



## CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

[www.elsevier.es/arterio](http://www.elsevier.es/arterio)



### COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

#### La lipoatrofia marrón y el incremento de adiposidad visceral a través de la expresión de adipocitoquinas induce resistencia a la insulina y disfunción vascular

Gómez-Hernández A, Otero YF, de las Heras N, Escribano O, Cachafeiro V, Lahera V, et al. Brown fat lipatrophy and increased visceral adiposity through a concerted adipocytokines overexpression induces vascular insulin resistance and dysfunction. *Endocrinology*. 2012;153:1242–55.

En este estudio se analizó el papel de la lipoatrofia del tejido adiposo marrón (BAT) y el aumento de masa de tejido adiposo blanco (WAT) en el incremento de la resistencia a la insulina y la disfunción vascular en un modelo animal, ratón BATIRKO, carente del receptor para la insulina en el tejido adiposo marrón. Además se valoró si la resistencia a la insulina vascular puede agravar el daño a este nivel. Los ratones BATIRKO de 52 semanas de edad, y no los de 33 semanas, presentaron una reducción significativa de la masa de BAT que se asoció con un aumento significativo de WAT, sin cambios en el peso corporal. La lipoatrofia del BAT y el incremento de adiposidad visceral incrementaron la expresión de adipocitoquinas (TNF- $\alpha$ , leptina y PAI-1) así como la actividad de unión del NF- $\kappa$ B en BAT y WAT visceral, principalmente en el gonadal y aorta. Aunque estos ratones presentaron sensibilidad a la insulina en músculo esquelético e hígado, la señalización de la insulina en WAT (gonadal) y aorta se encontró disminuida. El tratamiento anti-TNF- $\alpha$  redujo la actividad inflamatoria en tejido adiposo visceral, atenuando la resistencia a la insulina en WAT y aorta y mejorando la tolerancia a la glucosa. Finalmente, los ratones BATIRKO de 52 semanas presentaron disfunción vascular, infiltrado de macrófagos, estrés oxidativo e incremento significativo de marcadores de activación endotelial e inflamación; los niveles de estos últimos se revirtieron totalmente tras el tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ . Estos resultados sugieren que la lipoatrofia de BAT y el incremento de tejido adiposo visceral a través del aumento de adipocitoquinas inducen una respuesta inflamatoria mediada por NF- $\kappa$ B, resistencia a la insulina y disfunción vascular. La inhibición de la respuesta

inflamatoria tras el tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  atenuó la resistencia a la insulina vascular y redujo la expresión génica de marcadores de disfunción vascular.

#### Comentario

La obesidad es el resultado de una alteración en el balance entre el aporte y el gasto energético. Existen 2 tipos de tejido adiposo en mamíferos, funcional y estructuralmente diferentes: el blanco y el marrón. El WAT es el principal sitio de almacenamiento de energía y de liberación de hormonas y citoquinas encargadas de modular el metabolismo y la resistencia a la insulina. La obesidad se caracteriza por un exceso de WAT visceral. El BAT tiene un papel central en la termogénesis, influyendo en el gasto energético basal e inducible, por lo tanto es importante su función en la regulación del metabolismo, la sensibilidad a la insulina y la susceptibilidad a la ganancia de peso corporal. El BAT está presente en roedores a lo largo de toda su vida. Hasta hace unos años se consideraba que en seres humanos el BAT se encontraba principalmente en recién nacidos y que en adultos era prácticamente inexistente y carente de cualquier relevancia fisiológica. Sin embargo, estudios de Cypess et al.<sup>1</sup> demostraron que existen zonas definidas y funcionalmente activas de BAT en seres humanos adultos, que son más frecuentes en mujeres que en hombres y, lo más importante, que la cantidad de BAT se correlaciona negativamente con el índice de masa corporal, sugiriendo su posible papel en la regulación del metabolismo. Por todo ello, el BAT ha suscitado un gran interés recientemente ya que su inactivación conduciría a obesidad. Debido a su alta capacidad termogénica, las pequeñas cantidades presentes en el hombre podrían contribuir en un 10-15% al balance energético, lo cual sería suficiente como para lograr grandes diferencias en los depósitos de grasa entre individuos con distintos niveles de actividad termogénica.

En el presente estudio se trabajó con el ratón BATIRKO, modelo de lipoatrofia marrón y diabetes debido al defecto intrínseco en la secreción de insulina. Estas características le hacen ser un modelo animal susceptible para el desarrollo de obesidad; aunque como mecanismo compensatorio aumentan la expresión de UCP-1 y UCP-2, podría ser por este motivo por el cual los animales del estudio presentaron un aumento de adiposidad visceral pero, sin embargo, no presentaron cambios significativos en el peso corporal.

De los resultados obtenidos en este trabajo se obtienen varias conclusiones. En primer lugar, los autores sugieren

que la resistencia a la insulina vascular y el incremento en adipocitoquinas proinflamatorias procedentes del tejido adiposo blanco y marrón agravan la disfunción vascular observada en ratones BATIRKO. El aumento de actividad del NF- $\kappa$ B mediaría el daño vascular aumentando la expresión de citoquinas proinflamatorias así como de otras moléculas implicadas en el reclutamiento de monocitos como MCP-1.

