

La angiotensina IV activa en células musculares lisas vasculares el factor nuclear de transcripción κ B y los genes proinflamatorios relacionados

Angiotensin IV activates the nuclear transcription factor- κ B and related proinflammatory genes in vascular smooth muscle cells

Esteban V, Rupérez M, Sánchez-López E, Rodríguez-Vita J, Lorenzo O, Demaegdt H, Vanderheyden P, Egido J y Ruiz-Ortega M

Circulation Research. 2005;96:965-73.

La inflamación es un episodio clave en el desarrollo de la aterosclerosis. El factor nuclear κ B (NF- κ B) es importante en la regulación de la respuesta inflamatoria. El péptido efector del sistema renina-angiotensina, la Angiotensina (Ang) II, activa el NF- κ B y aumenta algunos genes proinflamatorios. Nuestro objetivo fue investigar si otros péptidos relacionados con la angiotensina, como el péptido de degradación N-terminal Ang IV, podía regular factores proinflamatorios (activación del NF- κ B y genes relacionados) en células musculares lisas vasculares en cultivo (VSMC). En estas células la Ang IV aumentó la actividad de unión al ácido desoxirribonucleico del NF- κ B, causó translocación nuclear de las subunidades p50/p65, degradación citosólica de I κ B y aumentó la transcripción génica dependiente de NF- κ B. La Ang II activa NF- κ B por vía de los receptores anti-trombina (AT) 1 y AT₂, pero los antagonistas de AT₁ y AT₂ no inhibieron la activación de NF- κ B causada por la Ang IV. En VSMC de ratones con una disrupción genética contra el receptor AT_{1a}, la Ang IV también activó la vía NF- κ B. En estas células, el antagonista de AT₄ divalinal atenuó de forma dosis-dependiente la activación de NF- κ B inducida por Ang IV y evitó la degradación de I κ B, pero no tuvo efecto en la respuesta de la Ang II, e indicó que la Ang IV activa NF- κ B a través de los receptores AT₄. La Ang IV también incrementó la expresión de factores proinflamatorios bajo control de NF- κ B, como MCP-1, interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa, ICAM-1 y inhibidor del activador del fibrinógeno 1, a los que el antagonista AT₄ bloqueó. Nuestros resultados revelan que la Ang IV, a través del receptor AT₄, activa la vía NF- κ B y aumenta los genes proinflamatorios. Estos datos indican que la Ang IV posee propiedades proinflamatorias, y sugiere que la degradación del péptido Ang podría participar en la patogenia de las enfermedades cardiovasculares.

COMENTARIO

Hay numerosas evidencias que indican que la inflamación de la pared vascular desempeña un papel clave en la patogenia de las enfermedades vasculares y de la aterosclerosis. La inflamación vascular también está presente en

la hipertensión, la diabetes mellitus y en otras situaciones asociadas a lesiones vasculares. La reducción de esta respuesta inflamatoria vascular puede producir efectos beneficiosos en la prevención de las complicaciones cardiovasculares hipertensivas. Tradicionalmente, la Ang II, que desempeña un papel fundamental en la regulación del tono vascular, de la presión arterial y de la homeostasis electrolítica, se ha considerado como el efector clave del sistema renina-angiotensina. Sin embargo, existen otros péptidos de la angiotensina, como la Ang IV y la Ang 1-7, que a pesar de tener una baja actividad por los receptores AT₁ y AT₂ en los que actúa la Ang II, se detectan en sangre y tejidos y presentan actividad in vivo e in vitro¹. Precisamente, en el presente estudio Esteban et al determinaron si la Ang IV presentaba efectos inflamatorios en células musculares lisas vasculares en cultivo (VSMC). Para llevar a cabo este objetivo centraron sus estudios en la capacidad de la Ang IV para estimular la actividad del factor de transcripción proinflamatorio NF- κ B. La familia de factores de transcripción NF- κ B/Rel A son capaces de regular la expresión de un amplio grupo de genes que participan en las respuestas inmunitarias. Actualmente se conoce la existencia de cinco miembros de esta familia: p65 (Rel A), Rel B, p50/p105, p52/p100 y c-Rel. El miembro más abundante de la familia NF- κ B está constituido de p50 y p65 y se encuentra retenido en el citoplasma en su forma inactiva principalmente por su interacción con las I κ B (I κ B α es la más abundante), una familia de proteínas inhibidoras de NF- κ B. Cuando se produce la activación de las I κ B cinasas por diferentes señales, éstas fosforilan residuos de serina específicos situados en I κ B α , y promueven su degradación en el proteasoma. La degradación de I κ B α facilita la translocación de NF- κ B al núcleo y su actividad transcripcional, y modula la expresión de diferentes genes. La presencia de complejos NF- κ B activos en las lesiones ateroscleróticas, junto con el hecho de que sus genes diana están implicados en el reclutamiento de monocitos, explican el papel clave que desempeña en el desarrollo de la lesión aterosclerótica. Debido a este papel crucial de NF- κ B en el proceso inflamatorio vascular, los autores de este estudio determinaron en primer lugar si la Ang IV aumentaba la actividad de unión de NF- κ B al ácido desoxirribonucleico (ADN). Los resultados fueron sorprendentes, ya que la Ang IV, en comparación con la Ang II, aumentaba de forma más intensa la actividad de unión al ADN de NF- κ B y esta activación se mantenía durante más tiempo. Estos datos confirman que la Ang IV, de forma similar a la Ang II, puede incrementar el proceso inflamatorio vascular mediante la activación del factor de transcripción NF- κ B. Seguidamente, los autores se centraron en conocer qué receptor de la angiotensina estaba implicado en la activación de NF- κ B mediada por la Ang IV. Mientras que los antagonistas AT₁ y AT₂ bloquearon la activación de NF- κ B por la Ang II, no afectaron a la actividad de la Ang IV para activar este factor de transcripción. Por el contrario, la utilización del antagonista AT₄ divalinal disminuyó de forma dosis-dependiente la activación de NF- κ B por la Ang IV, lo que confirmó la implicación de este receptor en los efectos de esta angiotensina. Final-

