

4. Jové M. Identificació de nous factors implicats en el desenvolupament de la resistència a la insulina [tesis doctoral]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2005.
5. Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clin Cancer Res.* 2009;15:425–30.
6. Huang J, Siragy HM. Glucose promotes the production of interleukine-1beta and cyclooxygenase-2 in mesangial cells via enhanced (Pro)renin receptor expression. *Endocrinology.* 2009;150:5755–65.
7. Lijnen P, Petrov V. Renin-angiotensin system, hypertrophy and gene expression in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31:949–70.

Xavier Palomer

Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Unidad de Farmacología, Departamento de Farmacología y Química Terapéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Correo electrónico: xpalomer@ub.edu

doi:10.1016/j.arteri.2011.05.003

Sirt1 actúa en asociación con PPAR α para proteger el corazón de la hipertrofia, las alteraciones metabólicas y la inflamación

Planavila A, Iglesias R, Giralt M, Villarroya F. Sirt1 acts in association with PPAR α to protect the heart from hypertrophy, metabolic dysregulation, and inflammation. *Cardiovascular Research.* 2011;90:276-84.

El desarrollo de la hipertrofia cardíaca conlleva un complejo conjunto de procesos metabólicos e inflamatorios. Diversos estudios han demostrado un papel importante para Sirt1 en la función cardíaca, mientras que el receptor activado por proliferadores peroxisómicos α (PPAR α) es una regulador clave del metabolismo lipídico cardíaco que también lleva a cabo una función protectora durante la hipertrofia cardíaca. El objetivo del presente estudio consistió en explorar la relación entre Sirt1 y PPAR α en el control de la hipertrofia, el metabolismo y los procesos inflamatorios en el corazón. Para los estudios *in vitro* se utilizaron cardiomiocitos neonatales de rata (NCMs). Tanto la activación de Sirt1 con resveratrol como la sobreexpresión de Sirt1 inhibieron la hipertrofia y previnieron la disminución de los genes implicados en la oxidación de ácidos grasos inducida mediante fenilefrina en NCMs. Sirt1 también inhibió el incremento de los niveles de ARNm de la proteína quimiotáctica de monocitos, una quimiocina proinflamatoria inducida por fenilefrina en NCMs, y bloqueó la mayor actividad del factor nuclear- κ B (NF- κ B) asociada con la exposición a fenilefrina. La inhibición de PPAR α suprimió los efectos beneficiosos de Sirt1 sobre la hipertrofia, el metabolismo de los ácidos grasos y la inflamación. Estudios de co-inmunoprecipitación revelaron que la sobreexpresión de Sirt1 en NCMs incrementaba la unión de PPAR α a la subunidad p65 de NF- κ B, y provocaban la desacetilación de ésta. Asimismo, la sobreexpresión de Sirt1 inducía la desacetilación de PGC-1 α , conocido coactivador de PPAR α . De acuerdo con estas observaciones obtenidas *in vitro*, el resveratrol previno la hipertrofia cardíaca, así como las alteraciones metabólicas y la inflamación inducidas mediante isoprenalina en ratones control, pero no en ratones transgénicos con expresión reducida de PPAR α . En conjunto, estos resultados revelan una implicación

importante de la interacción Sirt1-PPAR α en el papel protector de Sirt1 frente a la hipertrofia cardíaca.

Comentario

La hipertrofia cardíaca y la subsiguiente progresión hacia la insuficiencia cardíaca es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en países industrializados. Esta hipertrofia, que se caracteriza por un incremento del tamaño de los cardiomiocitos, se asocia con un cambio en la fuente energética principal desde los ácidos grasos hacia la glucosa. Aunque existe cierto debate sobre si estos cambios metabólicos son la causa o una consecuencia de la hipertrofia cardíaca, diversos estudios sugieren un papel importante para la alteración del metabolismo cardíaco en el desarrollo de ésta. La sirtuina Sirt1 es una proteína nuclear con actividad desacetilasa NAD⁺-dependiente que lleva a cabo un papel importante en el control de la homeostasis metabólica, pues induce la expresión de genes implicados en la oxidación de ácidos grasos, como la carnitina palmitoil-transferasa (*CPT-1*), la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (*MCAD*) o la piruvato deshidrogenasa cinasa (*PDK4*). Asimismo, Sirt1 modula la actividad de los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPARs) y PGC-1 α en músculo, y se ha demostrado que la activación de PPAR α es capaz de prevenir la reducción en la expresión de genes relacionados con la oxidación de ácidos grasos y revertir así el desarrollo de la hipertrofia cardíaca. No obstante, diversos estudios realizados en ratones transgénicos para Sirt1 han demostrado un papel ambiguo de esta sirtuina en relación con la hipertrofia cardíaca. Planavila y colaboradores demuestran que la activación de Sirt1, ya sea por medio de la sobreexpresión génica o del tratamiento con resveratrol, previene el desarrollo de la hipertrofia cardíaca inducida por fenilefrina en cardiomiocitos neonatales de rata (NCMs) *in vitro*, o mediante isoprenalina en ratón. En este trabajo se explica que la activación de Sirt1 previene la disminución de la expresión de *MCAD*, *CPT-1* y *PDK4*, cuya expresión se encuentra reducida durante la hipertrofia cardíaca¹, y además se demuestra de manera elegante que el mecanismo implicado conlleva la activación de PPAR α . De hecho, los autores muestran que en ratones con expresión reducida de PPAR α (PPAR α ^{-/-}) desaparecen los efectos protectores derivados de la activación de Sirt1 en corazón. Precisamente,

