Identificado el papel del gen ARF en la aterosclerosis a través de la regulación de la apoptosis del macrófago y del miocito liso vascular

18/05/2010

J Am Coll Cardiol - 18 de mayo de 2010

La identificación de nuevos factores de riesgo cardiovascular, tanto ambientales como genéticos, es un reto fundamental de la investigación biomédica actual. Se ha estimado que el 50% de la susceptibilidad a padecer arteriosclerosis y enfermedad cardiovascular asociada tiene una base genética. Estudios recientes han identificado diversos polimorfismos de base única (SNP: Single Nucleotide Polymorphisms) que se asocian con el riesgo de arteriosclerosis coronaria e infarto de miocardio. Se trata de una asociación muy robusta, altamente reproducible e independiente de factores de riesgo cardiovascular "clásicos", como dislipidemia, hipertensión, diabetes y obesidad. Se ha sugerido que estos SNPs localizados en una región intergénica en el cromosoma 9p21 pueden influir sobre el riesgo de arteriosclerosis regulando la expresión de los genes INK4 y ARF, localizados en una región muy próxima en el mismo cromosoma.

El trabajo, realizado en el CNIC y en el Instituto de Biomedicina de Valencia (CSIC) por el equipo del Dr. Vicente Andrés en colaboración con el grupo del Dr. Manuel Serrano (CNIO), mejora el conocimiento de los mecanismos moleculares por los cuales los SNPs del cromosoma 9p21 se asocian con el riesgo de arteriosclerosis. Mediante la generación y caracterización de ratones modificados genéticamente, se ha demostrado que la ausencia de p19ARF acelera el desarrollo de la arteriosclerosis. Teniendo en cuenta que esta enfermedad es un proceso inflamatorio crónico complejo en el que participan procesos celulares regulados por los genes INK4 y ARF, como son la proliferación celular y la apoptosis, se ha investigado el papel que juega p19ARF en estos procesos, tanto en la placa de ateroma como en cultivos de macrófagos y miocitos lisos vasculares (MLVs), dos tipos celulares que juegan un papel clave en todas las fases de desarrollo de la enfermedad. Se ha demostrado que la ausencia de p19ARF inhibe la apoptosis de estas células en la placa de ateroma y acelera el desarrollo de la enfermedad sin afectar a la proliferación celular en las lesiones y de un modo independiente de los niveles de lípidos circulantes. Además, la apoptosis inducida por diversos estímulos proapoptóticos es menor en macrófagos y MLVs obtenidos de los ratones carentes de p19ARF. Cabe destacar que el efecto proaterogénico asociado a la ausencia de p19ARF se observa exclusivamente en regiones de la aorta altamente susceptibles a desarrollar placa de ateroma y no en zonas poco ateroGénicas, sugiriendo que ARF afecta principalmente a la progresión pero no al inicio de la arteriosclerosis.

Tal como destaca el Dr. Rainer Wessely en su comentario editorial publicado en el mismo número de la revista The Journal of the American College of Cardiology, el trabajo desvela un papel de p19ARF en arteriosclerosis no definido hasta la fecha. Los resultados sugieren que SNPs en el cromosoma 9p21 asociados con expresión reducida de ARF pueden acelerar la arteriosclerosis al disminuir la apoptosis en la placa. Estos hallazgos son relevantes si se tiene en cuenta que aproximadamente un 25% de la población es portadora de dos copias de los alelos de riesgo en el cromosoma 9p21 y que su riesgo de padecer arteriosclerosis es el doble en comparación con individuos no portadores. Además, las variantes polimórficas identificadas se asocian también con riesgo de ictus cerebral, enfermedad arterial periférica, y aneurisma aórtico abdominal e intracraneal. Es previsible que estudios futuros sobre el papel de los genes INK4 y ARF y las proteínas que codifican continúen arrojando luz sobre los mecanismos genético-moleculares que gobiernan el proceso de la arteriosclerosis y que determinan el riesgo individual de padecer esta enfermedad. En concreto, será de gran interés investigar el papel de p15INK4b, p16INK4a y ANRIL, y determinar si la inactivación de dos o más de estas proteínas codificadas por el locus INK4/ARF agrava la arteriosclerosis más que su carencia individual. Estos estudios funcionales, junto con análisis genéticos adicionales en la región cromosómica 9p21, pueden facilitar tanto el desarrollo de nuevas herramientas para el

diagnóstico precoz de individuos con alto riesgo cardiovascular como la identificación de objetivos terapéuticos para combatir la causa principal de mortalidad y discapacidad en nuestras sociedades.

p19(ARF) Deficiency Reduces Macrophage and Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis and Aggravates Atherosclerosis.

González-Navarro H, Naim Abu Nabah Y, Vinué A, Andrés-Manzano MJ, Collado M, Serrano M, Andrés V.

J Am Coll Cardiol. 2010 Mar 11

Ver noticia en pdf

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/identificado-papel-gen-arf-aterosclerosis-traves-regulacion-apoptosis-macrofago-miocito