

Acción hipoglucemiante de las tiazolidindionas/PPAR γ por inhibición de la vía de la cinasa c-Jun NH $_2$ -terminal (JNK)

Hypoglycemic action of thiazolidinediones/peroxisome proliferator-activated receptor γ by inhibition of the c-Jun NH $_2$ -terminal kinase pathway

Díaz-Delfín J, Morales M y Caelles C

Diabetes. 2007;56:1865-71.

La diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) se desarrolla como consecuencia de la disfunción progresiva de las células beta-pancreáticas que se produce durante la resistencia a la insulina crónica. La activación de la cinasa c-Jun NH $_2$ -terminal (JNK) inhibe la señalización de la insulina in vitro e in vivo, promoviendo así la resistencia a la insulina. Por el contrario, la activación de los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR) de tipo γ mediante tiazolidindionas (TZD) incrementa la sensibilidad a la insulina. Aquí demostramos que las TZD rosiglitazona y troglitazona inhiben la activación de la cinasa JNK mediada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en adipocitos 3T3-L1. Nuestros resultados indican que el PPAR γ está implicado en esta acción inhibidora, ya que: a) es reproducible mediante la adición de otros ligandos agonistas de PPAR γ , químicamente no relacionados con las TZD y, además, se bloquea mediante antagonistas de PPAR γ ; b) está estimulada por la sobreexpresión de PPAR γ , y c) se suprime mediante ácido ribonucleico de interferencia para PPAR γ . Asimismo, demostramos que la rosiglitazona inhibe la activación de JNK y promueve la supervivencia de las células beta-pancreáticas expuestas al tratamiento con la interleucina (IL) 1 β . La inducción anómala de la actividad JNK, observada in vivo en tejidos periféricos de 2 modelos animales distintos de obesidad, se inhibe mediante el tratamiento con rosiglitazona. De la misma forma, la rosiglitazona es incapaz de incrementar la captación de glucosa inducida por insulina en adipocitos primarios procedentes de ratones *ob/ob* JNK1 $^{-/-}$. En consonancia con estos resultados, también demostramos que la acción hipoglucemiante de la rosiglitazona se suprime en ratones con obesidad inducida mediante la dieta, y deficientes en JNK1. En resumen, en este trabajo describimos un nuevo mecanismo basado en la modulación de la vía JNK, y que está implicada en las acciones hipoglucemiantes y potencialmente protectoras de las células beta-pancreáticas que ejercen PPAR γ y TZD.

COMENTARIO

La familia de proteínas cinasas c-Jun NH $_2$ -terminal (JNK) consta de 3 isoformas, JNK1, JNK2 y JNK3, codificadas

por genes distintos. Las formas JNK1 y JNK2 presentan expresión ubicua, mientras que la isoforma JNK3 está prácticamente restringida al cerebro, corazón y testículos. Los ácidos grasos (AG) libres, las citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α]) o la hiperglucemia son potentes inductores de las JNK 1,2 , que son cruciales para estimular el proceso inflamatorio y la inhibición de la acción de la insulina características de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la resistencia a la insulina y la obesidad. Por ejemplo, se ha demostrado que la actividad de JNK se encuentra inducida en tejidos periféricos de individuos obesos³. La inhibición de las distintas isoformas de JNK por separado en ratones transgénicos, o la supresión de la actividad JNK total mediante inhibidores selectivos (CC105, SP600125), ha demostrado la implicación de esta cinasa en el desarrollo de la obesidad y la resistencia a la insulina^{1,2,4}. Específicamente, las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina se reducen en ratones knockout JNK1 $^{-/-}$, mientras que en ratones JNK2 $^{-/-}$ se observa una expresión mayor de citocinas proinflamatorias, como por ejemplo la proteína quimiotáctil para monocitos de tipo 1 (MCP-1), la interleucina (IL) 6 o el TNF- α , todas ellas relacionadas con el proceso aterosclerótico.

