

miento cardíaco posnatal sucede principalmente por hipertrofia. En distintos modelos de hipertrofia cardíaca inducida en modelos murinos, se han observado cambios en los valores proteicos de diversos E2F, y se ha demostrado, por ejemplo, que la inhibición de E2F con péptidos específicos previene el desarrollo de la hipertrofia cardíaca⁵. Asimismo, aún cuando la hipertrofia cardíaca se encuentra en fase compensada o no patológica, es decir, sin alteración de la función cardíaca, se produce una reducción en la oxidación de los ácidos grasos, acompañada de un incremento de la oxidación de piruvato⁶. Esta reducción en la oxidación de ácidos grasos deriva, al menos en parte, de la alteración en la expresión de PPAR y de algunos de los genes regulados por éstos, entre los cuales destaca PDK4⁶. El corazón es un tejido que pierde su funcionalidad debido a la acumulación excesiva de lípidos como consecuencia de una oxidación menor de ácidos grasos, el cual es un fenotipo típico del corazón hipertrofiado. Esto es así porque se genera un exceso de distintos intermediarios lipídicos potencialmente tóxicos, como son el diacilglicerol y las ceramidas. Las ceramidas, por ejemplo, que en condiciones fisiológicas modulan el metabolismo energético celular y se relacionan con la regulación celular de la proliferación, diferenciación y apoptosis, se encuentran incrementadas en modelos de lipotoxicidad cardíaca, alteración de la señalización de la insulina e inflamación⁷.

Hay una relación muy cercana entre un estado de inflamación crónica y la hipertrofia cardíaca. Por ejemplo, la inducción de hipertrofia con fenilefrina o lipopolisacáridos (LPS) en distintos modelos celulares *in vitro* conlleva la activación del factor de transcripción nuclear proinflamatorio NF- κ B, ya que aumentan los valores de MCP-1, gen que está bajo control transcripcional de NF- κ B. Además, este aumento es reversible con el inhibidor de NF- κ B partenolida. Resulta interesante observar que la activación de NF- κ B ocurre de manera paralela a una reducción en la expresión de PDK4, lo cual refuerza la correlación entre activación de NF- κ B, disminución del catabolismo lipídico e hipertrofia. De la misma manera, el ácido graso saturado palmítico reduce la expresión de PDK4 y la oxidación de ácidos grasos. Todos estos estudios han demostrado que la inhibición de la expresión de PDK4 se produciría, al menos en parte, por la interacción física entre la subunidad p65 de NF- κ B y PPAR β/δ . No obstante, tal como se desprende del trabajo aquí comentado, no se debería descartar un papel potencial para E2F1. Esto es así porque hay evidencias de una relación entre NF- κ B y E2F1. Por ejemplo, se sabe que p65 puede seleccionar E2F1 y regular la actividad transcripcional de este último³. E2F1 interactúa físicamente con p50/p65 en células estimuladas con LPS, hecho que activa totalmente la transcripción de genes diana de NF- κ B⁸. Por otro lado, las cinasas IKK (I κ B cinasas), que fosforilan I κ B y provocan su degradación y posterior activación de NF- κ B, pueden inhibir la actividad transcripcional de E2F1-F3. El efecto mediado por IKK es independiente de Rb, pero requiere la presencia de p65, y parece que las IKK actuarían modificando de forma directa o indirecta la acetilación y fosforilación de E2F. Asimismo, se ha descrito que TNF- α inhibe la proliferación de fibroblastos y queratinocitos, además de reducir la expresión de genes diana de E2F en células endoteliales³, y se ha indicado que

probablemente TNF- α actuaría por medio de la vía IKK. En resumen, y a la vista de todos estos datos, sería interesante examinar la posible relación existente entre E2F y PDK4 en la desregulación del metabolismo que se produce durante la evolución de la hipertrofia cardíaca patológica.

