



## COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

## miR-33a/b contribuye a la regulación del metabolismo de ácidos grasos y la señalización de la insulina

Dávalos A, Goedeke L, Smibert P, Ramírez CM, Warriar NP, Andreo U, et al. miR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signalling. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108:9232–7.

**Antecedentes:** El desequilibrio en el metabolismo celular del colesterol y de los ácidos grasos desemboca en procesos patológicos, entre ellos aterosclerosis y síndrome metabólico. Recientes estudios de nuestro grupo y de otros han mostrado que los microRNA intrónicos *hsa-miR-33a* y *hsa-miR-33b* se localizan en los genes de las proteínas 1 y 2 de unión al elemento de respuesta a esteroides (SREBP-1 y 2), respectivamente, y regulan la homeostasis de colesterol conjuntamente con dichos genes.

**Resultados:** En este estudio demostramos que miR-33a y b también regulan genes que participan en el metabolismo de ácidos grasos y en la señalización de la insulina. miR-33a y b actúan sobre enzimas clave en la regulación de la oxidación de ácidos grasos, como la carnitina O-octaniltransferasa, la carnitina palmitoiltransferasa 1A, la hidroxiacil-CoA-dehidrogenasa, la sirtuina 6 (SIRT6) y la subunidad alfa de la AMP cinasa. Además, miR-33a y b también regulan el sustrato 2 del receptor de la insulina, un componente esencial de la vía de señalización de la insulina en el hígado. La sobreexpresión de miR-33a y b reduce la oxidación de ácidos grasos y la señalización de la insulina en líneas celulares hepáticas, mientras la inhibición del miR-33a y b endógeno incrementa ambas vías metabólicas.

**Conclusiones:** En conjunto, estos datos establecen que miR-33a y b regulan vías que controlan tres de los factores de riesgo del síndrome metabólico, a saber, los niveles de HDL, los de triglicéridos y la señalización de la insulina, y sugieren que inhibidores de miR-33a y b pueden ser útiles en el tratamiento de este creciente problema de salud.

## Comentario

La alteración de la homeostasis de los lípidos es responsable de enfermedades de gran impacto socioeconómico

como la aterosclerosis, la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico<sup>1,2</sup>. El control de los niveles celulares (intracelulares y en membrana) de colesterol y de ácidos grasos es muy dinámico y se coordina con la biosíntesis *de novo* en la que juegan un papel crítico las proteínas de unión al elemento de respuesta a esteroides (SREBP). Las SREBP forman una familia de factores de transcripción entre los que destacan SREBP-1c, que regula la expresión de genes involucrados en el metabolismo de ácidos grasos, y SREBP-2, que controla la expresión de genes regulados por el colesterol. Un aumento de la actividad SREBP conduce a un aumento de la acumulación de colesterol y de ácidos grasos. El estudio de la expresión génica se ha visto revolucionado a raíz de la irrupción en fechas recientes de los microRNA (miRNA) como elementos clave en la regulación de un gran número de genes implicados en diferentes procesos<sup>3</sup>. Estos RNA no codificantes se unen a secuencias específicas de determinados RNA mensajeros a los que inestabilizan y/o bloquean de forma que se reduce su traducción a proteína, anulando o reprimiendo así su función. Recientemente el grupo del Dr. Fernández-Hernando demostró que uno de estos miRNA (miR-33a), que se genera a partir de una secuencia intrónica del gen que codifica para SREBP-2, actúa y regula genes clave en el transporte reverso y el tráfico intracelular del colesterol, como son los transportadores ABCA1, ABCG1 y NPC1<sup>4</sup>. Al regular estos genes, la función de miR-33a se interpreta como un mecanismo de protección frente a la pérdida excesiva de esteroides a nivel celular. Además de estas funciones, en el presente estudio del mismo grupo el Dr. Dávalos et al demuestran que miR-33a y miR-33b, miRNA localizado en uno de los intrones del gen del SREBP-1 y que se expresa y regula de forma concomitante a SREBP1c, participan en la regulación de genes clave en la oxidación de los ácidos grasos, como la carnitina O-octaniltransferasa (CROT), la carnitina palmitoiltransferasa 1A (CPT1a) o la hidroxiacil-CoA-dehidrogenasa (HADHB). Por otra parte, también parecen regular el sustrato 2 del receptor de la insulina (IRS-2), un componente esencial de la vía de señalización de la insulina. miR-33a y miR-33b inhiben significativamente la expresión de estos genes, de modo que al sobreexpresar ambos miRNA en células hepáticas se observó una reducción tanto de la oxidación de ácidos grasos como de la señalización de insulina; por el contrario, al inhibir su expresión endógena se produjo un aumento de la expresión de los genes mencionados anteriormente que se acompañó de un aumento de la oxidación de ácidos grasos y de la señalización de insulina (que incluye las vías de Akt y

ERK). En estudios previos se había demostrado que al inhibir miR-33a y miR-33b en animales de experimentación se producía un aumento de las concentraciones de HDL<sup>4</sup>.

