Clin Investig Arterioscler. 2017;29(2):67–68

Sociedad Española de Arteriosclerosis

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio

EDITORIAL

Inhibidores de HSP90 como futura estrategia terapéutica en la aterosclerosis asociada a diabetes

HSP90 inhibitors as a future therapeutic strategy in diabetes-driven atherosclerosis

Manuel Vázquez-Carrera

Departamento de Farmacología, Toxicología y Química Terapéutica, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universidad de Barcelona, Instituto de Biomedicina de la Universidad de Barcelona (IBUB), Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM)-Instituto de Salud Carlos III, Instituto de Investigación-Hospital Sant Joan de Déu.

La presencia de diabetes aumenta severamente el riesgo de aterosclerosis y de enfermedades cardiovasculares asociadas, convirtiendo a la enfermedad cardiovascular en la principal causa de morbilidad y mortalidad en los individuos diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2). Actualmente, la aterosclerosis es considerada una enfermedad inflamatoria crónica que supone la activación de respuestas inmunológicas innatas y adaptativas. Además, este proceso inflamatorio favorece la presencia de estrés oxidativo, que a su vez exacerba el proceso inflamatorio, generando un círculo vicioso que favorece el desarrollo de la aterosclerosis. Por lo tanto, intentar atenuar tanto la inflamación como el estrés oxidativo puede ser una estrategia terapéutica muy eficaz para prevenir o tratar las enfermedades cardiovasculares. En este contexto, una de las dianas terapéuticas para tratar la aterosclerosis que se están estudiando actualmente es HSP90 (*Heat shock protein 90*). Las funciones de esta proteína van más allá de su participación en la respuesta a un shock por calor, puesto que debido a su función de chaperona, participa en numerosos procesos celulares. Así, por ejemplo, HSP90 estimula el proceso inflamatorio gracias a su capacidad para activar el factor de transcripción NF-κB (*Nuclear factor κB*). Una vez activado, NF-κB induce la transcripción de genes inflamatorios y pro-oxidantes. Además, NF-κB también puede afectar al estrés oxidativo gracias a su capacidad para inhibir Nrf2 (*Nuclear factor erythroid-derived 2-like*). Este factor de transcripción es uno de los mecanismos más importantes de los que dispone la célula contra el estrés oxidativo gracias a que regula la expresión de genes que codifican tanto para proteínas implicadas en la detoxificación y la eliminación de agentes oxidantes, como para otras encargadas de mantener la capacidad antioxidante de la célula[1].

Lázaro y col han evaluado si la inhibición de HSP90 era capaz de atenuar la aterosclerosis asociada a diabetes y si este tratamiento aumentaba la capacidad antioxidante en las lesiones ateroscleróticas a través de la activación de Nrf2. Para ello los autores han utilizado un modelo animal de aterosclerosis, ratones deficientes en apoE, a los que se administró estreptozotocina (una toxina que destruye las células beta del páncreas) para inducir DM1. De esta forma se obtiene un modelo animal que presenta una combinación de hiperlipemia e hiperglucemia. A pesar de que el tratamiento de estos animales con el inhibidor de HSP90 no modificó ni la glucemia ni el perfil lipídico, se observó una considerable reducción del tamaño de las lesiones ateroscleróticas. La inhibición de HSP90 también causó un aumento de la activación de Nrf2 en las lesiones ateroscleróticas que los autores presentan mediante una innovadora técnica desarrollada en su laboratorio para detectar *in situ* la activación de factores de transcripción. Este aumento de la actividad de Nrf2 en el tejido aórtico se observó principalmente en macrófagos y células musculares lisas e iba acompañado de un aumento en la expresión

http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2017.02.001
0214-9168/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis.

de genes antioxidantes regulados transcripcionalmente por Nrf2. Además, los resultados de este estudio también indican que HSP90 podría inducir la autofagia, un proceso de degradación y reciclaje de los componentes celulares, cuya reducción parece estar implicada en diversas patologías, incluyendo las enfermedades cardiovasculares[2].

Los resultados de este estudio preclínico son muy alentadores y refuerzan la posibilidad de que los inhibidores de HSP90 puedan llegar a convertirse en una opción terapéutica para el tratamiento de la aterosclerosis asociada a la diabetes gracias a su efecto antiinflamatorio y antioxidante. Los efectos beneficiosos derivados de la inhibición de HSP90 también podrían deberse a un aumento de la autofagia, aunque como los propios autores mencionan, esta posibilidad necesita ser confirmada en nuevos estudios. El principal descubrimiento de este estudio es la confirmación de que la inhibición de HSP90 aumenta la activación de Nrf2, lo que supone un reforzamiento de la capacidad antioxidante de la célula. Este aspecto puede ser muy beneficioso para prevenir o tratar la aterosclerosis, pero es difícil establecer qué proporción del efecto antiaterosclerótico se debe a la activación de Nrf2 y qué parte es consecuencia del efecto antiinflamatorio. Considerando la estrecha relación entre inflamación y estrés oxidativo es probable que la inhibición de ambos procesos cause un efecto sinérgico.

Inhibir HSP90 no sólo puede llegar a ser útil para prevenir o tratar la aterosclerosis, puesto que se ha demostrado que también puede ser eficaz para el tratamiento de otras patologías como la enfermedad de Alzheimer[3]. Sin embargo, un problema derivado de esta estrategia farmacológica es que HSP90 es un regulador crítico en muchos procesos celulares, por lo que, *a priori*, resulta difícil que inhibir esta proteína no acabe produciendo efectos adversos[3]. Por este motivo, actualmente se están desarrollando nuevos compuestos inhibidores de HSP90 específicos de ciertas isoformas de esta proteína o bien fármacos que bloquean específicamente algunos de los muchos complejos que HSP90 forma con otras co-chaperonas.

En conclusión, este trabajo supone un importante avance en el estudio del papel que pueden desempeñar los inhibidores de la HSP90 en el tratamiento de la aterosclerosis asociada a diabetes y demuestra que reducir el proceso inflamatorio y reforzar la capacidad antioxidante es una estrategia eficaz para atenuar la aterosclerosis en modelos animales.

Bibliografía

1. Jakobs P, Serbulea V, Leitinger N, Eckers A, Haendeler J. Nuclear Factor (Erythroid-Derived 2)-Like 2 and thioredoxin-1 in atherosclerosis and ischemia/reperfusion injury in the heart. Antioxid Redox Signal. 2017, en prensa.
2. Gatica D, Chiong M, Lavandero S, Klionsky DJ. Molecular Mechanisms of Autophagy in the Cardiovascular System. Circ Res. 2015;116:456–67.
3. Blair LJ, Sabbagh JJ, Dickey CA. Targeting Hsp90 and its co-chaperones to treat Alzheimer's disease. Expert Opin Ther Targets. 2014;18:1219–32.