

Visvikis-Siest S, Marteau JB. Genetic variants predisposing to cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:139–151.

Wolff B, Braun C, Schluter C, Grabe HJ, Popowski K, Volzke H, et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu(298)/Asp polymorphism, carotid atherosclerosis and intima-media thickness in a general population sample. *Clin Sci (Lond)* 2005;109:475–481.

Xin Y, Song X, Xue H, Liu Z, Wang X, Wang H, et al. ;A common variant of the eNOS gene (E298D) is an independent

risk factor for left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2009;117:67e73.

doi:10.1016/j.arteri.2010.10.008

Vicente Lahera

Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Correo electrónico: vlahera@med.ucm.es

El eje factor inducible por hipoxia 1/NOR-1 regula la respuesta de supervivencia de las células endoteliales a la hipoxia

Martorell L, Gentile M, Rius J, Rodríguez C, Crespo J, Badimon L, et al. *Molecular and Cellular Biology*, 2009; 29 (21): 5828–42.

La hipoxia induce apoptosis pero también inicia mecanismos adaptativos para asegurar la supervivencia celular. En el presente trabajo se demuestra que los efectos pro-supervivencia del factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1) están mediados por el receptor huérfano derivado de neuronas (NOR-1) en células endoteliales. En células cultivadas expuestas a hipoxia, la sobreexpresión de NOR-1 disminuye la velocidad apoptótica de células endoteliales, mientras que la inhibición de NOR-1 aumenta la apoptosis celular. La hipoxia aumenta el RNAm de NOR-1 de manera tiempo- y dosis-dependiente. Los anticuerpos anti VEGF o SU5614 (inhibidor del receptor 2 de VEGF) no previenen la inducción de NOR-1 por hipoxia, sugiriendo que NOR-1 no se induce por la secreción autocrina de VEGF en respuesta a la hipoxia. La reducción de los niveles de proteína de HIF-1 por pequeños RNA de interferencia (siRNA), o por inhibidores de la vía de la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K)/Akt o mTOR, contrarrestan la sobreexpresión de NOR-1 por la hipoxia. El Ca^{2+} intracelular está involucrado en la activación de PI3K/Akt por hipoxia y la sobreexpresión de NOR-1. Un elemento de respuesta media la activación transcripcional de NOR-1 inducido por hipoxia, como se demuestra por los ensayos de transfección transitoria e inmunoprecipitación de cromatina. Finalmente, la atenuación de la expresión de NOR-1 reduce los niveles de RNAm de cIAP2 (inhibidor celular de la proteína de apoptosis 2) tanto basales como inducidos por hipoxia, mientras que la sobreexpresión de NOR-1 estimula cIAP2. Por ello, NOR-1 se considera un efector de la señalización de HIF-1 relacionado en la respuesta de supervivencia de las células endoteliales a la hipoxia.

Comentario

Las células necesitan un aporte constante de oxígeno para mantener su funcionamiento adecuado y su balance energético. Las situaciones de hipoxia juegan un papel decisivo en numerosas circunstancias patológicas, incluyendo el desarrollo aterosclerótico. La hipoxia se asocia a una fosforilación

oxidativa reducida y la consiguiente depleción de ATP que resulta en la muerte celular. Por eso, en situaciones de hipoxia, las células desarrollan mecanismos de adaptación de supervivencia a través de factores que afectan al metabolismo, crecimiento y motilidad celular. A nivel vascular, la respuesta a la hipoxia está mediada, entre otros factores, por el VEGF el factor inducible de la hipoxia (HIF-1; HIF-1 α y HIF-1 β). El VEGF que participa en la angiogénesis y la supervivencia celular, y a su vez su respuesta está mediada por factores como el CREB (cyclic AMP response element binding protein) y los receptores nucleares NR4A. En la pared vascular se ha encontrado un paralelismo entre HIF-1 α y el engrosamiento de la íntima relacionado con el desarrollo aterosclerótico. Recientemente se han identificado numerosos genes regulados por la hipoxia y el HIF-1, aunque todavía no se conoce bien la compleja red de factores de transcripción que participan en la respuesta de las células endoteliales a la hipoxia.

