

El óxido nítrico regula la protección mitocondrial frente al estrés oxidativo a través del coactivador transcripcional PGC-1 α

Nitric oxide regulates mitochondrial oxidative stress protection via the transcriptional coactivator PGC-1 α

Borniquel S, Valle I, Cadenas S, Lamas S y Monsalve M

FASEB J. 2006;20:1889-91.

El óxido nítrico (NO) presenta tanto actividades prooxidantes como antioxidantes en el endotelio; sin embargo, los mecanismos moleculares implicados todavía son una fuente de controversia. El PGC-1 α , coactivador 1- α del receptor activado por proliferadores peroxisómicos (PPAR) γ , induce la expresión de varios miembros del sistema mitocondrial de detoxificación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Aquí mostramos que el NO regula este sistema mediante la modulación de la expresión del PGC-1 α . El tratamiento de células endoteliales con donadores de NO durante períodos cortos (< 12 h) disminuye la expresión de PGC-1 α , mientras que el tratamiento durante períodos prolongados (> 24 h) la aumenta. El tratamiento con el inhibidor de la NO sintasa (NOS) L-NAME tiene el efecto opuesto. La reducción en la expresión de PGC-1 α causada por el NO está mediada por la proteína cinasa G (PKG). El inhibidor de la guanilato ciclasa soluble (sGC), ODC y el inhibidor de la PKG, KT5823, bloquean este efecto, que es mimetizado por el análogo de cGMP 8-BrcGMP. Los cambios en la expresión de PGC-1 α van acompañados paralelamente en todos los casos por variaciones correspondientes en el sistema de detoxificación de ROS mitocondrial. Las células que sobreexpresan transitoriamente PGC-1 α a partir del promotor del citomegalovirus (CMV) responden poco a los donadores de NO. El análisis de los tejidos procedentes de ratones eNOS $^{-/-}$ muestran valores reducidos de PGC-1 α y del sistema mitocondrial de detoxificación de ROS. Estos datos sugieren que el NO puede regular el sistema mitocondrial de detoxificación de ROS tanto positiva como negativamente a través del PGC-1 α .

COMENTARIO

La disfunción endotelial causada por factores de riesgo aterosclerótico como la hipercolesterolemia, la hiperhomocisteinemia y la hiperglucemia se asocia, al menos en parte, a la inducción de estrés oxidativo y a la consecuente reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO). El NO es una molécula con potentes propiedades antiateroscleróticas; sin embargo, presenta un comportamiento dual, ya que muestra tanto acciones antioxidantes como prooxidantes. Los mecanismos celulares de defensa frente al daño por estrés oxidativo están bajo un estricto control. Previamente,

te, los autores de este estudio identificaron al coactivador PGC-1 α como el principal regulador transcripcional del sistema de detoxificación mitocondrial de especies reactivas de oxígeno (ROS)¹.

En este trabajo, Borniquel et al observan que el NO ejerce una regulación, dual sobre el sistema de detoxificación mitocondrial de ROS en células endoteliales mediante la modulación de la expresión de PGC-1 α . Los autores no sólo demuestran la implicación directa de PGC-1 α en la regulación por el NO de este sistema de detoxificación, sino que determinan la implicación de la vía de la PKG en estos efectos y muestran la relevancia fisiológica de estos resultados, ya que animales deficientes en eNOS presentan una menor expresión tanto de PGC-1 α como de sus genes diana.

Borniquel et al proponen que el efecto fundamental o primario del NO es la supresión de la expresión de PGC-1 α y que la fase de inducción tardía sería un efecto secundario. De esta manera, a través de la regulación de PGC-1 α , el NO ejerce funciones tanto prooxidantes como antioxidantes. Estos resultados indican también que los efectos prooxidantes del NO pueden estar desencadenados por la modulación de la expresión génica y no se deben únicamente a la reactividad química del NO.

Este comportamiento dual, por el cual el NO disminuye la expresión de PGC-1 α tras períodos cortos, mientras que lo aumenta tras tratamientos prolongados podría estar relacionado con el fenómeno de preconditionamiento². En este fenómeno la exposición a concentraciones bajas de ROS induciría una respuesta protectora de la célula frente a condiciones de estrés oxidativo. Según esta hipótesis, esta respuesta protectora estaría mediada por la regulación de la expresión de PGC-1 α . Naturalmente, esta teoría deberá demostrarse en futuros estudios, pero sugiere un posible mecanismo molecular para un fenómeno, el preconditionamiento isquémico, que se aplica clínicamente para minimizar el daño por isquemia/reperusión.

