2/Akt2 en el ámbito vascular está reducida.

A pesar de las posibles limitaciones del estudio, como el número reducido de pacientes incluidos en él o la extrapolación de los resultados de modelos de animales manipulados genéticamente a la clínica, es evidente que este estudio traslacional aporta unos resultados relevantes y señala la importancia de las alteraciones de la vía IRS2/Akt2. Estas alteraciones, presentes en los pacientes con síndrome metabólico con resistencia a la insulina, pero no en los sensibles a ella, podrían participar en la aceleración del desarrollo aterosclerótico y explicar la incidencia mayor de enfermedad cardiovascular que presentan estos pacientes.

### Victoria Cachofeiro

#### Bibliografía

1. Bays HE. Sick fat, metabolic disease, and atherosclerosis. *Am J Med.* 2009;122(1 Suppl):S26-37.
2. Nilsson PM. Cardiovascular risk in the metabolic syndrome: fact or fiction? *Curr Cardiol Rep.* 2007;9:479-85.
3. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care.* 2008;31:1898-904.

## Los polimorfismos del gen del neuropéptido Y confieren riesgo de desarrollo temprano de aterosclerosis

Neuropeptide Y gene polymorphisms confer risk of early-onset atherosclerosis

Shah SH, Freedman NJ, Zhang L, Crosslin DR, Stone DH, Haynes C, Jonson J, Nelson S, Wang L, Connelly JJ, Muehbauer M, Ginsburg GS, Crossman DC, Jones CJH, Vance J, Sketch MHjr, Granger CB, Newgard CB, Gregory SG, Goldsmid-clermionet PJ, Graus WE, Hauser ER

*PLoS Genet.* 2009;5(1):e1000318.

El neuropéptido Y (NPY) es un gen candidato importante para la enfermedad arterial coronaria (EAC). Hemos identificado previamente una relación genética para la EAC familiar en la región genómica del NPY. Hemos realizado análisis adicionales genéticos, bioestadísticos y funcionales del NPY en el desarrollo temprano de la EAC. En la EAC con historia familiar (GENECARD, n = 420 familias), hemos encontrado una asociación del microsatélite al cromosoma 7p14 (OSA LOD = 4,2; p = 0,004) en las 97 familias con el inicio más temprano de la EAC. Varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*) etiquetados de NPY mostraron un bloque de 6 SNP vinculado a la EAC (LOD = 1,58-2,72), una asociación familiar de este bloque con la EAC (p = 0,02), y un vínculo incluso más importante a la EAC en las familias con el inicio más temprano de la EAC. La asociación de este bloque de 6 SNP se confirmó en: a) 556 casos de EAC de inicio temprano, sin historia familiar y 256 controles (*odds ratio* [OR] = 1,84-2,20; p = 0,0004-0,09), los cuales muestran la asociación más fuerte en los casos más jóvenes, y b) los casos índices (*proband*) del GENECARD frente a controles sin historia familiar (*odds ratio* = 1,79-2,06; p = 0,003-0,02). Un SNP de la región del promotor (rs16147) dentro de este bloque de 6 SNP se asoció con valores plasmáticos de NPY más altos (p = 0,04). Para evaluar el papel del NPY en la aterosclerosis, hemos administrado el antagonista del receptor de NPY1, BIBP-3226, en la adventicia de arterias carótidas desnudas de endotelio de ratones carentes de apolipoproteína E; el tratamiento redujo en un 50% (p = 0,03) la superficie aterosclerótica de la neointima. Por tanto, variantes del NPY están relacionadas con la aterosclerosis en 2 situaciones independientes (con efecto importante de la edad de inicio), y muestra una expresión de la variación alélica con valores de NPY, mientras que el antagonismo de los receptores NPY reduce la aterosclerosis en ratones. Concluimos que el NPY contribuye a la patogenia de la aterosclerosis.

#### COMENTARIO

A pesar de los avances realizados en los últimos años en el tratamiento y la prevención de la enfermedad arterial coronaria, su prevalencia sigue siendo muy elevada. En consecuencia, el desarrollo de nuevas herramientas y modelos para identificar a los pacientes en riesgo alto de desarrollo temprano de la enfermedad arterial coronaria sigue siendo necesario. Ésta tiene un componente genético importante, ya que el riesgo de desarrollar la enfermedad arterial coronaria es relativamente alto en familiares de primer grado,