El receptor huérfano derivado de neuronas (NOR-1) pertenece a la familia NR4A y está involucrado en procesos de proliferación y apoptosis celular. A nivel vascular, NOR-1 se ha detectado en lesiones ateroscleróticas coronarias y en la proliferación de células endoteliales y musculares lisas. Asimismo, NOR-1 se ha relacionado con apoptosis de células neurales, linfocitos T y células tumorales, y en la supervivencia neuronal en regiones del cerebro resistente a la isquemia. Los autores del presente estudio demostraron en estudios previos que NOR-1 está relacionado con las vías de señalización de HIF-1 α , y parece jugar un papel importante en la respuesta de supervivencia celular inducida por la hipoxia. Estudios recientes han demostrado que la proteína quinasa dependiente de Ca^{2+} -calmodulina participa de manera importante en la respuesta celular a la hipoxia. Asimismo, la movilización de Ca^{2+} es clave en la estimulación de NOR-1 por la hipoxia y otros factores. Sin embargo, la estimulación de NOR-1 por la hipoxia es independiente de PKC y MAPK1/2, aunque estas vías están habitualmente involucradas en la inducción de NOR-1 por factores de crecimiento y citoquinas. En el presente estudio se demuestra que el aumento de Ca^{2+} intracelular se acompaña de activación de la vía PI3K/Akt, la cual está involucrada en la estimulación de HIF-1 α . Asimismo, la reducción de este último por inhibidores de PI3K/Akt o mTOR contrarresta la estimulación de NOR-1 inducida por la hipoxia. Es decir, la estimulación de NOR-1 por la hipoxia es dependiente de HIF-1 α a través de mecanismos dependientes de la vía PI3K/Akt/mTOR. En conclusión, NOR-1 debe ser considerado un factor de transcripción de supervivencia celular y un efector de HIF en respuesta a la hipoxia.

Bibliografía

1. Bjornheden T, Levin M, Evaldsson M, Wiklund O. Evidence of hypoxic areas within the arterial wall in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:870–6.
2. Calvani M, Rapisarda A, Uranchimeg B, Shoemaker RH, Melillo G. Hypoxic induction of an HIF-1 α -dependent bFGF autocrine loop drives angiogenesis in human endothelial cells. *Blood.* 2006;107:2705–12.
3. Martínez-González J, Badimon L. The NR4A subfamily of nuclear receptors: new early genes regulated by growth factors in vascular cells. *Cardiovasc Res.* 2005;65:609–18.
4. Yuan G, Nanduri J, Bhasker CR, Semenza GL, Prabhakar NR. Ca²⁺/calmodulin kinase-dependent activation of hypoxia inducible factor 1 transcriptional activity in cells subjected to intermittent hypoxia. *J Biol Chem.* 2005;280:4321–8.

Vicente Lahera

Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid,
Madrid, España

Correo electrónico: vlahera@med.ucm.es

doi:10.1016/j.arteri.2010.10.007

La rosuvastatina restaura la función adrenérgica y nitrérgica en arteria mesentérica de ratas obesas

Blanco-Rivero J, De Las Heras N, Martín-Fernández B, Cachafeiro V, Lahera V, Balfagón G. *Br J Pharmacol.* 2010 Sep 14. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.01030.x. [Epub ahead of print].

