

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-κB 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 glutation 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 insulina², se valoró la posibilidad de que el TNF-α, 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-α 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-α 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-α redujo la activación de NF-κB, 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 lipoatrofia 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

- 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.
- 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*

<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^{-/-} 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 Noxo1 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 Noxo1 que colocalizaba con CMLV, macrófagos y células productoras de EROs.

Conclusión: Nuestros resultados sugieren que los inhibidores de HSP interfiere 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,

aunque se haya demostrado la implicación de las especies ERO en la aterogénesis, no están bien definidos los mecanismos moleculares a través de los cuales participan en el desarrollo de la placa de ateroma. Resultados previos del grupo demostraron que la modulación de los valores de las proteínas de choque térmico podía regular diversos procesos relacionados con la aterosclerosis como la inflamación y la apoptosis¹. Observaron cómo HSP90 —proteína chaperona que participa en el correcto ensamblaje de múltiples proteínas, incluidos mediadores de señales de transducción y reguladores transcripcionales— se encontraba incrementada en la región inflamatoria de la lesión aterosclerótica. La inhibición de HSP90 redujo la respuesta inflamatoria en aterosclerosis experimental a través del aumento indirecto de la expresión de otras HSP ateroprotectoras (HSP70) y de la inhibición de la actividad de factores de transcripción proinflamatorios¹. Siguiendo esta misma línea de trabajo se hipotetizó sobre el posible papel de la inhibición de la HSP90 mediante la utilización de 17-DMAG en la reducción del estrés oxidativo en aterosclerosis experimental.

El sistema NADPH oxidasa es la principal fuente de producción de ERO en la pared de los vasos y está presente en células endoteliales, CMLV y en monocitos/macrófagos. Está compuesta por diversas subunidades entre las cuales y dentro del complejo de membrana se encuentra la subunidad gp91phox que a su vez posee diversos homólogos de los cuales los más frecuentes en vaso son los llamados Nox 4 y Nox1. Nox4 se expresa de manera constitutiva y posee baja actividad catalítica, sin embargo Nox1, inactiva en condiciones basales, muestra una baja expresión pero una alta actividad en condiciones patológicas y está asociada con el daño cardiovascular. La producción de ERO mediada por la NADPH oxidasa puede tener un papel crucial en la iniciación y en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica.

Según los resultados obtenidos en este estudio, la inhibición de HSP90 redujo significativamente los niveles de ERO en placas ateroscleróticas de ratones ApoE^{-/-} así como en CMLV y macrófagos.

El aumento en la expresión de proteínas de choque térmico ateroprotectoras así como la atenuación de la activación de ERK observados tras la inhibición con HSP90 podría

inhibir el estrés oxidativo en la aterosclerosis. Existen datos previos de otros grupos que indican que la HSP70 podría desempeñar un papel clave en la protección de las CMLV vascular frente al estrés oxidativo; asimismo HSP27 podría modular el efecto de la elastasa y otros mediadores de apoptosis en este mismo tipo celular².

En el estudio se demuestra también una reducción de la actividad de la NADPH oxidasa tras la inhibición de HSP90 así como en los niveles de las subunidades Nox1 y Noxo1. Los autores destacan que aunque la reducción en los niveles de subunidades no tiene por qué reflejarse en un descenso en la actividad de la enzima, este efecto podría ser también ateroprotector en un tratamiento a largo plazo incluyendo la reducción en la diferenciación de monocito a macrófago, un proceso clave en la formación de células espumosas y la aterogénesis.

Con el objetivo de clarificar la importancia de Nox1 y Noxo1 en la modulación de la aterosclerosis se observó su expresión en placas ateroscleróticas de carótida humana, observándose un aumento de ambas fundamentalmente en la región inflamatoria que colocalizaba con CMLV, macrófagos y células productoras de ERO. Estos datos resaltan la importancia de las ERO derivadas de Nox1 en las lesiones ateroscleróticas humanas.

Bibliografía

1. 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.
2. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1547-59.

María Ortega Ortega
Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina,
Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España
Correo electrónico: mmianaortega@med.ucm.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2012.09.002>