la interacción de Sirt1 con PPAR α favorecería la activación por desacetilación del coactivador transcripcional PGC-1 α . Anteriormente ya se había descrito que Sirt1 puede asociarse a PGC-1 α , y activarlo postraduccionalmente por desacetilación, provocando un incremento del catabolismo de los ácidos grasos². Resultados análogos se han obtenido después del silenciamiento génico de Sirt1 en miotubos C2C12, donde se observa una reducción en la expresión de genes implicados en la oxidación de ácidos grasos³. Uno de los aspectos clave de este estudio es la combinación de dos aproximaciones distintas: el tratamiento con resveratrol para activar Sirt1, o el incremento de sus niveles proteicos por medio de la sobreexpresión génica mediante adenovirus. Esto es importante, pues existe cierta controversia sobre si el resveratrol es realmente capaz de inducir directamente la actividad enzimática de Sirt1⁴. A pesar de ello, varios estudios han demostrado que el resveratrol protege el corazón de la hipertrofia cardíaca en distintos modelos animales⁵.

Diferentes evidencias indican que la activación del factor de transcripción proinflamatorio NF- κ B en miocardio juega un papel primordial en el desarrollo de la hipertrofia e insuficiencia cardíacas. El resveratrol es un conocido inhibidor de la actividad NF- κ B, y Planavila y colaboradores demuestran que la sobreexpresión o la activación mediante resveratrol de Sirt1 protege las células cardíacas del incremento en la expresión de la quimiocina proinflamatoria MCP-1 inducido tanto por la fenilefrina como por el lipopolisacárido (LPS). Los resultados sugieren que el complejo Sirt1-PPAR α se une y desacetila la subunidad p65 de NF- κ B, inhibiendo así la vía proinflamatoria dependiente de este último. Los autores han utilizado como marcador de inflamación en presencia del resveratrol sólo la expresión de MCP-1, mientras que la actividad transcripcional de NF- κ B se analiza únicamente después de sobreexpresar Sirt1. Éste sería un aspecto a estudiar en profundidad, pues algunos trabajos indican que el resveratrol también es capaz de incrementar la actividad transcripcional de NF- κ B en corazón⁶. Resultados similares se han descrito en células musculares lisas de rata⁷ y en macrófagos peritoneales de ratón⁸. Este último ejemplo es significativo porque, aunque el resveratrol bloquea el incremento de expresión de algunos genes proinflamatorios inducidos por LPS (ICAM-1, MCP-1), el efecto más importante se produce sobre la estimulación de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α e IL-1). En algunos modelos, el incremento de la actividad NF- κ B asociado con la excesiva producción de citocinas proinflamatorias en corazón contribuye a la patogénesis de la insuficiencia cardíaca, pero esto no es tan cierto en humanos⁹. Datos recientes demuestran que, en determinadas circunstancias, la producción de citocinas proinflamatorias activa una vía de señalización de supervivencia con capacidad cardioprotectora⁹. Esta vía, que dependería de la activación del factor de

transcripción STAT3, se conoce como SAFE (del inglés, incremento del factor activador de supervivencia).

En resumen, la intrincada relación entre inflamación y metabolismo durante la enfermedad cardiovascular indica la existencia de factores comunes de regulación que determinan estos procesos. Los resultados aquí expuestos muestran que Sirt1 previene la hipertrofia cardíaca, promueve la expresión de genes de la oxidación de ácidos grasos y bloquea la vía proinflamatoria NF- κ B, y sugieren que la convergencia de la activación de Sirt1 y PPAR α podría tener utilidad terapéutica para el tratamiento de la hipertrofia cardíaca.

Bibliografía

1. Akki A, Smith K, Seymour AM. Compensated cardiac hypertrophy is characterised by a decline in palmitate oxidation. *Mol Cell Biochem*. 2008;311:215–24.
2. Rodgers JT, Lerin C, Gerhart-Hines Z, Puigserver P. Metabolic adaptations through the PGC-1 α and SIRT1 pathways. *FEBS Lett*. 2008;582:46–53.
3. Gerhart-Hines Z, Rodgers JT, Bare O, Lerin C, Kim SH, Mostoslavsky R, et al. Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1 α . *EMBO J*. 2007;26:1913–23.
4. Behr D, Wu J, Cumine S, Kim KW, Lu SC, Atangan L, et al. Resveratrol is not a direct activator of SIRT1 enzyme activity. *Chem Biol Drug Des*. 2009;74:619–24.
5. 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.
6. Das S, Fraga CG, Das DK. Cardioprotective effect of resveratrol via HO-1 expression involves p38 map kinase and PI-3-kinase signaling, but does not involve NF κ B. *Free Radic Res*. 2006;40:1066–75.
7. Cignarella A, Minici C, Bolego C, Pinna C, Sanvito P, Gaion RM, et al. Potential pro-inflammatory action of resveratrol in vascular smooth muscle cells from normal and diabetic rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16:322–9.
8. Leiro J, Arranz JA, Fraiz N, Sanmartín ML, Quezada E, Orallo F. Effect of cis-resveratrol on genes involved in nuclear factor κ B signaling. *Int Immunopharmacol*. 2005;5:393–406.
9. Lecour S, James RW. When are pro-inflammatory cytokines SAFE in heart failure? *Eur Heart J*. 2011;32:680–5.

Xavier Palomer

Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Unidad de Farmacología, Departamento de Farmacología y Química Terapéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona, Barcelona, España
Correo electrónico: xpalomer@ub.edu

doi:10.1016/j.arteri.2011.05.001