Objetivos: Las dietas hipercalóricas son determinantes en la etiología de la obesidad en humanos. Pruebas experimentales y clínicas indican que la obesidad está asociada con alteraciones en la función vascular. Por otra parte, la innervación vascular desempeña un papel relevante en la regulación del tono vascular en distintos lechos vasculares, como el lecho mesentérico, donde se ha descrito la participación de tres distintos tipos de innervaciones: adrenérgica, sensitiva y nitrérgica. Por otra parte, diversos fármacos producen efectos beneficiosos en distintas alteraciones cardiovasculares y metabólicas asociadas a la obesidad. Por lo tanto, los objetivos de este estudio fueron determinar: 1) si existen cambios en la función de los distintos tipos de innervaciones asociados a la obesidad inducida por una dieta rica en grasas, y 2) los efectos de la rosuvastatina sobre las posibles alteraciones presentes en este modelo de obesidad inducida por dieta.

Métodos: Ratas Wistar macho se dividieron en tres grupos experimentales: 1) ratas alimentadas con una dieta estándar durante 7 semanas, como grupo control; 2) ratas alimentadas con una dieta rica en grasas (33,5% de grasa) durante 7 semanas, y 3) ratas alimentadas con dieta rica en grasa y tratadas simultáneamente con rosuvastatina (15 mg/kg día) durante 7 semanas. Se analizaron las variaciones de la respuesta vasoconstrictora a estimulación eléctrica (EE: 200 mA, 0,3 ms, 1–16 Hz, 30 s) en presencia/ausencia de 1 μ mol/l del antagonista de los receptores α -adrenérgicos fentolamina, de 0,1 mmol/l del inhibidor inespecífico de NOS L-NAME, o de 0,1 mmol/l del inhibidor específico de nNOS 7NI. Asimismo, se midieron también la liberación de NA y de NO y la expresión protéica de nNOS.

Resultados: La EE indujo una contracción dependiente de frecuencia, que fue mayor en animales obesos. La

fentolamina redujo la respuesta a EE en ambos grupos, pero en mayor medida en animales obesos. La liberación de NA fue mayor y la de ATP menor en ratas obesas. Tanto L-NAME como 7NI incrementó la contracción inducida por EE en arterias de animales control, pero no en obesos. La liberación de NO y la expresión de nNOS fueron menores en ratas obesas. Todas estas alteraciones se vieron revertidas por el tratamiento por rosuvastatina.

Conclusiones: Estos resultados muestran un efecto hasta ahora desconocido de la capacidad de la rosuvastatina de restaurar la función de la innervación vascular alterada por la obesidad.

Comentario

La arteria mesentérica forma parte de la circulación esplácnica y participa, dado el gran volumen de sangre que circula por ella, en la regulación de la presión arterial, para lo cual resulta fundamental la regulación del tono vascular. Dicho tono está regulado por diversos factores locales, metabólicos, endocrinos y nerviosos, destacando entre estos últimos la innervación perivascular mesentérica. En la arteria mesentérica superior se han descrito tres tipos de innervación: la adrenérgica, la nitrérgica y la sensitiva. Las terminaciones nerviosas perivasculares liberan distintos neurotransmisores vasoconstrictores y vasodilatadores, que regulan el tono vascular y el flujo sanguíneo como resultado del equilibrio entre las distintas innervaciones³. La innervación adrenérgica libera principalmente noradrenalina (NA), pero también ATP y neuropéptido Y; la innervación nitrérgica libera óxido nítrico (NO), y la innervación sensitiva cuenta con el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) como principal neurotransmisor, que se libera junto con sustancia P⁵.

Las modificaciones de los distintos tipos de innervación están implicadas en la génesis y mantenimiento de alteraciones vasculares asociadas a múltiples situaciones fisiopatológicas, como envejecimiento e hipertensión arterial. Estas modificaciones pueden ser debidas tanto a cambios en la liberación de los neurotransmisores correspondientes, como a alteraciones en la respuesta de las células del músculo liso vascular a dichos neurotransmisores, que pueden ser distintas dependiendo del modelo experimental analizado. La participación de la innervación perivascular mesentérica se modifica en hipertensión arterial y se caracteriza principalmente por un aumento en la