



COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

La concentración plasmática de la paraoxonasa-3 está relacionada con la sensibilidad a la insulina en la enfermedad arterial periférica y con la inflamación en la enfermedad arterial coronaria

Rull A, García R, Fernández-Sender L, García-Heredia A, Aragonès G, Beltrán-Debón R, et al. *Atherosclerosis*. 2012;220:545-51.

Objetivo: No existen datos referentes a la relación entre la concentración plasmática de la paraoxonasa-3 (PON3) y la aterosclerosis en humanos. Nuestro objetivo fue investigar las posibles relaciones, utilizando métodos desarrollados recientemente, en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) o coronaria (EAC).

Métodos: Estudiamos 118 pacientes con EAP, 72 con EAC y 175 voluntarios sanos. Se midió la concentración plasmática de la PON3 a través de un ensayo de ELISA utilizando anticuerpos policlonales generados frente un péptido sintético con una secuencia específica de PON3. Los polimorfismos del promotor del gen *PON3* se analizaron con el método Iplex Gold MassArray™.

Resultados: Existía un aumento significativo en la concentración plasmática de la PON3 en ambos grupos de pacientes con respecto al grupo control. En los pacientes EAP observamos una correlación positiva entre PON3, los niveles de insulina y el índice HOMA. En los pacientes EAC no se observaron estas relaciones. También hubo correlaciones positivas entre la PON3 plasmática y la microglobulina β -2, el CCL2 y la proteína C reactiva en pacientes EAC, pero no las hubo en pacientes EAP. No encontramos diferencias significativas en el promotor de polimorfismos PON3 ni en sus haplotipos entre pacientes y controles, indicando así que las relaciones observadas no estaban determinadas genéticamente.

Conclusiones: La concentración plasmática de PON3 estaba incrementada en ambos fenotipos de aterosclerosis, pero esto estaba relacionado con el descenso de la sensibilidad a la insulina en pacientes EAP y con inflamación en pacientes EAC.

Comentario

El estrés oxidativo y la inflamación juegan un papel fundamental en la aterosclerosis. Tanto la enfermedad arterial periférica como la coronaria cursan con una serie de características bioquímicas ligadas al establecimiento y la progresión de la aterosclerosis, aunque el área afectada en la EAP es significativamente mayor que en la EAC. Por tanto, parecería lógico esperar diferencias tanto cualitativas como cuantitativas en los factores moleculares involucrados en el desarrollo de estas patologías.

Las paraoxonasas son una familia de enzimas compuestas por tres formas: *PON1*, *PON2* y *PON3*. En humanos, los genes de *PON1* y *PON3* se encuentran ampliamente distribuidos en varios tipos de células, como el hígado y el riñón, y cuyos productos proteicos están en la circulación unidos a las lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés). La *PON2* es una enzima intracelular, pero no se encuentra en el plasma. Todas estas enzimas retrasan la oxidación de las proteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y el estrés oxidativo celular. A su vez, en modelos de aterosclerosis murinos se ha observado que la expresión de *PON1*, 2 y 3 humanas inhibe, o revierte, el desarrollo de aterosclerosis a través de mecanismos implicados en la reducción del estrés oxidativo, de la inducción de la liberación del colesterol por parte de los macrófagos y de la normalización de la función del endotelio vascular. En un estudio anterior, los autores demostraron que las actividades lactonasa y paraoxonasa de la *PON1*, así como su concentración plasmática, están incrementadas en pacientes con EAP respecto a sus controles, sugiriendo que esta enzima podría estar involucrada en distintos desequilibrios bioquímicos que daría lugar al desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. Los autores de este trabajo desarrollaron previamente un ensayo ELISA para medir los niveles de *PON3* en sangre, que es la isoforma menos estudiada de las 3 citadas anteriormente. En el presente estudio se describieron, por primera vez, las alteraciones en la concentración plasmática de *PON3* en pacientes con aterosclerosis coronaria y periférica. Los pacientes con EAP y EAC presentaron niveles séricos de *PON3* incrementados con respecto al grupo control, además de una disminución de la concentración de *PON1* y de los niveles de colesterol HDL. Aunque el incremento de *PON3* es pequeño cuantitativamente (1 mg/l) comparado con los 50-70 mg/l disminuidos de *PON1*, se ha de tener en cuenta que *PON3* es unas 100 veces más potente