Este estudio demuestra que tanto la sobreexpresión de los receptores activados por proliferadores peroxisómicos de tipo γ (PPAR γ), como su activación mediante agonistas sintéticos (tiazolidindionas [TZD], rosiglitazona) inhiben la estimulación de la actividad JNK por parte de IL-1 o TNF- α in vitro, en adipocitos 3T3-L1 y células betapancreáticas, e in vivo en tejidos periféricos (hígado, tejido adiposo, músculo esquelético) de ratones obesos. No se ha observado inhibición de la actividad JNK total en ratones JNK1 $^{-/-}$ obesos inducidos mediante dieta rica en grasas, lo que indica la implicación exclusiva de esta isoforma. La inhibición de las JNK proporciona, según los autores, un mecanismo adicional mediante el cual las TZD podrían tener actividad hipoglucemiante protectora de las células beta-pancreáticas. En otros estudios ya se había indicado que las citocinas y AG activan específicamente la actividad JNK1 en distintos modelos animales de obesidad, así como la fosforilación de un residuo de serina específico de IRS-1, característica de la resistencia a la insulina⁵. El déficit en JNK1 atenúa la obesidad, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia. En consecuencia, el antagonismo selectivo de JNK1 o de su vía de señalización específica podría ser útil para el tratamiento de la obesidad, la resistencia a la insulina y la DM2.

Además de las acciones aquí descritas sobre la actividad JNK en adipocitos y células pancreáticas, la inhibición de la actividad JNK por parte de las TZD también podría ser útil para el tratamiento de la aterosclerosis. Distintos estudios han indicado propiedades proaterogénicas para las JNK, cuya actividad se encuentra activada en la lesión aterosclerótica. La inhibición de las JNK mediante mutantes negativos o la inhibición farmacológica (SP600125) de la actividad JNK en ratones deficientes en apolipoproteína E previene la aterosclerosis^{6,7}. En la respuesta inflamatoria clásica que se produce durante el proceso aterosclerótico, la adhesión celular es seguida de la trasmigración de

los leucocitos a través de la capa endotelial hasta la íntima, en un proceso gobernado por la MCP-1 y otras quimiocinas, que promueven la selección de monocitos y linfocitos T. En este proceso inflamatorio, el TNF- α y la IL-1 también desempeñan un papel clave, ya que estimulan la expresión de moléculas de adhesión (molécula de adhesión vascular tipo 1, P-selectina, E-selectina y molécula de adhesión intercelular tipo 1) por parte de los leucocitos, favoreciendo así la interacción célula-célula que contribuye enormemente al inicio de la aterosclerosis. Se ha demostrado que la vía de las JNK es requerida para la inducción de las moléculas de adhesión por parte del TNF- α ⁸, regulando al mismo tiempo la selección de monocitos y linfocitos T⁹. Por otro lado, la captación de lipoproteínas de baja densidad oxidadas por parte de macrófagos y células musculares lisas requiere la inducción de la expresión de receptores, como SR-A o CD36 por parte de JNK2⁸, y así se contribuye a la formación de células espumosas y se facilita el transporte reverso de colesterol, uno de los procesos centrales en el proceso antiaterogénico. Igualmente, la isoforma JNK1 es requerida específicamente para la biosíntesis de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α) inducida por lipopolisacáridos en macrófagos. La actividad JNK también es importante en estadios avanzados de la formación de la placa, pues interviene en el incremento de expresión de diversas metaloproteinasas de matriz⁸. Esto indica que las JNK desempeñan un papel en el proceso de ruptura de las lesiones ateroscleróticas. Finalmente, la diferenciación de linfocitos CD4 Thelper (Th) a células Th1 y Th2 efectoras es también mediada por las vías de señalización JNK2 y JNK1, respectivamente⁸. Hay estudios que demuestran que otra TZD, la pioglitazona, reduce la hiperplasia de la neointima que se produce durante la aterosclerosis y, por lo tanto, podría ser útil para el tratamiento de la aterosclerosis. Este efecto podría ser consecuencia, al menos en parte, de la inhibición de la actividad JNK. Además de los efectos potencialmente beneficiosos en la formación de la placa de ateroma que tendría la inhibición de la actividad JNK, las TZD presentan otros efectos adicionales, como son la inhibición de la activación del factor de transcripción proinflamatorio NF- κ B o la mejora del perfil lipídico en pacientes tratados. No obstante, aún no está claro si la inhibición inespecífica de los diferentes subtipos de JNK podría resultar beneficiosa o, por el contrario, sería preferible la inhibición específica de cada isoforma por separado. En este segundo caso, se minimizarían los efectos secundarios no deseados, y debidos al amplio espectro de expresión y acción que tienen las JNK. Aunque Díaz-Delfín et al indican la implicación de la isoforma JNK1, no debe descartarse un papel para las otras isoformas, especialmente JNK2, que también se expresa de manera ubicua. Los autores demuestran *in vitro* que la reducción de la actividad JNK no es exclusiva de compuesto (rosiglitazona), ni de clase (TZD), pues tanto la troglitazona, como otros ligandos agonistas de PPAR γ , químicamente no relacionados con las TZD, presentan un efecto similar. Por ello, sería interesante determinar si el efecto de la rosiglitazona, la troglitazona y los otros agonistas de PPAR γ en la actividad JNK,