Xavier Palomer

Bibliografía

1. Zhao G, Jeoung NH, Burgess SC, Rosaeen-Stowe KA, Inagaki T, Latif S, et al. Overexpression of pyruvate dehydrogenase kinase 4 in heart perturbs metabolism and exacerbates calcineurin-induced cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:H936-H943.
2. 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.
3. Araki K, Kawachi K, Tanaka N. IKK/NF- κ B signaling pathway inhibits cell-cycle progression by a novel Rb-independent suppression system for E2F transcription factors. *Oncogene*. 2008;27:5696-705.
4. Sellers WR, Novitsch BG, Miyake S, Heith A, Otterson GA, Kaye FJ, et al. Stable binding to E2F is not required for the retinoblastoma protein to activate transcription, promote differentiation, and suppress tumor cell growth. *Genes Dev*. 1998;12:95-106.
5. Vara D, Bicknell KA, Coxon CH, Brooks G. Inhibition of E2F abrogates the development of cardiac myocyte hypertrophy. *J Biol Chem*. 2003;278:21388-94.
6. Akki A, Smith K, Seymour AM. Compensated cardiac hypertrophy is characterised by a decline in palmitate oxidation. *Mol Cell Biochem*. 2008;311:215-24.
7. Park TS, Hu Y, Noh HL, Drosatos K, Okajima K, Buchanan J, et al. Ceramide is a cardiotoxin in lipotoxic cardiomyopathy. *J Lipid Res*. 2008;49:2101-12.
8. Lim CA, Yao F, Wong JJ, George J, Xu H, Chiu KP, et al. Genome-wide mapping of RELA(p65) binding identifies E2F1 as a transcriptional activator recruited by NF- κ B upon TLR4 activation. *Mol Cell*. 2007;27:622-35.

Las vías inflamatorias son activadas durante la hipertrofia en cardiomiocitos y atenuadas por los receptores activados por proliferadores peroxisómicos PPAR α y PPAR δ

Inflammatory pathways are activated during cardiomyocyte hypertrophy and attenuated by peroxisome proliferator-activated receptors PPAR α and PPAR δ

Smeets PJH, Teunissen BEJ, Planavila A, De Vogel-van den Bosch H, Willemsen PHM, Van der Vusse GJ, Van Bilsen M

J Biol Chem. 2008;283:29109-18.

Diferentes trabajos publicados recientemente indican que la inflamación desempeña un papel importante en la hipertrofia y la insuficiencia cardíacas. Se ha descrito

que los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR) son capaces de atenuar las vías de señalización inflamatorias y, como consecuencia, pueden interferir en la remodelación cardíaca. De acuerdo con ello, los objetivos del presente estudio fueron explorar la relación entre la hipertrofia de los cardiomiocitos y la inflamación, e investigar si PPAR α y PPAR δ son capaces de inhibir la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) y, como consecuencia, la respuesta de crecimiento hipertrófico en los cardiomiocitos neonatales de rata (NCM). Los valores de ácido ribonucleico mensajero para distintos marcadores de hipertrofia cardíaca e inflamación se incrementaron después del tratamiento con el factor prohipertrófico fenilefrina (PE) o la quimiocina factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). La inducción de genes inflamatorios era rápida (durante las 2 h siguientes a la estimulación) y transitoria, mientras que la inducción de genes marcadores de hipertrofia era más gradual (con un pico a las 24-48h). Ambas vías parecían converger en NF- κ B, dado que tanto PE como TNF- α incrementaban la actividad de unión de NF- κ B determinada mediante ensayo de movilidad electroforética. La activación transcripcional de la construcción NF- κ B/reporter inducida por p65 fue suprimida de forma significativa al cotransfectar transitoriamente con PPAR α o PPAR δ en presencia de sus ligandos respectivos. Finalmente, la sobreexpresión mediante adenovirus de PPAR α y PPAR δ atenuó de manera importante el incremento del tamaño celular y la expresión de genes marcadores de la hipertrofia en CNM estimulados con PE. En conjunto, estos datos revelan una relación muy próxima entre las vías de señalización inflamatoria e hipertrófica en el cardiomiocito. Asimismo, se ha demostrado que ambos PPAR, PPAR α y PPAR δ , son capaces de mitigar la hipertrofia del cardiomiocito in vitro mediante la inhibición de la activación de NF- κ B.

COMENTARIO

Los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR) son factores de transcripción nuclear que controlan una gran variedad de procesos celulares relacionados con el metabolismo de los lípidos y de la glucosa, la proliferación y la diferenciación celular o la inflamación. Los PPAR requieren la heterodimerización con otro receptor nuclear, el receptor de retinoides X (RXR), para ser transcripcionalmente activos. La unión de un ligando al complejo PPAR-RXR modifica su conformación estructural, lo que favorece la unión de proteínas coactivadoras. Este complejo multimérico puede entonces unirse a la región promotora del gen diana, que contiene un elemento de respuesta a PPAR (PPRE), e inducir en consecuencia la transcripción de este gen. Hay 3 subtipos de PPAR, PPAR α , PPAR γ y PPAR δ , si bien sólo las isoformas α y δ se expresan de manera importante en el corazón, donde probablemente llevan a cabo funciones parcialmente solapadas. Se ha indicado que PPAR α y, sobre todo, PPAR δ son las isoformas predominantes en este tejido, y que podrían tener un papel terapéutico potencial durante la hi-

