

IκB cinasa (IKK) y se convierte en sustrato para la degradación proteosomal, liberando NF-κB, que podrá translocar al núcleo donde se unirá a secuencias específicas en los promotores de sus genes diana. La activación de PPARδ en cardiomocitos neonatales mediante el agonista GW0742 o por sobreexpresión con adenovirus regula de forma negativa la producción de TNF-α inducida por LPS⁵. En concreto, el LPS provoca la degradación del inhibidor de NF-κB, IκB, hecho que es revertido con GW0742⁵. No obstante, otro estudio parecido había demostrado que L165041, otro ligando de PPARδ, no modificaba los valores de IκB en células H9c2 tratadas con LPS⁵. Por otro lado, los PPAR activan el consumo de ácidos grasos en músculo esquelético y corazón, y como consecuencia limitan la síntesis y la acumulación de triglicéridos y metabolitos derivados, como por ejemplo el diacilglicerol y las ceramidas⁶. Dado que la proteína cinasa C –que se encuentra activada en pacientes con valores plasmáticos elevados de ácidos grasos y que puede activarse mediante diacilglicerol– es capaz por sí misma de activar NF-κB a través de la fosforilación de IKK⁷, el incremento de la actividad PPAR podría resultar en una activación menor de NF-κB. En consecuencia, también podría resultar interesante investigar los valores de IκB o de IKK en cardiomocitos neonatales inducidos con PE o TNF-α y con la actividad PPARα o PPARδ inducida.

*En conjunto, estos datos revelan una relación muy próxima entre las vías de señalización inflamatoria e hipertrófica en el cardiomocito, y demuestran que tanto PPARα como PPARδ son capaces de mitigar la hipertrófia del cardiomocito *in vitro* mediante la inhibición de la activación de NF-κB. No obstante, debe tenerse en cuenta que este estudio se ha centrado exclusivamente en un modelo experimental, el de los cardiomocitos neonatales de rata, que, aunque ampliamente utilizado y aceptado para el estudio de la hipertrófia cardíaca, tiene ciertas limitaciones. Así, es ampliamente conocido que algunos de los factores de transcripción implicados en el metabolismo y la inflamación, como por ejemplo los PPAR, se expresan en menor cantidad en células humanas que en roedores, donde, además, estos PPAR regulan la expresión génica de manera diferente⁸. Por otro lado, se ha descrito que el incremento de PPARδ en queratinocitos mediante agonistas comporta una estimulación de la actividad NF-κB en respuesta a TNF-α, al contrario que en cardiomocitos⁹. Esto indica que también podrían haber mecanismos diferentes según el tejido, lo cual dificulta la potencial aplicación *in vivo* de estos agonistas.*

Xavier Palomer

Bibliografía

1. Planavila A, Rodríguez-Calvo R, Jove M, Michalik L, Wahli W, Laguna JC, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta activation inhibits hypertrophy in neonatal rat cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*. 2005;65:832-41.
2. Planavila A, Laguna JC, Vázquez-Carrera M. Nuclear factor-kappaB activation leads to down-regulation of fatty acid oxidation during cardiac hypertrophy. *J Biol Chem*. 2005;280:17464-71.
3. Vermeulen L, De Wilde G, Van Damme P, Vanden Berghe W, Haegeaman G. Transcriptional activation of the NF-kappaB p65 subunit by mitogen- and stress-activated protein kinase-1 (MSK1). *EMBO J*. 2003;22:1313-24.
4. Kino T, Rice KC, Chrousos GP. The PPARdelta agonist GW501516 suppresses interleukin-6-mediated hepatocyte acute phase reaction via STAT3 inhibition. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:425-33.
5. Ding G, Cheng L, Qin Q, Frontin S, Yang Q. PPARdelta modulates lipopolysaccharide-induced TNFalpha inflammation signaling in cultured cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;40:821-8.
6. Luquet S, Gaudel C, Holst D, Lopez-Soriano J, Jehl-Pietri C, Fredenrich A, et al. Roles of PPAR delta in lipid absorption and metabolism: a new target for the treatment of type 2 diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1740:313-7.
7. Jové M. Identificació de nous factors implicats en el desenvolupament de la resistència a la insulina. Thesis/Dissertation. 2005. p. 1-176.
8. Lawrence JW, Li Y, Chen S, DeLuca JG, Berger JP, Umbenhauer DR, et al. Differential gene regulation in human versus rodent hepatocytes by peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha. PPAR alpha fails to induce peroxisome proliferation-associated genes in human cells independently of the level of receptor expression. *J Biol Chem*. 2001;276:31521-7.
9. Di Poi N, Tan NS, Michalik L, Wahli W, Desvergne B. Antiapoptotic role of PPARbeta in keratinocytes via transcriptional control of the Akt1 signaling pathway. *Mol Cell*. 2002;10:721-33.