demostrado *in vitro* e *in vivo* en este estudio, también se produce en el endotelio vascular y en los macrófagos. Puesto que la conservación elevada de dominios estructurales dificulta el desarrollo de compuestos con selectividad específica para las distintas isoformas de JNK, se podría determinar si los distintos agonistas de PPAR γ que reducen la actividad JNK actúan de manera selectiva en estas isoformas.

Xavier Palomer

Bibliografía

- Bennett BL, Satoh Y, Lewis AJ. JNK: a new therapeutic target for diabetes. *Curr Opin Pharmacol*. 2003;3:420-5.
- Tuncman G, Hirosumi J, Solinas G, Chang L, Karin M, Hotamisligil GS. Functional *in vivo* interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:10741-6.
- Steinberg GR, Michell BJ, Van Denderen BJ, Watt MJ, Carey AL, Fam BC, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced skeletal muscle insulin resistance involves suppression of AMP-kinase signaling. *Cell Metab*. 2006;4:465-74.
- Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Gorgun CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*. 2002;420:333-6.
- Waetzig V, Herdegen T. Context-specific inhibition of JNKs: overcoming the dilemma of protection and damage. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26:455-61.
- Squadrito F, Minutoli L, Esposito M, Bitto A, Marini H, Seminara P, et al. Lipid peroxidation triggers both c-Jun N-terminal kinase (JNK) and extracellular-regulated kinase (ERK) activation and neointimal hyperplasia induced by cessation of blood flow in the mouse carotid artery. *Atherosclerosis*. 2005;178:295-302.
- Ricci R, Sumara G, Sumara I, Rozenberg I, Kurrer M, Akhmedov A, et al. Requirement of JNK2 for scavenger receptor A-mediated foam cell formation in atherogenesis. *Science*. 2004;306:1558-61.
- Sumara G, Belwal M, Ricci R. "Jnking" atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62:2487-94.
- Li YS, Shyy JY, Li S, Lee J, Su B, Karin M, et al. The Ras-JNK pathway is involved in shear-induced gene expression. *Mol Cell Biol*. 1996;16:5947-54.

Inhibición de la lisil-oxidasa (LOX) por parte del TNF- α : un nuevo mecanismo de disfunción endotelial inducido por el TNF- α

Lysyl oxidase (LOX) down-regulation by TNF- α : A new mechanism underlying TNF- α -induced endothelial dysfunction

Rodríguez C, Alcludia JF, Martínez-González J, Raposo B, Navarro MA y Badimon L

***Atherosclerosis*. 2008;196:558-64. doi:10-1016/j.atherosclerosis.2007.06.002**

Objetivo. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citocina proinflamatoria que induce disfunción endotelial y promueve la progresión de la aterosclerosis.