



## CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



### COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

#### La inactivación de Foxo3a y la consiguiente inhibición de PGC-1 $\alpha$ media la migración de células endoteliales inducida por óxido nítrico

Borniquel S, García-Quintáns N, Valle I, Olmos Y, Wild B, Martínez-Granero F, et al. Inactivation of Foxo3a and subsequent downregulation of PGC-1 $\alpha$  mediates nitric oxide induced endothelial cell migration. *Mol Cell Biol*. 2010;30:4035–4044.

En un endotelio dañado o proliferativo, la producción de óxido nítrico (NO) se asocia con niveles elevados de especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales son necesarias para la migración de las células endoteliales. Nuestro objetivo fue elucidar el mecanismo que media la inducción de la migración de las células endoteliales causada por el NO. El NO disminuye la expresión del coactivador 1 $\alpha$  del receptor activado por proliferadores peroxisómicos  $\gamma$  (PGC-1 $\alpha$ ), el cual modula positivamente varios genes involucrados en la detoxificación de ROS. Analizamos si la migración celular inducida por el NO requiere la inhibición del PGC-1 $\alpha$  e investigamos la vía de señalización involucrada.

PGC-1 $\alpha$  inhibió la migración de las células endoteliales dependiente del NO *in vitro*; y la inactivación de la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/proteína quinasa B (Akt), que se activa por NO, disminuyó la inhibición de PGC-1 $\alpha$  mediada por el NO. La expresión del factor constitutivamente activo Foxo3a, que se inhibe por Akt, redujo la inhibición del PGC-1 $\alpha$  dependiente del NO. Foxo3a también es un regulador transcripcional directo del PGC-1 $\alpha$ , y descubrimos que un elemento funcional de unión a FoxO en el promotor de PGC-1 $\alpha$  actúa también como elemento de respuesta al NO. Estos resultados muestran que la inhibición de PGC-1 $\alpha$  mediada por el NO es necesaria para la inducción de la migración de las células endoteliales desencadenada por el NO, y que tanto la inhibición del PGC-1 $\alpha$  dependiente de NO/PKG como el sistema de detoxificación de ROS en las células endoteliales están mediados por la vía de señalización de PI3K/Akt y la consiguiente inactivación de Foxo3a, factor de transcripción de la familia FoxO.

#### Comentario

PGC-1 $\alpha$  es un coactivador transcripcional que en células endoteliales (CE) incrementa tanto la actividad como el número de mitocondrias. Asimismo, este coactivador induce

la transcripción de genes involucrados en la detoxificación de ROS<sup>1</sup>. PGC-1 $\alpha$  también está involucrado en el mantenimiento de la funcionalidad endotelial al inducir la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS); a su vez, el NO inhibe la expresión de PGC-1 $\alpha$ . En un trabajo reciente los autores de este estudio mostraron que PGC-1 $\alpha$  y el factor Foxo3a regulan de forma cooperativa genes protectores frente al estrés oxidativo<sup>2</sup>. En estudios *in vitro*, Foxo1 y Foxo3a inhiben tanto la migración de CE como la formación de tubos<sup>3</sup>. En este contexto, los autores de este trabajo se propusieron investigar el posible papel de PGC-1 $\alpha$  en la migración endotelial inducida por el NO, así como profundizar en los mecanismos que rigen dicha inducción centrándose en el papel de Foxo3a.

La inducción de la migración de células endoteliales señalizada por el NO a través de la vía de cGMP-PI3K/Akt se asocia con un incremento en los niveles de ROS<sup>4</sup>. Hasta la publicación de este trabajo se consideraba que el aumento de ROS desencadenado por cGMP derivaba de la inducción de la actividad NADPH citosólica, si bien Borniquel et al demuestran que este efecto es también dependiente del incremento en la liberación de O<sub>2</sub><sup>-</sup> mitocondrial. Asimismo, y como aportación más relevante de este estudio, los autores demuestran que PGC-1 $\alpha$  controla la migración de las CE. Los autores sugieren que el mecanismo por el cual el NO/cGMP induciría la migración endotelial implicaría la activación de la vía de señalización PI3K/Akt<sup>5</sup>, la cual inhibe Foxo3a<sup>6</sup>, lo que a su vez repercute negativamente en la expresión del PGC-1 $\alpha$ , bloqueándose así la activación de genes implicados en la detoxificación de ROS. Por consiguiente, se produce una situación de estrés oxidativo, requisito imprescindible para que se induzca la migración de las CE. De hecho, ya se había descrito previamente que Foxo3a regulaba la migración de CE y el proceso de angiogénesis, así como la producción de ROS, si bien no se había establecido un vínculo directo con el NO. Este trabajo, por tanto, establece que el efecto de Foxo3a sobre la migración de las CE depende en gran medida de su papel como regulador de la expresión de PGC-1 $\alpha$ . De hecho, Olmos et al ya habían descrito anteriormente que Foxo3a, además de cooperar con PGC-1 $\alpha$ , regula su expresión. En este estudio se caracteriza en profundidad el mecanismo molecular por el cual Foxo3a regula la actividad transcripcional de PGC-1 $\alpha$ , ya que se identifica un elemento funcional IRS (del inglés *insulin responding site*, también conocido como *FoxO binding site*) en el promotor de PGC-1 $\alpha$ .

En definitiva, este trabajo aporta importantes datos acerca de cómo la capacidad del NO para inducir la liberación de ROS participa activamente en el proceso de neovascularización. La comprensión de este complejo sistema de señalización es vital

para diseñar nuevas estrategias terapéuticas que permitan limitar la alteración de la función endotelial asociada a múltiples patologías vasculares.