mente, los autores valoraron la capacidad de la Ang IV para incrementar, mediante la activación de NF- κ B, algunos de sus genes diana, especialmente de la MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1). Esta proteína favorece la transmigración de los monocitos a través de la capa endotelial hacia la íntima. La Ang IV era capaz de aumentar la expresión de la MCP-1, efecto que era evitado en presencia del antagonista divalinal. En resumen, los autores de este estudio han demostrado de forma brillante que la Ang IV puede desempeñar un papel crucial en el proceso proinflamatorio a través de NF- κ B en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Además, los resultados presentados demuestran que la contribución del sistema renina-angiotensina al proceso inflamatorio no se limita a su producto final, la Ang II, y que otros péptidos de este sistema, como la Ang IV, pueden desempeñar acciones muy importantes que favorezcan el proceso inflamatorio vascular.

Manuel Vázquez Carrera

Bibliografía

1. De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev.* 2000;52:415-72.

La inflamación inducida por trementina en ratones deficientes en apolipoproteína E reduce la expresión del gen de la multiresistencia a fármacos, la concentración plasmática de colesterol y el desarrollo de aterosclerosis

Turpentine-induced inflammation reduces the hepatic expression of the multiple drug resistance gene, the plasma cholesterol concentration and the development of atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice

Tous M, Ribas V, Ferré N, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F, Alonso-Villaverde C, Coll B, Camps J y Joven J

***Biochim Biophys Acta.* 2005;1733:192-8.**

Pretendimos estudiar el efecto de la inflamación inducida por trementina en un modelo murino propenso a la aterosclerosis. Hemos inducido una inflamación crónica aséptica en ratones deficientes en apolipoproteína E, con o sin suplemento de aspirina en la dieta, mediante la inyección de una mezcla de (1:1) de aceite de tremen-

tina y de oliva en la pata, 2 veces por semana durante 12 semanas. A los animales control se les inyectó sólo aceite de oliva. Los animales control no mostraron alteraciones ni en plasma ni en el lugar de la inyección. Los ratones tratados con trementina presentaron un incremento significativo de los valores plasmáticos de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y de amiloide A sérico, lo que indicaba una respuesta inflamatoria sistémica que no fue modificada sustancialmente por la aspirina. También, la inyección con trementina redujo significativamente la concentración plasmática de colesterol, probablemente al disminuir la reabsorción intestinal, y atenuó el tamaño de la lesión aterosclerótica. Ambos efectos fueron mínimamente influidos por la aspirina. El descenso de la aterosclerosis se correlacionó con valores lipídicos plasmáticos, pero no con los valores plasmáticos de marcadores inflamatorios. Finalmente, hubo un descenso concomitante en la expresión del gen hepático *mdr1b* que se correlacionó con el descenso en las concentraciones plasmáticas de colesterol. Por lo tanto, concluimos que *mdr1* es un factor adicional a considerar en el complejo metabolismo del colesterol que se produce en este modelo.