peretrofia cardíaca. Esto es así porque se ha descrito que, durante la hipertrofia, el desplazamiento que se produce en el uso de sustratos desde los ácidos grasos hacia la glucosa se asocia con una desactivación de PPAR. De hecho, se considera PPAR δ el principal inductor de la utilización y la oxidación de ácidos grasos en corazón. El trabajo de Smeets et al se ha centrado principalmente en el análisis de la actividad del factor de transcripción nuclear pro-inflamatorio NF- κ B en cardiomiocitos neonatales de rata, a los cuáles se ha inducido PPAR α o PPAR δ , y en presencia de los estímulos prohipertróficos fenilefrina (PE) o factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). En el trabajo se demuestra que la activación de PPAR α y PPAR δ es capaz de inhibir la actividad de NF- κ B y el crecimiento hipertrófico en presencia de PE o TNF- α . Resulta interesante observar también que el incremento del tamaño celular y la expresión de genes marcadores de la hipertrofia se suprimen significativamente al cotransfectar transitoriamente con PPAR α o PPAR δ en presencia de sus respectivos ligandos. NF- κ B destaca entre las vías de señalización implicadas en el crecimiento hipertrófico del miocardio y, ya en estudios anteriores, se había demostrado la existencia de una relación muy cercana entre los PPAR y NF- κ B. Por ejemplo, la inducción de hipertrofia con PE o lipopolisacáridos (LPS) en cardiomiocitos neonatales de rata y células H9c2, respectivamente, conlleva la activación de la expresión de los genes diana de NF- κ B, hecho que se reprime en presencia de agonistas específicos de PPAR δ ^{1,2}. En estos modelos se demostró, además, que la inhibición de la actividad de NF- κ B se producía por interacción física entre la subunidad p65 de NF- κ B, que contiene el potente dominio de activación transcripcional, y PPAR δ ³. Este mecanismo de control transcripcional, llevado a cabo por los PPAR, se conoce como transrepresión. También se ha indicado que la unión entre p65 y PPAR δ podría ser la causa de la disminución en la expresión de los genes diana de PPAR observada en el modelo in vivo de hipertrofia cardíaca inducida por constricción de la arteria aorta en rata. Aunque Smeets et al demuestran que el aumento de PPAR α o PPAR δ en presencia de sus ligandos respectivos es capaz de inhibir la actividad NF- κ B, no investigan el mecanismo potencial subyacente. Por ello, podría resultar interesante demostrar si la inhibición de la actividad NF- κ B que se observa al sobreexpresar PPAR α o PPAR δ por separado, y en ausencia de ligandos activadores, se produce por transrepresión. En caso contrario, podrían utilizarse, por ejemplo, agonistas de RXR (ácido 9-cis-retinoico o ligandos sintéticos, como LG1069 y LG100268) para elucidar si se requiere de la heterodimerización con RXR para llevar a cabo esta función inhibidora. Por otro lado, en hepatocitos HepG2, se ha demostrado que GW501516 interfiere con la reacción inflamatoria de fase aguda inducida con interleucina 6, mediante la inhibición de la actividad transcripcional de STAT3, lo cual indica otro posible mecanismo de acción, al menos para los agonistas de PPAR δ ⁴.

En células no estimuladas, NF- κ B se encuentra unido a I κ B en el citoplasma, donde es inactivo, pero en presencia de un estímulo (p. ej., TNF- α), I κ B es fosforilada por la

I κ B cinasa (IKK) y se convierte en sustrato para la degradación proteosomal, liberando NF- κ B, que podrá translocar al núcleo donde se unirá a secuencias específicas en los promotores de sus genes diana. La activación de PPAR δ en cardiomiocitos neonatales mediante el agonista GW0742 o por sobreexpresión con adenovirus regula de forma negativa la producción de TNF- α inducida por LPS⁵. En concreto, el LPS provoca la degradación del inhibidor de NF- κ B, I κ B, hecho que es revertido con GW0742⁵. No obstante, otro estudio parecido había demostrado que L165041, otro ligando de PPAR δ , no modificaba los valores de I κ B en células H9c2 tratadas con LPS⁵. Por otro lado, los PPAR activan el consumo de ácidos grasos en músculo esquelético y corazón, y como consecuencia limitan la síntesis y la acumulación de triglicéridos y metabolitos derivados, como por ejemplo el diacilglicerol y las ceramidas⁶. Dado que la proteína cinasa C –que se encuentra activada en pacientes con valores plasmáticos elevados de ácidos grasos y que puede activarse mediante diacilglicerol– es capaz por sí misma de activar NF- κ B a través de la fosforilación de IKK⁷, el incremento de la actividad PPAR podría resultar en una activación menor de NF- κ B. En consecuencia, también podría resultar interesante investigar los valores de I κ B o de IKK en cardiomiocitos neonatales inducidos con PE o TNF- α y con la actividad PPAR α o PPAR δ inducida.