## Bibliografía

1. St-Pierre J, Drori U, Silvaggi JM, Rhee J, Jager S, et al. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. *Cell*. 2006;127:397–408.
2. Olmos Y, Valle I, Borniquel S, Tierrez A, Soria E, Lamas S. Mutual dependence of Foxo3a and PGC-1alpha in the induction of oxidative stress genes. *J Biol Chem*. 2009;284:14476–84.
3. Potente M, Urbich C, Sasaki K, Hofmann WK, Heeschen C, Aicher A, et al. Involvement of Foxo transcription factors in angiogenesis and postnatal neovascularization. *J Clin Invest*. 2005;115:2382–92.
4. Polytaichou C, Papadimitriou E. Antioxidants inhibit human endothelial cell functions through down-regulation of endothelial

nitric oxide synthase activity. in *Eur J Pharmacol*. 2005. 2005/03/03 Ed.

5. Kawasaki K, Smith Jr RS, Hsieh CM, Sun J, Chao J, Liao JK. Activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt pathway mediates nitric oxide-induced endothelial cell migration and angiogenesis. *Mol Cell Biol*. 2003;23:5726–37.
6. Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, Lin MZ, Juo P, Hu LS, et al. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell*. 1999;96:857–68.

Anna Guadall

*Centro de Investigación Cardiovascular (CSIC-ICCC),  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Antoni Maria  
Claret, Barcelona, España*

*Correo electrónico: aguadall@csic-iccc.org*

doi:10.1016/j.arteri.2010.09.003

## Inhibidores de la proteína de choque térmico 90 atenúan respuestas inflamatorias en aterosclerosis

Madrigal-Matute J, López-Franco O, Blanco-Colio LM, Muñoz-García B, Ramos-Mozo P, Ortega L, et al. Heat shock protein 90 inhibitors attenuate inflammatory responses in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2010;86:330–7

**Objetivos:** La proteína de choque térmico 90 (HSP90) es una chaperona ubicua involucrada en el plegamiento, la activación y el ensamblaje de muchas proteínas. Los inhibidores de la HSP90 (17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina [17-AAG]/17-dimetil aminoetilamino-17-demetoxigeldanamicina hidrocloreuro [17-DMAG]) se unen a la HSP90 y la inactivan, incrementando la respuesta al choque térmico e inhibiendo diversas vías de señalización. Hemos querido investigar el efecto de los inhibidores de HSP90 en la modulación de las respuestas inflamatorias durante la aterogénesis.

**Métodos y resultados:** En lesiones ateroscleróticas humanas se observa una mayor tinción inmunohistoquímica de HSP90 en regiones inflamatorias y en lesiones con una cubierta fibrosa de menor grosor. En cultivos de macrófagos humanos y de células musculares lisas vasculares, el tratamiento tanto con 17-AAG como con 17-DMAG aumentó la expresión de HSP70 y redujo tanto la activación de factores de transcripción (STAT [del inglés *signal transducers and activators of transduction*] y el factor nuclear- $\kappa$ B [NF- $\kappa$ B]) como la expresión de quimiocinas inducida por citoquinas proinflamatorias. *In vivo*, se asignaron ratones hiperlipémicos ApoE<sup>-/-</sup> a recibir 17-DMAG (2 mg/kg cada 2 días,  $n=11$ ) o a ser inyectados con vehículo ( $n=9$ ) durante 10 semanas. Las placas ateroscleróticas de los ratones tratados con 17-DMAG mostraron una mayor expresión de HSP70 y una menor activación de NF- $\kappa$ B y

STAT, así como una disminución de la lesión y del contenido en lípidos y macrófagos, comparado con los ratones inyectados con vehículo. Además, el tratamiento con 17-DMAG redujo significativamente los niveles de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 tanto en la placa como en plasma.

**Conclusión:** La expresión de HSP90 se asocia con la inestabilidad de la placa en lesiones humanas avanzadas. Los inhibidores de la HSP90 reducen las respuestas inflamatorias en aterosclerosis, sugiriendo que la HSP90 podría ser una nueva diana terapéutica en aterosclerosis.

## Comentario

Las proteínas de choque térmico (HSP, del inglés *heat shock proteins*) son chaperonas moleculares que también pueden provocar una respuesta autoinmune y cuya posible participación en el desarrollo de la lesión aterosclerótica ha sido propuesta en numerosos estudios. De hecho, concentraciones elevadas de anticuerpos circulantes contra las HSP se asocian con una mayor severidad de las enfermedades cardiovasculares<sup>1</sup>.

De entre las HSP destaca la HSP90, cuya inhibición podría ser una herramienta terapéutica de gran interés en cáncer<sup>2</sup> y en algunas patologías inflamatorias, como la artritis reumatoide<sup>3</sup>. Por lo que respecta al sistema cardiovascular, la HSP90 activa la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS)<sup>4</sup>, y por lo tanto esta chaperona podría tener un papel beneficioso en la regulación de la presión arterial, el tono vascular y la angiogénesis. No obstante, la HSP90, a través de su interacción con la quinasa I $\kappa$ B (IKK) (necesaria para la activación de NF- $\kappa$ B) y con STAT, promovería el mantenimiento de procesos inflamatorios crónicos, y por lo tanto, podría intervenir en el desarrollo de la aterosclerosis. De hecho, su expresión está incrementada en pacientes con aterosclerosis carotídea<sup>5</sup>. Sin embargo, nunca hasta ahora se había planteado el uso de inhibidores de la HSP90 en el ámbito cardiovascular. El objetivo de este estudio ha sido evaluar si la inhibición de HSP90 podría ser una estrategia