COMENTARIO

*La implicación del proceso inflamatorio en el desarrollo de la lesión aterosclerótica se ha descrito claramente. En cambio, los efectos de las enfermedades que cursan con un proceso inflamatorio crónico en la progresión de la aterosclerosis no están del todo descritos. El trabajo de Tous et al aborda este problema mediante el uso de un modelo de ratón deficiente de apolipoproteína E al que se le induce una inflamación crónica mediante la inyección de aceite de trementina. El modelo de ratón deficiente en apolipoproteína E es un modelo ampliamente utilizado en investigación básica en aterosclerosis que posee 2 particularidades: la primera es que desarrolla una hiperlipidemia semejante a la de humano sin necesidad de interferir con la dieta (como por ejemplo ocurre en el modelo de conejo hipercolesterolémico), y, en segundo lugar, presenta la ventaja de poder obtener ratones deficientes (knockout) en otros genes, por lo que es posible abordarlo desde un punto de vista más alejado de la farmacología clásica. A estos ratones se les inyectó aceite de trementina durante 12 semanas y se midieron parámetros inflamatorios: amiloide A sérico, TNF- α , parámetros bioquímicos en sangre, colesterol, triglicéridos, bilirrubina, etc., así como el contenido hepático de colesterol y triglicéridos. Por otro lado se analizó la expresión hepática del gen *mdr1b* (un gen implicado en el proceso aterosclerótico) y el desarrollo de la placa de ateroma mediante análisis inmunohistoquímico. En contra de lo esperado, los ratones a los que se les indujo una inflamación crónica presentaron un menor desarrollo de la placa de ateroma, con una menor presencia de macrófagos en la lesión, a pesar de presentar una elevación de los valores plasmáticos de los marcadores inflamatorios estudiados. La razón de esta paradoja puede deberse a que el tratamiento con trementina disminuye la*

expresión hepática del gen *mrb1*, que está relacionada estrechamente con la captación del colesterol de la dieta. Esto se refleja en el hecho de que los ratones tratados con trementina presentaron valores de colesterol plasmático menores, probablemente debido a una menor reabsorción del colesterol. Este trabajo demuestra la importancia que tiene el colesterol plasmático en el desarrollo y en la composición celular de la placa de ateroma, al menos en este modelo. Una placa de ateroma rica en macrófagos y en lípidos es más susceptible a la rotura y puede llevar a la muerte súbita del paciente.

Emilio Ruiz Olivar

La estenosis hepática está asociada con la arteriosclerosis carotídea. Un estudio caso-control

Nonalcoholic Fatty Liver disease is associated with carotid atherosclerosis

Brea A, Mosquera D, Martín E, Arizti A, Cordero JL y Ros E

Arterioscl Thromb Vasc Biol. 2005;25:1045-50.

Objetivo. La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) está frecuentemente asociada con la obesidad, la diabetes mellitus y la dislipidemia. En el presente trabajo se ha analizado si la EHNA está asociada con la arteriosclerosis carotídea, valorada mediante ultrasonografía.

Métodos y resultados. Se analizó la arteriosclerosis carotídea y los factores de riesgo cardiovascular de 40 pacientes con un diagnóstico ultrasonográfico de EHNA primaria y 40 controles similares. El síndrome metabólico y todos sus hallazgos característicos, incluida la concentración de proteína C reactiva, fueron significativamente ($p < 0,005$) más frecuentes en los pacientes con EHNA que en los individuos control. Los pacientes con EHNA mostraron más arteriosclerosis carotídea que los pacientes control, con un grosor medio de la capa íntima-media (CIM) de $0,70 \pm 0,20$ mm y $0,54 \pm 0,13$ mm ($p < 0,0001$) y una prevalencia de placas del 50 y el 25% ($p < 0,021$), respectivamente. Mediante análisis multivariado, la edad (razón de riesgo [RR] = 2,5 por cada 10 años; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,4-4,4; $p = 0,002$); la presencia de EHNA (RR = 8,4; IC del 95%, 2,49-29,4; $p = 0,001$) y el incremento de la ferritina en suero (RR = 3,1; IC del 95%, 1,2-7,9; $p = 0,0016$) fueron predictores independientes de un grosor aumentado de la CIM.