La administración prolongada de resveratrol reduce las alteraciones metabólicas y disminuye la presión sanguínea en ratas Zucker obesas

Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats

Rivera L, Morón R, Zarzuelo A, Galisteo M

Biochem Pharmacol. 2009;77:1053-63.

El resveratrol es un derivado polifenólico natural del estilbeno que se puede encontrar en distintos componentes de la dieta humana y que presenta un amplio e importante espectro de efectos en sistemas biológicos, incluidas acciones anticancerosas, antiinflamatorias, antioxidantes, cardioprotectivas y antienvejecimiento, así como propiedades beneficiosas contra enfermedades metabólicas. Este estudio analiza los efectos de la administración prolongada de resveratrol en distintas alteraciones funcionales derivadas del síndrome metabólico en ratas Zucker obesas, y los posibles mecanismos implicados. Los valores plasmáticos elevados de triglicéridos, colesterol total, ácidos grasos libres, insulina y leptina presentes en ratas Zucker obesas se redujeron en ratas que recibieron resveratrol. Además, el elevado contenido lipídico hepático era significativamente menor en ratas obesas tratadas con resveratrol, un efecto que se relacionó con un incremento de la fosforilación de la proteína cinasa activada por 5'-AMP (AMPK) y de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) en el hígado de estos animales.

les. El tratamiento con resveratrol también mejoró el estado inflamatorio característico de este modelo, ya que incrementó la concentración de adiponectina y redujo la producción del factor de necrosis tumoral alfa en tejido adiposo visceral (VAT). Además, la ingestión crónica de resveratrol incrementó la expresión de óxido nítrico sintasa endotelial (*eNOS*) en VAT de ratas Zucker obesas. Estos efectos eran paralelos a la activación de AMPK y la inhibición de la fosforilación de ACC en este tejido. El incremento de la presión arterial sistólica y la disminución de la expresión aórtica de *eNOS* típicos de las ratas Zucker obesas también mejoraron significativamente al tratar con resveratrol. En conclusión, el resveratrol corrigió la dislipemia, la hiperinsulinemia, la hiperleptinemia y la hipertensión en ratas Zucker obesas, y provocó efectos antiinflamatorios en VAT, que parecían ser mediados por la activación de AMPK.

COMENTARIO

*El resveratrol (3,5,4'-trihidroxiestilbeno) es un derivado polifenólico producido por diversas especies vegetales, y que se encuentra en valores especialmente elevados en las nueces, las moras, los cacaheutes y en la piel de las uvas. El resveratrol presenta propiedades anticancerígenas, así como efectos beneficiosos en la arteriosclerosis, la artritis o las enfermedades cardiovasculares. En este estudio se han investigado los efectos del resveratrol en distintas alteraciones funcionales que surgen como consecuencia del síndrome metabólico en el modelo de ratas obesas Zucker. Estas ratas homocigotas f/fa presentan un receptor de leptina no funcional, hecho que les provoca hiperfagia, que acaba derivando en el desarrollo de obesidad, hiperlipidemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina y, finalmente, diabetes mellitus. La administración a largo término de resveratrol a estas ratas redujo las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, colesterol total, ácidos grasos libres, glucosa, insulina y leptina, así como el contenido hepático de lípidos. Este último efecto se correlacionaba con un incremento en hígado de la fosforilación y actividad de la enzima 5'-AMP cinasa (AMPK), cuya actividad inhibía a su vez la acetil CoA-carboxilasa (ACC). El resveratrol es absorbido en intestino, desde donde se dirige al hígado vía vena porta, y por esta razón es lógico que los efectos de este compuesto se observen primariamente en este tejido. La reducción de los triglicéridos demostrada en este modelo contrasta con la ausencia de cambios observada en otro modelo de obesidad *in vivo*, inducida con dietas ricas en grasas y tratado con resveratrol¹. La estimulación de AMPK reprime muchos procesos anabólicos, como la síntesis de colesterol y ácidos grasos, y activa procesos catabólicos, como son la captación y la oxidación de ácidos grasos, debido a la fosforilación de la ACC, y la captación de glucosa como consecuencia de un aumento en la translocación del transportador de glucosa GLUT4 hacia la membrana plasmática. En corazón de ratas obesas Zucker no diabéticas, se acumulan triglicéridos potencialmente nocivos². En consecuencia, en caso de producirse la activación de AMPK por parte del resveratrol también*

en corazón, éste podría tener efectos beneficiosos en la funcionalidad cardíaca. De hecho, ya se ha descrito que el resveratrol es capaz de inhibir la hipertrofia cardíaca en cardiomioцитos neonatales de rata tratados con fenilefrina, a través de la activación de la cinasa AMPK³.

