

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,

y hay un riesgo mayor cuando la enfermedad se desarrolla a edad temprana^{1,2}. A pesar de los estudios realizados, hay poca información acerca de los principales genes implicados en el desarrollo de la enfermedad, aunque se han indicado múltiples candidatos.

El neuropéptido Y (NPY) es una proteína abundante en el corazón y lo producen diferentes tipo celulares, como neuronas simpáticas, células endoteliales y plaquetas³. Además de su papel regulador de la ingesta de alimentos, este péptido ejerce diferentes funciones en el corazón a través de su unión a su receptor NPY1: modulación de la frecuencia cardíaca, del flujo coronario y de la función ventricular por lo que se ha implicado en la patofisiología de la enfermedad cardiovascular⁴. El gen del NPY se encuentra localizado junto a un marcador microsatélite, que se ha ligado a la aparición temprana de la enfermedad arterial coronaria en el estudio GENECARD, realizado en 420 familias con al menos 2 familiares con enfermedad coronaria temprana⁵. En el trabajo de Shah et al, se valora si el NPY es un posible gen candidato para el desarrollo temprano de la enfermedad coronaria mediante un análisis genético, estadístico y funcional.

El estudio evalúa las variantes genéticas en el gen del NPY en las familias incluidas en el estudio GENECARD y las compara con una cohorte de individuos sometidos a catequización cardíaca. Los datos muestran que de los 24 polimorfismos que afectan a un solo nucleótido en el gen, 6 muestran una asociación con el desarrollo temprano de la enfermedad arterial coronaria. Uno de estas variantes, en concreto el que afecta al alelo rs161547 que se localiza dentro de la región del promotor, está asociado con valores elevados de NPY circulantes. Esta asociación es independiente de la presencia de otros factores de riesgo conocidos, como la obesidad o la dislipemia. Con objeto de confirmar el papel funcional de este péptido en la enfermedad

arterial coronaria, los autores evaluaron el efecto de un antagonista de los receptores NPY1 en ratones carentes de apolipoproteína E, que desarrollan aterosclerosis de manera espontánea, en los que se forzó el desarrollo de la lesión aterosclerótica mediante la denudación endotelial de la arteria carótida izquierda. La administración local del antagonista en la adventicia redujo de manera marcada el tamaño de la lesión, lo que indica un papel del NPY en el desarrollo aterosclerótico. Pese a que es necesario realizar estudios más detallados, para poder entender las interacciones complejas con otros marcadores genéticos que pueden aumentar el riesgo del desarrollo de la enfermedad arterial coronaria, así como los mecanismos mediante los cuales puede participar en el desarrollo aterosclerótico, los resultados del estudio muestran el papel del polimorfismo del gen del NPY en el alelo rs161547 –asociado a valores plasmáticos elevados– en el riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria.

Victoria Cachafeiro

Bibliografía

1. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, De Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med.* 1994;330:1041-6.
2. Connelly JJ, Shah SH, Doss JF, Gadson S, Nelson S, Crosslin DR, et al. Genetic and functional association of FAM5C with myocardial infarction. *BMC Med Genet.* 2008;9:33-48.
3. Zukowska-Grojec Z, Karwatowska-Prokopczuk E, Rose W, Rone J, Movafagh S, Ji H, et al. Neuropeptide Y: a novel angiogenic factor from the sympathetic nerves and endothelium. *Circ Res.* 1998;83:187-95.
4. McDermott BJ, Bell D. NPY and cardiac diseases. *Curr Top Med Chem.* 2007;7:1692-703.
5. Hauser ER, Crossman DC, Granger CB, Haines JL, Jones CJ, Mooser V, et al. A genomewide scan for early-onset coronary artery disease in 438 families: the GENECARD Study. *Am J Hum Genet.* 2004;75:436-47.