Conclusiones. Los pacientes con EHNA presentan una agrupación de factores de riesgo de síndrome metabólico y de arteriosclerosis carotídea avanzada. La EHNA

parece ser un hallazgo del síndrome metabólico y su detección mediante ultrasonografía abdominal podría alertar de la existencia de un riesgo cardiovascular aumentado.

COMENTARIO

En la consulta vemos todos los días a pacientes, habitualmente varones de mediana edad con sobrepeso, en los que coexiste una hiperlipidemia y una elevación ligera de enzimas hepáticas. La hiperlipidemia suele ser mixta y las enzimas que se encuentran elevadas suelen ser ALT y/o gammaGT. Después de descartar causas comunes de elevación crónica de enzimas hepáticas, la ecografía abdominal suele mostrarnos en estos casos la presencia de una esteatosis hepática y diagnosticamos una esteatohepatitis no alcohólica.

No se conoce el mecanismo mediante el cual algunos individuos con sobrepeso depositan grandes cantidades de lípidos en el hígado, y algunos de ellos desarrollan una actividad inflamatoria asociada que puede evolucionar incluso a la cirrosis hepática, pero posiblemente está inducido por un aumento del estrés oxidativo y mediado por la producción de citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa¹.

Sin duda, la esteatosis y la esteatohepatitis no alcohólica se presentan con mayor frecuencia en el grupo de obesos con resistencia periférica a la insulina; es decir, a la entidad que recientemente denominamos "síndrome metabólico" (SM). Sin embargo, hay grandes diferencias en la presentación clínica de la esteatosis hepática en individuos con SM, aun a pesar de comparar sujetos con similares características con respecto al metabolismo lipídico y glucídico.

Dada la alta frecuencia de SM y de esteatosis hepática en nuestra población (entre el 10-20%)², es muy importante conocer el significado clínico de esta asociación, y muy especialmente con respecto a la evolución hacia diabetes mellitus tipo 2 y al riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Brea et al³ estudian el significado de la presencia de un hígado graso no alcohólico con respecto al riesgo cardiovascular valorado mediante la medición ecográfica del grosor íntima-media carotídeo en un grupo de individuos consecutivos con el diagnóstico ecográfico de esteatosis hepática, en comparación con un grupo control compuesto por voluntarios sin esteatosis pareados por edad y sexo.

De acuerdo con otros estudios, los autores demuestran que la esteatosis hepática se asocia con todos los factores que componen el SM, y que entre el 72,5 y el 80% (según los criterios utilizados en la definición del SM) de los individuos con esteatosis hepática tiene un SM. Más importante, Brea et al³ demuestran de forma convincente que los individuos con esteatosis ecográfica hepática tienen mayor arteriosclerosis subclínica, ya que tienen un grosor de íntima-media mayor que los controles y un 50% de ellos tiene placas carotídeas definidas por engrosamientos $\geq 1,2$ mm de la pared. Además, demuestran que la arteriosclerosis subclínica detectada se asocia de forma inde-

pendiente con la presencia de esteatosis hepática, a pesar de ajustar por los factores de riesgo clásico, lo que indica que los individuos que tienen un hígado graso, especialmente si coexiste un SM, tienen un riesgo cardiovascular especialmente alto.

Los resultados de este estudio sugieren que los individuos afectados requieren un tratamiento intensivo para evitar el desarrollo de arteriosclerosis. Sin embargo, el tratamiento no es sencillo. Como ocurre en el SM, el tratamiento de elección es la pérdida de peso, la reducción de grasa saturada y carbohidratos simples en la dieta, y el aumento de la actividad física¹. Pero conseguir que nuestros pacientes alcancen estos 3 objetivos no siempre es factible. Además, no hay un tratamiento farmacológico aceptado para la esteatosis hepática. Las tiazolidindionas y las estatinas han demostrado, en estudios con pocos casos, que pueden mejorar la esteatosis hepática y el perfil de riesgo cardiovascular de estos pacientes, pero su prescripción puede estar limitada por la elevación concomitante de enzimas hepáticas por la esteatohepatitis⁴. Aunque el uso de estatinas parece razonablemente seguro desde el

punto de vista de su toxicidad hepática y pudieran ensayarse en el tratamiento de estos pacientes, no tenemos resultados de eficacia y seguridad a largo plazo por lo que si se decide su prescripción será necesario un seguimiento mucho más atento.

Fernando Civeira

Bibliografía

1. Medina J, Fernandez-Salazar LI, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care*. 2004;27:2057-66.
2. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:960-7.
3. Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1045-50.
4. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology*. 2005;41:690-95.