La secreción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) se induce en tejido adiposo de ratas Zucker obesas y también se encuentran valores plasmáticos elevados de TNF-α en individuos obesos o en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El hecho que el TNF-α pueda suprimir la vía de señalización de AMPK por inducción transcripcional de la proteína fosfatasa 2c podría explicar el desarrollo de la resistencia a la insulina. En las ratas Zucker tratadas con resveratrol de este estudio, se observó una mejora en el perfil inflamatorio, ya que disminuyó la secreción de TNF-α en tejido adiposo mientras que aumentaba la producción de adiponectina. Dado que la adiponectina y el TNF-α parecen inhibir mutuamente su producción en tejido adiposo, es probable que el aumento en la secreción de adiponectina sea consecuencia de una disminución de TNF-α. Esto es importante porque la adiponectina contribuye a contrarrestar los efectos proinflamatorios del TNF-α en células vasculares y puede, por lo tanto, reducir la progresión de la arteriosclerosis. Además, la adiponectina favorece el catabolismo lipídico por medio de la estimulación de la expresión de enzimas implicadas en el transporte y el metabolismo de ácidos grasos en músculo esquelético e hígado, como son por ejemplo la ACC y la AMPK.

El efecto antiinflamatorio del resveratrol, que provoca la reducción de la expresión y la secreción de TNF-α, probablemente se debe a que éste actúa como inhibidor de la actividad de la IκB cinasa (IKK). En forma inactiva, el factor nuclear kappa B (NF-κB) se une al inhibidor IκB en cito-plasma, pero la fosforilación de IκB por parte de IKK provoca la ubiquitinización de IκB y la posterior translocación de NF-κB al núcleo. En consecuencia, la inhibición de la actividad IKK evitará la actividad transcripcional de NF-κB, que controla la expresión de genes implicados en adhesión celular, inflamación (TNF-α), angiogénesis y apoptosis. No obstante, el resveratrol podría tener otros mecanismos de acción. Se ha descrito que el resveratrol es también un agonista de la actividad deacetilasa de las sirtuinas, y se sabe que la sirtuina SIRT1 puede reducir la actividad transcripcional de NF-κB por medio de la deacetilación de la subunidad p65 de NF-κB en residuos lisina. Es el caso, por ejemplo, de células cancerosas pulmonares estimuladas con TNF-α, en las que el resveratrol actúa exclusivamente vía activación de SIRT1⁴. El análisis por Western-blot de la acetilación de p65 o de los valores proteicos de p65 en núcleo, o la determinación de la actividad deacetilasa, permitiría elucidar cuál de estos mecanismos participa en las propiedades antiinflamatorias del resveratrol en este modelo.

SIRT1 puede regular de forma postraduccional muchas proteínas, como por ejemplo el coactivador-1α de PPARγ (PGC-1α), cuya deacetilación provoca un incremento de su actividad transcripcional⁵. De hecho, el modelo de obesidad en ratas Zucker se caracteriza por una reducción en la expresión de PGC-1α y otros genes implicados en el transporte y la utilización de la glucosa (GLUT4) en músculo

