

### Rol de los neutrófilos en la inflamación vascular y la hiperlipidemia. Nuevos mecanismos

Osaka M, Deushi M, Aoyama J, Funakoshi T, Ishigami A, Yoshida M. High-Fat Diet Enhances Neutrophil Adhesion in LDLR-Null Mice Via Hypercitrullination of Histone H3. *JACC Basic Transl Sci.* 2021;6(6):507-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.04.002>.

El exceso de ingesta de grasa puede llevar a la hiperlipidemia; ambos son factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis. Existe evidencia experimental y clínica que demuestra que la inflamación vascular es el principal mecanismo fisiopatológico causal de la aterosclerosis y está fuertemente interconectada con la dieta rica en grasa (DRG) y la dislipidemia. Un actor central en los procesos inflamatorios agudos es el neutrófilo, en aspectos que hacen a su activación y adhesión al endotelio vascular arterial. Estudios recientes sugieren que en la inflamación vascular inducida por DRG, la activación de los neutrófilos desempeña un papel preponderante en la maquinaria que une la inflamación aguda con la crónica. Sin embargo, los mecanismos íntimos por los cuales se produce la activación de los neutrófilos y su participación en la lesión vascular aterosclerótica no son del todo conocidos.

En este trabajo, Osaka y cols. estudiaron los mecanismos por los cuales los neutrófilos contribuyen a la inflamación vascular inducida por una DRG en un modelo de ratones modificados genéticamente, que no expresan el receptor de lipoproteína de baja densidad (LDLR<sup>-/-</sup>). Luego de cuatro semanas de alimentación con DRG, los ratones LDLR<sup>-/-</sup> mostraron un significativo incremento de la adhesión de neutrófilos en el endotelio de la arteria femoral estudiado por microscopía intravital. A su vez, la DRG induce la citrulinación de la histona H3 de los neutrófilos de los ratones LDLR<sup>-/-</sup> a través de la inducción del ligando de quimiocina 1 (CXCL1) en la sangre. La citrulinación, es decir la conversión de arginina en citrulina, es mediada por la enzima peptidil arginina desaminasa 4 (PAD4) y tiene como resultado la descondensación de la cromatina. Es conocido que la hiper-citrulinación de las histonas se encuentra involucrada en la formación de trampas extracelulares

de neutrófilos (NET), un mecanismo activador de la inflamación en defensas antimicrobianas. Por lo tanto, los autores infieren que la formación de las NET podría contribuir a la inflamación vascular inducida por DRG en estadios que preceden a la aterosclerosis. La administración de penafibrato redujo los niveles de colesterol total y triglicéridos aumentados por la DRG, disminuyó la adhesión de neutrófilos y la citrulinación de la histona H3 a través de la reducción de CXCL1. La inhibición de la citrulinación de histonas revirtió la adhesión de neutrófilos tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*.

El estudio de Osaka y cols. demuestra una vez más la importancia de los neutrófilos en la inflamación vascular inducida por la ingesta elevada en grasa, aun en etapas previas al desarrollo de las placas lipídicas. Los autores reportan de manera convincente que la administración de una droga ya disponible como el pema-fibrato, no solo reduce los niveles lipídicos, sino que también ejerce efectos antiinflamatorios vasculares al reducir la inducción lipídica de CXCL1 y la consecuente citrulinación de histonas neutrofilicas a través de PAD4. Los autores consideran que esta vía es un nuevo mecanismo que podría facilitar la transición de la inflamación aguda a la inflamación crónica en la enfermedad arterial aterosclerótica, con la limitante de que el modelo experimental solo se extendió hasta la semana 4 de estudio; esto es insuficiente para desarrollar placas lipídicas.

El uso de anticuerpos monoclonales anti-CXCL1 o de antagonistas de su receptor CXCR2 demostraron ser eficaces para reducir la respuesta inflamatoria en enfermedades crónicas, como la artritis reumatoidea. Esto resalta la importancia del hallazgo del trabajo de Osaka y cols. en la identificación de la especificidad de CXCL1 en la activación de los neutrófilos y su adhesión endotelial en respuesta a la ingesta elevada en grasa, como un mecanismo temprano que podría conducir a la formación de placas ateroscleróticas. Por lo tanto, la vía de la citrulinación de la histona como mecanismo de adhesión de neutrófilos podría abrir nuevas oportunidades de investigación terapéutica para prevenir o retrasar el desarrollo de la aterosclerosis.