La alteración de la regulación de las vías controladas por PGC-1 α se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades como la diabetes y la insuficiencia cardíaca³. Estos hallazgos, junto al hecho de que PGC-1 α regula diversas vías implicadas en el control del metabolismo energético celular mediante su interacción con múltiples factores de transcripción, sugieren que la regulación de este coactivador por el NO podría tener profundas repercusiones en la homeostasis celular. Por tanto, el PGC-1 α y/o sus genes diana podrían erigirse como nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de diferentes enfermedades.

C. Rodríguez Sinovas

Bibliografía

1. Valle I, Alvarez-Barrientos A, Arza E, Lamas S, Monsalve M. PGC-1 α regulates the mitochondrial antioxidant defense system in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2005;66:562-73.
2. Pasupathy S, Homer-Vanniasinkam S. Ischaemic preconditioning protects against ischaemia/reperfusion injury: emerging concepts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;29:106-15.
3. Finck BN, Kelly DP. PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease. *J Clin Invest.* 2006;116:615-22.

Efectos de una dieta mediterránea en los factores de riesgo cardiovascular. Un estudio aleatorizado

Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial

Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E, Aros F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Saez G y Ros E; Investigadores Estudio PREDIMED

Ann Intern Med. 2006;145:1-11.

Antecedentes. La dieta mediterránea ha demostrado efectos beneficiosos en los factores de riesgo cardiovasculares. **Objetivo.** Comparar los efectos a corto plazo de 2 dietas mediterráneas frente a los de una dieta baja en grasa sobre los marcadores intermedios de riesgo cardiovascular. **Diseño.** Subestudio de un ensayo multicéntrico, aleatorizado y de prevención primaria de enfermedad cardiovascular (Estudio de Prevención con Dieta Mediterránea [PREDIMED]).

Marco. Centros de atención primaria afiliados con 10 hospitales clínicos.

Participantes. Setecientas setenta y dos personas asintomáticas con edades comprendidas entre los 55 y los 80 años, con riesgo cardiovascular alto, a las que se seleccionó de octubre de 2003 a marzo de 2004.

Intervenciones. Se asignó a los participantes a una dieta baja en grasa ($n = 257$) o a una de las 2 dietas mediterráneas. Las personas a las que se les asignó a una dieta mediterránea recibieron educación nutricional y/o bien aceite de oliva virgen gratis, 1 l por semana ($n = 257$), o frutos secos gratis, 30 g/día ($n = 258$). Los autores evaluaron los resultados al cabo de 3 meses.

Medidas. Peso corporal, presión sanguínea, perfil lipídico, valores de glucosa y moléculas inflamatorias.

Resultados. La tasa de cumplimiento fue del 99,6%. En comparación con la dieta baja en grasas, las dos dietas mediterráneas produjeron cambios beneficiosos en la evolución de la mayoría de los parámetros. En comparación con la dieta baja en grasas, los cambios medios en el grupo bajo dieta mediterránea con aceite de oliva y el grupo bajo dieta mediterránea con frutos secos fueron $-0,39$ mmol/l (intervalo de confianza [IC] del 95%, $-0,70$ a $-0,07$ mmol/l) y $-0,30$ mmol/l (IC del 95%, $-0,58$ a $-0,01$ mmol/l), respectivamente, para los valores de glucosa plasmática; $-5,9$ mmHg (IC del 95%, $-8,7$ - $3,1$ mmHg) y $7,1$ mmHg (IC del 95%, $-10,0$ - $4,1$ mmHg), respectivamente, para la presión sanguínea sistólica; y $-0,38$ (IC del 95%, $-0,55$ a $-0,22$) y $-0,26$ (IC del 95%, $-0,42$ a $-0,10$), respectivamente, para la razón colesterol-colesterol-lipoproteína de alta densidad. La dieta mediterránea con aceite de oliva redujo los valores de proteína C reactiva en $0,54$ mg/l (IC del 95%, $1,04$ - $0,03$ mg/l) comparado con la dieta baja en grasas.

Limitaciones. Este estudio a corto plazo no se centra en la evaluación clínica. La educación nutricional sobre la dieta baja en grasa fue menos intensa que la formación sobre las dietas mediterráneas.

Conclusión. En comparación con una dieta baja en grasa, las dietas mediterráneas suplementadas con aceite de oliva o frutos secos tienen efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo cardiovasculares.

COMENTARIO

La menor incidencia de enfermedades cardiovasculares en los países del área mediterránea se ha atribuido a los hábitos alimenticios de dichas poblaciones.

En esta publicación de Estruch et al se evalúan los resultados obtenidos en los primeros pacientes incluidos en el estudio PREDIMED tras una intervención dietética de 3 meses. En este estudio se observa que los individuos que siguieron una dieta mediterránea enriquecida en aceite de oliva o en frutos secos mostraban una menor presión arterial, una mejora del perfil lipídico, una reducción en la resistencia a la insulina y menores concentraciones en moléculas inflamatorias que aquellos que siguieron una dieta baja en grasa.