culo esquelético⁶, que es el tejido donde primero se detecta la resistencia a la insulina, ya que realiza la mayor parte de la captación de glucosa dependiente de la insulina. La propia SIRT1 se encuentra reducida en distintos modelos *in vitro* e *in vivo* de resistencia a la insulina, y se ha demostrado que un incremento de SIRT1 por sobreexpresión o mediante tratamiento con resveratrol mejora la sensibilidad a la insulina en miotubos C₂C₁₂, adipocitos primarios humanos y hepatocitos HepG2, y atenúa la resistencia a la insulina inducida mediante dietas ricas en grasas *in vivo*¹. Por lo tanto, algunos de los efectos beneficiosos del resveratrol observados en este estudio podrían derivar de la activación de PGC-1α, tanto en tejido muscular como en tejido adiposo, donde también se expresa de manera importante. En este sentido, se ha descrito que la AMPK, cuya actividad es inducida por resveratrol en tejido adiposo, puede fosforilar e inducir la expresión y la actividad de PGC-1α. Esto supondría un nexo de unión importante entre el resveratrol y las vías de regulación del metabolismo. El hecho que el tratamiento con resveratrol de estas ratas Zucker redujera el contenido hepático de lípidos también podría estar relacionado con SIRT1, tal como ya se había indicado en estudios anteriores. Así por ejemplo, se ha demostrado que la actividad del factor de transcripción nuclear SREBP-1 es inducida por acetilación en residuos lisina, mientras que la activación de SIRT1 la inhibe, y se sabe que la estimulación de SREBP-1 durante el consumo crónico de etanol provoca esteatosis hepática en modelos animales por un aumento de la síntesis lipídica⁷. Uno de los efectos derivados del incremento de TNF-α en ratas Zucker fue la reducción de la expresión de la enzima óxido nítrico (NO) sintasa endotelial (eNOS) en tejido adiposo. La ingestión crónica de resveratrol incrementó la expresión de la eNOS en este tejido, hecho que se acompañó de un incremento de la fosforilación de AMPK y ACC. Asimismo, en aorta se detectó un incremento de la expresión eNOS en presencia de resveratrol, que correlacionaba con una mejora en la hipertensión típica de las ratas Zucker. Los autores indican que este incremento en la expresión de eNOS derivaría de la activación de AMPK. Un estudio anterior ya había demostrado que la administración de L-arginina, sustrato de la reacción catalizada por eNOS, a ratas diabéticas reducía el peso corporal y el tejido adiposo, probablemente como consecuencia del aumento de la oxidación de glucosa y ácidos grasos en este tejido⁸. En ratas tratadas con arginina también se observó una disminución en la concentración de triglicéridos, ácidos grasos libres y glucosa en plasma⁸. Algunos de los genes inducidos con arginina en tejido adiposo fueron AMPK y PGC-1α⁸, que promoverían la oxidación mitocondrial de sustratos energéticos, y así reducirían la disponibilidad de acil-CoA de cadena larga para la síntesis de triglicéridos, y de acetil-CoA para la síntesis de ácidos grasos. El resulta-

do final sería un incremento en la oxidación de glucosa y ácidos grasos en tejido adiposo que probablemente reduciría la deposición de grasa. Es posible que el efecto fisiológico en otros tejidos, como músculo esquelético, corazón o hígado, sea parecido, y que contribuya a la reducción de la glucosa, los ácidos grasos y los triglicéridos en plasma. El hecho que estas ratas aún presentasen hiperinsulinemia al comienzo del tratamiento indica que se encontraban aún en fase prediabética. Sería interesante comprobar el efecto del resveratrol en ratas con diabetes ya establecida, pues permitiría diferenciar los efectos de la corrección de la resistencia a la insulina de otros efectos producidos por el resveratrol. En resumen, el resveratrol es capaz de mejorar la dislipemia, la hiperinsulinemia, la hiperleptinemia y la hipertensión en ratas Zucker obesas, y además presenta efectos antiinflamatorios en tejido adiposo. En estos efectos probablemente intervienen tanto las propiedades antioxidantes del resveratrol, como su actividad agonista en sirtuinas. De hecho, ya que las sirtuinas integran el metabolismo energético con la inflamación, ya se había postulado que la activación de éstas con resveratrol podría ser una estrategia útil en el tratamiento y la prevención del síndrome metabólico.

Xavier Palomer

Bibliografía

1. Sun C, Zhang F, Ge X, Yan T, Chen X, Shi X, et al. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. *Cell Metab*. 2007;6:307-19.
2. Pagano C, Calcagno A, Granzotto M, Calabrese F, Thiene G, Federspil G, et al. Heart lipid accumulation in obese non-diabetic rats: effect of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18:189-97.
3. Chan AY, Dolinsky VW, Soltys CL, Viollet B, Baksh S, Light PE, et al. Resveratrol inhibits cardiac hypertrophy via AMP-activated protein kinase and Akt. *J Biol Chem*. 2008;283:24194-201.
4. Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA, et al. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J*. 2004;23:2369-80.
5. Rodgers JT, Lerin C, Gerhart-Hines Z, Puigserver P. Metabolic adaptations through the PGC-1alpha and SIRT1 pathways. *FEBS Lett*. 2008;582:46-53.
6. Jové M, Salla J, Planavila A, Cabrero A, Michalik L, Wahli W, et al. Impaired expression of NADH dehydrogenase subunit 1 and PPARgamma coactivator-1 in skeletal muscle of ZDF rats: restoration by troglitazone. *J Lipid Res*. 2004;45:113-23.
7. You M, Liang X, Ajmo JM, Ness GC. Involvement of mammalian sirtuin 1 in the action of ethanol in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294:G892-G898.
8. Fu WJ, Haynes TE, Kohli R, Hu J, Shi W, Spencer TE, et al. Dietary L-arginine supplementation reduces fat mass in Zucker diabetic fatty rats. *J Nutr*. 2005;135:714-21.