En conjunto, estos datos revelan una relación muy próxima entre las vías de señalización inflamatoria e hipertrofia en el cardiomiocito, y demuestran que tanto PPAR α como PPAR δ son capaces de mitigar la hipertrofia del cardiomiocito in vitro mediante la inhibición de la activación de NF- κ B. No obstante, debe tenerse en cuenta que este estudio se ha centrado exclusivamente en un modelo experimental, el de los cardiomiocitos neonatales de rata, que, aunque ampliamente utilizado y aceptado para el estudio de la hipertrofia cardíaca, tiene ciertas limitaciones. Así, es ampliamente conocido que algunos de los factores de transcripción implicados en el metabolismo y la inflamación, como por ejemplo los PPAR, se expresan en menor cantidad en células humanas que en roedores, donde, además, estos PPAR regulan la expresión génica de manera diferente⁸. Por otro lado, se ha descrito que el incremento de PPAR δ en queratinocitos mediante agonistas comporta una estimulación de la actividad NF- κ B en respuesta a TNF- α , al contrario que en cardiomiocitos⁹. Esto indica que también podrían haber mecanismos diferentes según el tejido, lo cual dificulta la potencial aplicación in vivo de estos agonistas.

Xavier Palomer

Bibliografía

- Planavila A, Rodríguez-Calvo R, Jove M, Michalik L, Wahli W, Laguna JC, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta activation inhibits hypertrophy in neonatal rat cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 2005;65:832-41.
- Planavila A, Laguna JC, Vázquez-Carrera M. Nuclear factor-kappaB activation leads to down-regulation of fatty acid oxidation during cardiac hypertrophy. *J Biol Chem.* 2005;280:17464-71.
- Vermeulen L, De Wilde G, Van Damme P, Vanden Berghe W, Haegeman G. Transcriptional activation of the NF-kappaB p65 subunit by mitogen- and stress-activated protein kinase-1 (MSK1). *EMBO J.* 2003;22:1313-24.
- Kino T, Rice KC, Chrousos GP. The PPARdelta agonist GW501516 suppresses interleukin-6-mediated hepatocyte acute phase reaction via STAT3 inhibition. *Eur J Clin Invest.* 2007;37:425-33.
- Ding G, Cheng L, Qin Q, Frontin S, Yang Q. PPARdelta modulates lipopolysaccharide-induced TNFalpha inflammation signaling in cultured cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2006;40:821-8.
- Luquet S, Gaudel C, Holst D, Lopez-Soriano J, Jehl-Pietri C, Fredenrich A, et al. Roles of PPAR delta in lipid absorption and metabolism: a new target for the treatment of type 2 diabetes. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1740:313-7.
- Jové M. Identificació de nous factors implicats en el desenvolupament de la resistència a la insulina. Thesis/Dissertation. 2005. p. 1-176.
- Lawrence JW, Li Y, Chen S, DeLuca JG, Berger JP, Umbenhauer DR, et al. Differential gene regulation in human versus rodent hepatocytes by peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha. PPAR alpha fails to induce peroxisome proliferation-associated genes in human cells independently of the level of receptor expression. *J Biol Chem.* 2001;276:31521-7.
- Di Poi N, Tan NS, Michalik L, Wahli W, Desvergne B. Antiapoptotic role of PPARbeta in keratinocytes via transcriptional control of the Akt1 signaling pathway. *Mol Cell.* 2002;10:721-33.

La administración prolongada de resveratrol reduce las alteraciones metabólicas y disminuye la presión sanguínea en ratas Zucker obesas

Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats

Rivera L, Morón R, Zarzuelo A, Galisteo M

Biochem Pharmacol. 2009;77:1053-63.

El resveratrol es un derivado polifenólico natural del estilbeno que se puede encontrar en distintos componentes de la dieta humana y que presenta un amplio e importante espectro de efectos en sistemas biológicos, incluidas acciones anticancerosas, antiinflamatorias, antioxidantes, cardioprotectivas y antienvjecimiento, así como propiedades beneficiosas contra enfermedades metabólicas. Este estudio analiza los efectos de la administración prolongada de resveratrol en distintas alteraciones funcionales derivadas del síndrome metabólico en ratas Zucker obesas, y los posibles mecanismos implicados. Los valores plasmáticos elevados de triglicéridos, colesterol total, ácidos grasos libres, insulina y leptina presentes en ratas Zucker obesas se redujeron en ratas que recibieron resveratrol. Además, el elevado contenido lipídico hepático era significativamente menor en ratas obesas tratadas con resveratrol, un efecto que se relacionó con un incremento de la fosforilación de la proteína cinasa activada por 5'-AMP (AMPK) y de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) en el hígado de estos anima-