Destaca el efecto antihipertensivo de las 2 dietas mediterráneas observado en pacientes hipertensos que estaban ya en tratamiento. Estos datos apoyan los resultados de estudios como el OmniHeart Study en el que dietas con alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados mostraban un efecto antihipertensivo¹. Asimismo, la ingesta de ácido alfa-linolénico (en alta concentración en frutos secos como las nueces) se ha relacionado de forma inversa a la presión arterial². El efecto antihipertensivo también podría estar relacionado con el cambio en el patrón de ingesta general que se produce en las 2 dietas mediterráneas.

La dieta mediterránea reduce la resistencia a la insulina en pacientes con síndrome metabólico³. Un efecto análogo se observa en el estudio PREDIMED, fenómeno que podría estar relacionado, al menos en parte, con la reducción en el consumo de carne y lácteos, y el aumento del consumo de fibra en las 2 dietas mediterráneas.

Respecto a la mejora en el perfil lipídico observado en los individuos en dieta mediterránea, los datos están en concordancia con el efecto hipocolesterolemizante descrito para dietas enriquecidas en frutos secos⁴. Sin embargo, es sorprendente que la sustitución del aceite de oliva refinado por aceite virgen tenga este efecto beneficioso y sugiere estudios más en profundidad para determinar qué componente del aceite de oliva virgen estaría ejerciendo este efecto.

Finalmente, se observa que los individuos que han seguido las 2 dietas mediterráneas muestran una reducción de los parámetros inflamatorios, un fenómeno que en estudios previos va acompañado por una mejora de la función endotelial^{3,4}.

La mayor limitación de este estudio es que la educación nutricional fue más intensa en las 2 dietas mediterráneas que en la dieta baja en grasa, lo que se podría relacionar con la menor reducción en la ingesta de grasa en esta última.

En resumen, los primeros resultados del estudio PREDIMED indican que los efectos saludables de la dieta mediterránea se deben a una mejora de los factores de riesgo cardiovascular. Estos datos alientan la continuación de este estudio que sugiere que la dieta mediterránea puede ser una herramienta útil en el tratamiento de individuos con alto riesgo cardiovascular.

C. Rodríguez Sinovas

Bibliografía

1. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER 3rd, et al. OmniHeart Collaborative Research Group. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA*. 2005;294:2455-64.
2. Djousse L, Arnett DK, Pankow JS, Hopkins PN, Province MA, Ellison RC. Dietary linolenic acid is associated with a lower prevalence of hypertension in the NHLBI Family Heart Study. *Hypertension*. 2005;45:368-73.
3. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292:1440-6.
4. Ros E, Nunez I, Perez-Heras A, Serra M, Gilibert R, Casals E, et al. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation*. 2004;109:1609-14.

Fn14 aumenta en células musculares lisas de la pared vascular estimuladas por citocinas y se expresa en placas ateroscleróticas carotídeas humanas. Modulación por atorvastatina

Fn14 upregulated in cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells and is expressed in human carotid atherosclerotic plaques: modulations by atorvastatin

Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, Martínez E, Sánchez S, Hernández G, Ortega L, Egido J y Blanco-Colio LM

Stroke. 2006;37:2044-53.

Antecedentes y objetivo. La interacción entre distintos miembros de la superfamilia del factor de necrosis tumoral y sus receptores provoca diversas acciones biológicas que están implicadas en la patogenia de la aterosclerosis. Hemos analizado la expresión de Fn14 y su ligando TWEAK en placas ateroscleróticas carotídeas y su potencial modulación por atorvastatina in vivo. Asimismo, hemos estudiado si citocinas proinflamatorias regulan la expresión de Fn14 en células musculares lisas de aorta humana (hASMCs) en cultivo, así como la regulación potencial por el tratamiento con atorvastatina.

Métodos. La expresión de Fn14 y TWEAK se analizó en placas ateroscleróticas carotídeas humanas. Además, la expresión de Fn14 se estudió en hASMCs en cultivo.

Resultados. Tanto Fn14 como TWEAK se expresan en macrófagos y células musculares lisas de placas ateroscleróticas carotídeas. Citocinas proinflamatorias (interleucina-1 β e interferón- γ) incrementan la expresión de Fn14 en hASMCs. Este efecto era prevenido por el tratamiento con atorvastatina y revertido por mevalonato y geranilgeranil pirofosfato. La expresión de Fn14 también disminuye en presencia del inhibidor de la geranilgeranil transferasa, la toxina B (inhibidor de Rac y Rho), la exoenzima C3 (inhibidor de Rho) y el Y-27632 (inhibidor de la Rho cinasa), lo que implica la vía de Rho/Rho cinasa en la regulación de la expresión de Fn14. Finalmente, el tratamiento con atorvastatina redujo la expresión de Fn14 in vivo.