por miligramo de proteína que PON1 y protege a las LDL frente a la peroxidación lipídica. Por tanto, el incremento de la concentración plasmática de esta enzima en pacientes EAP y EAC debería ser suficiente para equilibrar las alteraciones de los niveles de PON1. Este hallazgo se corresponde con estudios previos en los que se observó que la sobreexpresión de PON3 humana en ratones protegía frente a la progresión de la aterosclerosis en dichos animales. En concreto, se observó que en ratones en los que se sobreexpresó PON3 se produjeron cambios en los niveles de lípidos plasmáticos. Aunque se desconoce el mecanismo preciso a través del cual la PON3 suprime la formación de la lesión, la reducción del ateroma es debida en parte a que esta proteína estimula las propiedades antiaterogénicas de las lipoproteínas. En estudios previos, la incubación de lipoproteínas con el sobrenadante de células en las que se había sobreexpresado la PON3 hizo que estas fuesen menos proinflamatorias y tuviesen menos lípidos hidroperoxidados. En este estudio, el plasma y las LDL de los ratones tratados con PON3 sobreexpresada presentaron niveles más bajos de lípidos oxidados que sus controles, además de ser menos susceptibles a ser modificadas por la oxidación, mientras que las propiedades antiinflamatorias de las HDL en esos mismos animales, estaban aumentadas.

Una de las observaciones de este trabajo es que en los pacientes EAP encontraron una relación directa entre la concentración plasmática de PON3, la hipertensión y las alteraciones metabólicas (insulina e índice HOMA), que no tuvo lugar en los pacientes EAC. La diabetes está estrechamente relacionada con el desarrollo de EAP, y estos resultados sugieren que PON3 está jugando un papel importante en la regulación del metabolismo de la glucosa, una de las principales alteraciones relacionadas con el síndrome metabólico. Un estudio realizado en ratones transgénicos

demonstró que la sobreexpresión de PON3 disminuía el tejido adiposo y los niveles circulantes de leptina comparados con los animales control. Por tanto, parece que PON3 desempeña un papel importante en la protección frente al desarrollo de obesidad.

En resumen, este trabajo muestra que la concentración plasmática de PON3 está incrementada en pacientes tanto con EAP como con EAC, 2 manifestaciones diferentes de la aterosclerosis con fenotipos claramente diferenciados. Por otra parte, la principal limitación reside en la ausencia de mecanismos a través de los cuales la PON3 estaría realizando esos efectos sobre el desarrollo de la aterosclerosis.

Bibliografía general

1. Deakin SP, Bioletto S, Bochaton-Piallat ML, James RW. HDL-associated paraoxonase-1 can redistribute to cell membranes and influence sensitivity to oxidative stress. *Free Rad Biol Med.* 2011;50:102-9.
2. Ng CJ, Bourquard N, Hama SY, Shih D, Grijalva VR, Navab M, et al. Adenovirus-mediated expression of human paraoxonase 3 protects against the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1-7.
3. Shih DM, Xia YR, Wang XP, Wang SS, Bourquard N, Fogelman AM, et al. Decreased obesity and atherosclerosis in human paraoxonase 3 transgenic mice. *Circ Res.* 2007;100:1200-7.

Beatriz Martín Fernández

*Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina,
Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España
Correo electrónico: bmartinfernandez@med.ucm.es*

doi:10.1016/j.arteri.2012.02.001

Una modificación génica (rs12691) en la proteína de unión estimulante a CCAT α regula el metabolismo glucídico en el síndrome metabólico

Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Phillips CM, Hall W, Gjelstad IM, et al. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;xx:1-7. En prensa.

Introducción y objetivos: La proteína de unión estimulante a CCAT α (CEBP α , por sus siglas en inglés) es un factor de transcripción implicado en la adipogénesis y en la homeostasis energética. La restricción calórica reduce la expresión de CEBP α en pacientes con síndrome metabólico (SM). Un estudio previo relacionó el polimorfismo de nucleótido único rs12691 y la CEBP α con los cambios en la concentración de los triglicéridos de absor-

ción rápida. Nuestro objetivo fue valorar los efectos del rs12691 en el metabolismo glucídico en pacientes con SM.

Métodos y resultados: El metabolismo glucídico se valoró mediante índices estáticos (concentración plasmática de glucosa, sensibilidad a la insulina, leptina y resistina) y dinámicos (índice de disposición, índice de sensibilidad a la insulina, HOMA-IR y respuesta aguda de la insulina a la glucosa). Las medidas se realizaron al comienzo del estudio y a las 12 semanas de haber recibido 4 tipos de dietas (dieta alta en ácidos grasos saturados [AGS], dieta alta en ácidos grasos monoinsaturados [AGMI], dieta baja en grasa [BG] y dieta baja en grasa rica en ácidos grasos omega-3 [AGO]) en 486 pacientes con SM. Los portadores del alelo menor A del rs12691 tuvieron el índice de disposición alterado ($p=0,0003$), menor respuesta aguda a la insulina ($p=0,005$) y menor índice de sensibilidad a la insulina ($p=0,025$), lo que indica una menor sensibilidad a la insulina y una disminución en su secreción tanto a tiempo 0 como al final de las dietas. Además, los portadores del alelo A mostraron una concentración menor de HDL.