En resumen, el presente trabajo, al igual que estudios previos de este y otros grupos<sup>4,6</sup>, identifica a los miR-33a y miR-33b como nuevas dianas terapéuticas en estrategias dirigidas a controlar factores de riesgo como las concentraciones de HDL y de triglicéridos y la señalización de la insulina, factores clave en patologías con una elevada morbimortalidad como el síndrome metabólico, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. Sin duda la biología de los miRNA nos abre la puerta a un nuevo mundo de potenciales estrategias terapéuticas en general, y a nivel cardiovascular en particular.

## Bibliografía

1. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444:860–7.

2. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407:233–41.
3. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature*. 2004;431:350–5.
4. Rayner KJ, Suárez Y, Dávalos A, Parathath S, Fitzgerald ML, Tamehiro N, et al. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis. *Science*. 2010;328:1570–3.
5. Najafi-Shoushtari SH, Kristo F, Li Y, Shioda T, Cohen DE, Gerszten RE, et al. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis. *Science*. 2010;328:1566–9.
6. Marquart TJ, Allen RM, Ory DS, Baldán A. miR-33 links SREBP-2 induction to repression of sterol transporters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:12228–32.

José Martínez-González

*Centro de Investigación Cardiovascular (CSIC-ICCC),  
IIB-Sant Pau, Barcelona, España*

*Correo electrónico: jmartinez@csic-iccc.org*

doi:10.1016/j.arteri.2011.06.007

## Identificación de peroxiredoxina-1 como un nuevo biomarcador de aneurisma de aorta abdominal

Martínez-Pinna R, Ramos-Mozo P, Madrigal-Matute J, Blanco-Colio LM, López JA, Calvo E, et al. Identification of peroxiredoxin-1 as a novel biomarker of abdominal aortic aneurisma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:935–3.

**Objetivo:** Identificar nuevos biomarcadores de progresión de aneurisma de aorta abdominal (AAA) a partir del análisis de las proteínas liberadas por el trombo intramural (TIM) mediante una estrategia de proteómica diferencial.

**Métodos y resultados:** Diferentes capas (luminal/abluminal) de los TIM de AAA se incubaron, y las proteínas liberadas se analizaron mediante electroforesis bidimensional diferencial en gel. Mediante espectrometría de masas se identificaron varias proteínas expresadas diferencialmente involucradas en los principales mecanismos patológicos del AAA (proteólisis, estrés oxidativo y trombosis). Entre las proteínas identificadas, la peroxiredoxina-1 (PRX-1) fue liberada en mayor medida por la capa luminal de los TIM que por la abluminal, lo que se ratificó mediante inmunoblot, ELISA e inmunohistoquímica. Demostramos que en pacientes con AAA los valores séricos de PRX-1 están incrementados respecto a los de sujetos sanos y que existe una correlación positiva entre PRX-1 con el diámetro del AAA, y los niveles de plasmina-antiplasmina y mieloperoxidasa. Finalmente, un estudio prospectivo reveló una correlación positiva entre los valores séricos de PRX-1 y la tasa de expansión del AAA. Además, la combinación de PRX-1 y el tamaño del AAA muestra-

ron un valor aditivo significativo en la predicción del crecimiento.

**Conclusión:** Mediante un análisis proteómico de medios condicionados de TIM se han identificado varias proteínas asociadas con la patogénesis del AAA. En particular, encontramos que los valores séricos de PRX-1 están incrementados en pacientes con AAA y se correlacionan con el tamaño del AAA y su tasa de crecimiento, lo que sugiere el potencial de PRX-1 como un nuevo biomarcador de evolución del AAA.

## Comentario

El aneurisma de aorta abdominal (AAA) es el tipo de aneurisma más frecuente. Afecta en torno al 9% de adultos mayores de 65 años y su rotura es la causa de aproximadamente el 1% de las muertes de hombres en los países occidentales<sup>1</sup>. El aneurisma es una dilatación localizada producida por un debilitamiento de la pared de la aorta. Los AAA se asocian con la hipertensión y la aterosclerosis, pero el principal factor de riesgo es el consumo de tabaco. Los AAA suelen ser asintomáticos antes de su rotura, por lo que el diagnóstico precoz es uno de los retos para tratar de reducir la mortalidad asociada a esta patología. En este sentido, resulta clave encontrar biomarcadores que permitan la identificación de pacientes en fases tempranas de la enfermedad y que sean indicativos de la progresión de ésta. La incorporación de las modernas tecnologías de alto rendimiento, como la proteómica, ha permitido desarrollar estrategias para identificar nuevas proteínas cuyos niveles circulantes puedan ser indicativos del estadio y de la evolución de una enfermedad. Utilizando estas técnicas en los últimos años, el grupo del Dr. Egido ha contribuido a identificar varias proteínas que reúnen las características para poder ser consideradas nuevos biomarcadores de aterotrombosis; entre ellas destacan la forma soluble de la citoquina TWEAK y la chaperona Hsp27<sup>2,3</sup>. La estrategia