Conclusiones. TWEAK y Fn14 se expresan en placas ateroscleróticas y pueden ser nuevos mediadores de aterosclerosis. La atorvastatina disminuye la expresión de Fn14 in vitro e in vivo, lo que proporciona nueva información acerca de las propiedades beneficiosas de las estatinas.

COMENTARIO

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio en el que diferentes mediadores desempeñarían un papel clave. Este sería el caso de los miembros de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF), en la que se incluyen TWEAK y su receptor, Fn14.

Muñoz-García et al observan que la expresión de Fn14 es alta en macrófagos y en células musculares lisas de placas carotídeas humanas, mientras es prácticamente indetectable en arterias mamarias sanas. Fn14 colocaliza con TWEAK en distintas áreas de la placa y en las mismas células, lo que indicaría que el sistema Fn14/TWEAK puede estar activo en la lesión y sugiere la implicación de Fn14 en el desarrollo de la placa aterosclerótica. En realidad, el papel del sistema Fn14/TWEAK en el proceso aterosclerótico lo han sugerido diferentes autores. Así, Fn14 a través de su interacción con TWEAK induce la secreción de quimiocinas proinflamatorias y la migración de SMC mediante la activación de NF- κ B.¹ Por otro lado, la activación de Fn14 por TWEAK estimula la neovascularización y los factores proangiogénicos como VEGF-A y FGF-2 inducen la expresión de Fn14 en células endoteliales². Ya anteriormente se había descrito la expresión de Fn14 en placas ateroscleróticas y se había sugerido su papel en la destabilización de las placas, ya que Fn14 induce la expresión de metaloproteinasas en macrófagos en cultivo³. Sin embargo, la modulación farmacológica de Fn14 no se había explorado previamente. Los autores de este estudio observan que la atorvastatina previene la inducción de Fn14 causada por citocinas proinflamatorias en células musculares en cultivo mediante la vía de Rho/ROCK, así como inhibe la respuesta proinflamatoria inducida por su ligando, TWEAK. Asimismo, la atorvastatina reduce la expresión de Fn14 in vivo en placas carotídeas humanas, lo

que indicaría una reducción en el estado inflamatorio de la pared vascular. Los mismos autores habían descrito previamente que la atorvastatina reduce la activación de NF- κ B y, en consecuencia, la expresión de MCP-1 en placas ateroscleróticas humanas⁴. Puesto que Fn14 regula la expresión de NF- κ B, cabe la posibilidad de que el efecto en MCP-1 esté relacionado con la reducción de la expresión de Fn14 en la placa, aunque es una hipótesis que debe demostrarse.

Aunque los resultados *in vitro* sugieren que la reducción de Fn14 *in vivo* estaría relacionada con la inhibición de Rho, este estudio no permite determinar si el efecto de la atorvastatina es independiente de la reducción en los valores de colesterol, ya que el tratamiento con esta estatina mejora el perfil lipídico de los pacientes.

Los resultados de este trabajo sugieren un nuevo mecanismo que contribuiría a los efectos beneficiosos de las estatinas en el ámbito vascular. Asimismo, estos datos apoyarían la hipótesis de la implicación de Fn14 en el desarrollo del proceso aterosclerótico, aunque estudios placebo-control que incluyan un mayor número de pacientes permitirían obtener conclusiones más rigurosas. En este sentido,

la generación de animales modificados genéticamente proporcionaría evidencias experimentales acerca del papel de este factor en el desarrollo de aterosclerosis.

C. Rodríguez Sinovas

Bibliografía

1. Han S, Yoon K, Lee K, Kim K, Jang H, Lee NK, et al. TNF-related weak inducer of apoptosis receptor, a TNF receptor superfamily member, activates NF-kappa B through TNF receptor-associated factors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;305:789-96.
2. Donohue PJ, Richards CM, Brown SA, Hanscom HN, Buschman J, Thangada S, et al. TWEAK is an endothelial cell growth and chemotactic factor that also potentiates FGF-2 and VEGF-A mitogenic activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:594-600.
3. Kim SH, Lee WH, Kwon BS, Oh GT, Choi YH, Park JE. Tumor necrosis factor receptor superfamily 12 may destabilize atherosclerotic plaques by inducing matrix metalloproteinases. *Jpn Circ J.* 2001;65:136-8.
4. Martin-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Gomez-Hernandez A, Munoz-Garcia B, Vega M, Serrano J, et al. Intensive treatment with atorvastatin reduces inflammation in mononuclear cells and human atherosclerotic lesions in one month. *Stroke.* 2005;36:1796-800.