

BRUNO BUCHHOLZ

La inhibición de un receptor de superficie retrasa la progresión de la aterosclerosis

Haddad Y, Lahoute C, Clément M, Laurans L, Metghalchi S, Zeboudj L, et al. The dendritic cell receptor DNGR-1 promotes the development of atherosclerosis in mice. *Circ Res* 2017;121:234-43. <http://doi.org/cbbw>

Estudios histológicos de lesiones ateroscleróticas avanzadas demuestran la presencia de grandes zonas necróticas y acelulares. La muerte celular en el ateroma puede ocurrir como consecuencia de lesiones líticas de características oncolíticas, con grandes edemas celulares y de las organelas, rotura de la membrana plasmática y la consiguiente liberación de su contenido intracelular, o bien como consecuencia de la apoptosis. La acumulación de células apoptóticas y de restos de tejidos necróticos en el núcleo lipídico es una causa importante del avance de las lesiones ateroscleróticas y esto se asocia con un fuerte incremento en el riesgo de complicaciones trombóticas como consecuencia de la rotura de la placa. Esta acumulación lleva a una activación inmune proinflamatoria que acelera la progresión de la enfermedad arterial.

La muerte celular por apoptosis puede ser beneficiosa o perjudicial, con dependencia del tipo celular involucrado y del estadio evolutivo de la placa. Cuando ocurre en etapas tardías, la liberación de sustancias al medio extracelular expone a los tejidos a enzimas tóxicas, sustancias oxidantes y otras como las proteasas y las caspasas. Una forma endógena de contrarrestar esta progresión de la aterosclerosis es a través de la eliminación de células muertas o en proceso de morir a través de la fagocitosis, reduciendo así el daño del tejido circundante. Esta fagocitosis es mediada principalmente por los macrófagos y las células dendríticas, siendo un proceso especializado y que permite la eliminación de células apoptóticas antes de la pérdida

de la permeabilidad de las membranas. Aunque el rol de la fagocitosis en la limitación de la progresión de la aterosclerosis es bien conocido, la relación molecular de la necrosis y el desarrollo de la enfermedad no se ha estudiado por completo.

En este trabajo, Haddad y colaboradores utilizan un modelo experimental en ratones transgénicos con ausencia del receptor DNGR-1 (*dendritic cell NK lectin group receptor-1*) e hipercolesterolémicos por deficiencia de apolipoproteína e (ApoE^{-/-}). Los ratones ApoE desarrollan de manera espontánea hipercolesterolemia y placas ateromatosas, siendo un modelo muy utilizado para el estudio de la aterosclerosis. Por otro lado, los receptores DNGR-1 se expresan preferentemente en macrófagos y algunos subtipos de células dendríticas y están involucrados en la detección de las células apoptóticas y necróticas del núcleo lipídico. Los autores observaron que, en el contexto de una hipercolesterolemia moderada, la ausencia del receptor DNGR-1 disminuye la respuesta inflamatoria vascular, con menor infiltrado de linfocitos T y macrófagos y una reducción del tamaño de la placa. Estos ratones transgénicos presentan una mayor expresión de la citoquina antiinflamatoria IL-10, siendo este el principal mecanismo de acción. Contrariamente a esto, la inhibición genética de la expresión de IL-10 abolió el efecto protector de la ausencia de DNGR-1.

Es bien conocido que una placa inestable es de alto contenido lipídico, con un gran núcleo de células muertas, una capa fibrosa delgada que la hace susceptible a la rotura con facilidad, y que todo esto tiene un común denominador, que es una actividad inflamatoria muy elevada. La existencia de un receptor (DNGR-1) de superficie celular con fuertes propiedades proinflamatorias vasculares y proaterogénicas lo convierte en un potencial blanco de estudio, ya que su bloqueo podría estabilizar las placas de aterosclerosis y retrasar su evolución.