Asimismo, los resultados del presente trabajo sugieren que el estrés oxidativo podría ser uno de los mecanismos implicados en la disfunción vascular en estos ratones, mediante un aumento en la producción de radicales libres mediados en su mayor parte por la NADPH oxidasa (NOX-4) y una disminución de la defensa antioxidante (superóxido dismutasa-2 y glutatión peroxidasa-1 y -4).

Teniendo en cuenta que tanto la obesidad como la diabetes son estados proinflamatorios en los cuales los mecanismos inflamatorios podrían contribuir a la resistencia a la insulina<sup>2</sup>, se valoró la posibilidad de que el TNF- $\alpha$ , citoquina proinflamatoria, podría estar implicado en los mecanismos responsables de la inflamación y la disfunción vascular. Se ha descrito en la literatura cómo el TNF- $\alpha$  aumenta los niveles de ácidos grasos libres, reduce la sensibilidad a la insulina, incrementa la producción hepática de glucosa e incluso se ha demostrado cómo en células endoteliales aórticas esta citoquina es capaz de inhibir la expresión del receptor de insulina.

El tratamiento de animales BATIRKO con anti-TNF- $\alpha$  revirtió la intolerancia a la glucosa y la hiperglucemia en ayunas.

De hecho, mejoró la sensibilidad a la insulina en WAT (gonadal) y aorta. Por otro lado, el tratamiento anti-TNF- $\alpha$  redujo la activación de NF- $\kappa$ B, teniendo efecto por lo tanto en un amplio abanico de moléculas controladas por este factor de transcripción e implicadas en la disfunción vascular.

El hecho de que los seres humanos adultos expresen BAT funcional aumenta el campo de terapias frente a la obesidad y a la diabetes enfocadas a incrementar el gasto energético. Estudios como el recientemente publicado por Gómez-Hernández et al. amplían nuestro conocimiento sobre la importancia del BAT y cómo la lipopatía del mismo es responsable del estado inflamatorio, la activación endotelial, la disfunción vascular y la resistencia a la insulina vascular en este modelo animal.

## Bibliografía

1. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *New Engl J Med*. 2009;360:1509–17.
2. Dandona P, Ahmad A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *TRENDS in Immunology*. 2004;25:4–7.

María Miana Ortega

*Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina,  
Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España*  
Correo electrónico: [mmianaortega@med.ucm.es](mailto:mmianaortega@med.ucm.es)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2012.09.001>

## La inhibición de HSP90 mediante 17-DMGA reduce el estrés oxidativo en aterosclerosis experimental

Madrigal-Matute J, Fernández-García CE, Gómez-Guerrero C, López-Franco O, Muñoz-García B, Egido J, et al. HSP90 inhibition by 17-DMGA attenuates oxidative stress in experimental atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2012;95:116–123.

**Objetivos:** Las especies reactivas de oxígeno (ERO) participan en la aterogénesis a través de diferentes mecanismos incluyendo el estrés oxidativo y la inflamación. Proteínas como MEK y algunas subunidades de la NADPH oxidasa (NOX) son proteínas cliente de la proteína de choque térmico 90 (HSP90). En este trabajo se investigaron las propiedades antioxidantes de un inhibidor de HSP90, el 17-DMAG en aterosclerosis experimental.

**Métodos y resultados:** El tratamiento de ratones ApoE<sup>-/-</sup> con 17-DMAG (2 mg/kg cada 2 días durante 10 semanas) redujo los niveles de ERO y la activación de ERK en placas aórticas en comparación con los animales control. Asimismo, el tratamiento de células de músculo liso vascular (CMLV) con 17-DMAG incrementó los niveles de HSP27 y HSP70 e inhibió la activación de ERK. 17-DMAG redujo la producción de ERO

dependiente de NADPH oxidasa en CMLV y monocitos, observándose además una marcada reducción en la producción de ERO dependiente de NADPH oxidasa en células HSP90siRNA y el patrón contrario en las HSP70siRNA. 17-DMAG también redujo la expresión de Nox1 y Nox2 en CMLV y monocitos, modulando asimismo la diferenciación de monocito a macrófago inducida por ERO. Finalmente, la región inflamatoria de las placas ateroscleróticas humanas presentó un aumento en la expresión de Nox1 y Nox2 que colocalizaba con CMLV, macrófagos y células productoras de EROs.

**Conclusión:** Nuestros resultados sugieren que los inhibidores de HSP interfieren con el estrés oxidativo y modulan la aterosclerosis experimental a través de la reducción de factores prooxidantes.

## Comentario

Un gran número de estudios experimentales en animales ha demostrado que los diversos factores de riesgo implicados en la aterosclerosis incrementan la producción de radicales libres, no solo a partir de células endoteliales sino también de las CMLV y de la adventicia. El aumento de ERO inicia una serie de procesos implicados en la aterogénesis, incluyendo la expresión de moléculas de adhesión, la estimulación de la proliferación y migración de células del músculo liso vascular, apoptosis del endotelio, oxidación de lípidos, activación de metaloproteinasas de matriz extracelular y alteración de la actividad vasomotora. Sin embargo,