



COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

Las variaciones del gen de la óxido nítrico sintasa regulan los efectos de una comida rica en grasa saturada sobre la función endotelial

Delgado-Lista J, García-Ríos A, Pérez-Martínez P, Fuentes F, Jiménez-Gómez Y, Gómez-Luna MJ, et al. Gene variations of nitric oxide synthase regulate the effects of a saturated fat rich meal on endothelial function. *Clinical Nutrition*, 25 Sept 2010:15.

Antecedentes y objetivos: Las variaciones del gen de la óxido nítrico sintasa (eNOS o NOS3) se asocian a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) a través de mecanismos desconocidos. El objetivo fue determinar si dos polimorfismos (SNPs) de la NOS3, E298D e i19342, interferían con la función endotelial microvascular (FEM) y/o el estrés oxidativo durante el estado posprandial.

Métodos: La FEM se determinó en 40 hombres jóvenes sanos mediante fluximetria láser Doppler basalmente y a las 2, 4, 6 y 8 h después de la ingesta de una comida grasa (60% grasa, 15% proteínas y 25% carbohidratos). El estrés oxidativo se determinó mediante las concentraciones de nitritos/nitratos y LDL oxidada (LDL-ox) en estado de ayuno y posprandial.

Resultados: La FEM posprandial estaba empeorada en los portadores de alelos menores de SNP (media global 60,99% vs 87,25%, $p=0,016$ para i19342; 63,62% vs 95,71%, $p=0,011$ para E298D). Los portadores de E298D presentaron una concentración más elevada de LDL-ox en las medidas en ayuno y posprandial, y menores concentraciones de nitritos/nitratos en ayuno.

Conclusiones: Los portadores de alelos menores E298D e i19342 tienen una FEM posprandial empeorada y un estrés oxidativo elevado. Los resultados permiten una mejor comprensión del riesgo elevado de ECV atribuido a E298D, e identifican las variantes que afectan a la FEM en una población sana.

Comentario

Numerosos estudios han demostrado la importancia de la disfunción endotelial en el desarrollo aterosclerótico. En estados posprandiales después de comidas ricas en grasas

saturadas, se ha observado una marcada disfunción endotelial, caracterizada por una disminución de la vasodilatación mediada por flujo. La disfunción endotelial, depende fundamentalmente de dos procesos: un aumento del estrés oxidativo, dependiente de la neutralización de las acciones del óxido nítrico (NO) por los radicales superóxido, y/o una disminución de la disponibilidad de este factor debido a modificaciones de su síntesis por alteraciones de la eNOS o sus cofactores. El gen de la eNOS o NOS3 se encuentra localizado en el cromosoma 7 (7q35-36), y la presencia de variaciones alélicas se ha asociado a una disminución de la actividad de este enzima y con alteraciones cardiovasculares. La variación de la eNOS, 894G/T en el exón 7, es consecuencia del reemplazo de ácido glutámico por ácido aspártico en la posición 298. Los homocigotos para el alelo (DD) del polimorfismo E298D presentan de manera frecuente enfermedad coronaria, infarto de miocardio en edad temprana, vasospasmo arterial e hipertrofia ventricular izquierda. Otro SNP potencialmente relacionado con la disfunción endotelial posprandial es el i19342, localizado en el intrón 21 de la eNOS. El SNP i19342 parece afectar la procesamiento del RNAm de la eNOS o a su velocidad de transcripción. Por eso, i19342 puede ser un determinante esencial de la función endotelial.

En el presente estudio los autores demuestran que los portadores de los alelos E298D (GT/TT) o i19342 (TC/CC) del gen de la eNOS presentan una función endotelial microvascular empeorada en comparación con individuos homocigotos para los alelos GG y TT. Este empeoramiento de la FEM se observa principalmente entre la cuarta y octava hora del posprandio. Los autores proponen que la disfunción endotelial asociada a los SNPs se expresa solamente cuando existe un aumento del estado de oxidación como sucede en el estado posprandial. Esta situación daría lugar a una incapacidad de la eNOS de producir suficiente NO para neutralizar los efectos del aumento de especies oxidantes en el posprandio. La conclusión es que los portadores del alelo E298D tendrían más riesgo de ECV debido a un proceso de aceleración aterosclerótica especialmente en el estado posprandial.

Bibliografía recomendada

Veldman BA, Spiering W, Doevedans PA, Vervoort G, Kroon AA, de Leeuw PW, et al. The Glu298Asp polymorphism of the NOS 3 gene as a determinant of the baseline production of nitric oxide. *J Hypertens* 2002;20:2023-2027.

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

doi:10.1016/j.arteri.2010.10.008

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

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 kinasa (PI3 K)/Akt o mTOR, contrarrestan la sobreregulación de NOR-1 por la hipoxia. El Ca²⁺ intracelular está involucrado en la activación de PI3K/Akt por hipoxia y la sobreregulación 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 efecto 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 Ca²⁺-calmodulina participa de manera importante en la respuesta celular a la hipoxia. Asimismo, la movilización de Ca²⁺ 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 Ca²⁺ 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 las vías PI3K/Akt/mTOR. En conclusión, NOR-1 debe ser considerado un factor de transcripción de supervivencia celular y un efecto de HIF en respuesta a la hipoxia.