

una línea celular murina, es factible pensar que también en macrófagos humanos esta PGE₂ podría inducir la activación transcripcional de *COX-2* y *mPGES-1* mediante un mecanismo de retroalimentación positiva. Esta retroalimentación positiva podría ser importante en el proceso de regulación de los procesos inflamatorios inducidos por las prostaglandinas, y constituiría una amplificación de la señal que podría jugar un papel clave en la modulación del proceso inflamatorio durante la aterosclerosis.

Bibliografía

1. Boyle JJ. Macrophage activation in atherosclerosis: pathogenesis and pharmacology of plaque rupture. *Curr Vasc Pharmacol*. 2005;3:63–8.
2. Díaz-Muñoz MD, Osma-García IC, Cacheiro-Llaguno C, Fresno M, Iniguez MA. Coordinated up-regulation of cyclooxygenase-2 and

microsomal prostaglandin E synthase 1 transcription by nuclear factor kappa B and early growth response-1 in macrophages. *Cell Signal*. 2010;22:1427–36.

3. Gupta SC, Sundaram C, Reuter S, Aggarwal BB. Inhibiting NF-kappaB activation by small molecules as a therapeutic strategy. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1799:775–87.

Xavier Palomer

Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM).

Departamento de Farmacología y Química Terapéutica, Facultad de Farmacia – Universitat de Barcelona,

Barcelona E-08028, España

Correo electrónico: xpalomer@ub.edu

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2012.12.003>

Cambios en el proteoma del miocardio en un modelo experimental de diabetes crónica e hipertensión: papel de receptor activado por proliferadores peroxisómicos de tipo alfa en la hipertrofia asociada

Ares-Carrasco S, Picatoste B, Camafeita E, Carrasco-Navarro S, Zubiri I, Ortiz A, Egido J, López JA, Tuñón J, Lorenzo O. Proteome changes in the myocardium of experimental chronic diabetes and hypertension: role of PPAR α in the associated hypertrophy. *J Proteomics*. 2012;75:1816–29.

La diabetes con o sin presencia de hipertensión daña el corazón. No obstante, actualmente no existe suficiente información sobre las patologías asociadas y la alteración de las proteínas implicadas. Por esta razón, nosotros estábamos interesados en la interacción potencialmente sinérgica entre la diabetes y la hipertensión en el corazón, centrándonos en la caracterización proteómica de los fenotipos patológicos y la respuesta hipertrófica asociada. Con este objetivo, tratamos ratas normotensas y ratas espontáneamente hipertensas (SHR) con estreptozotocina o vehículo. Después de 22 semanas, se estudiaron los ventrículos izquierdos de animales con diabetes tipo 1 (DM1), SHR, SHR/DM1 y control, mediante técnicas de proteómica. El análisis proteómico reveló que las ratas DM1, SHR y SHR/DM1 de larga duración presentaban, respectivamente, 24, 53 y 53 proteínas alteradas en el miocardio. El miocardio de los animales DM1 mostraba una sobreexpresión de proteínas apoptóticas y del citoesqueleto, y una disminución de enzimas anti-apoptóticas y del metabolismo mitocondrial. Estos cambios se vieron exacerbados en las ratas SHR y SHR/DM1, además de presentar una reducción en las enzimas de la β -oxidación de ácidos grasos libres. Además, los corazones de ratas SHR/DM1 presentaban un desequilibrio en los factores

específicos pro-hipertróficos, anti-apoptóticos y transportadores de ATP mitocondrial, que podrían causar un daño adicional. Las proteínas con expresión diferencial fueron validadas y, posteriormente, agrupadas en vías metabólicas específicas mediante la aplicación de técnicas de bioinformática. Estos estudios sugieren la implicación de los ácidos grasos libres y los receptores nucleares, así como de factores hipertróficos, en estas patologías. Aunque las enzimas de la β -oxidación no se indujeron en el corazón de ratas con DM1 o hipertensión, los receptores activados por proliferadores peroxisómicos de tipo α (PPAR α) fueron potencialmente activados por otras respuestas. En este sentido, la estimulación de PPAR α redujo la hipertrofia y los factores pro-hipertróficos como la anexina V en cardiomiocitos inducidos mediante tratamiento con concentraciones elevadas de glucosa o angiotensina II. Por lo tanto, la activación de PPAR α podría reflejar una respuesta compensatoria al cambio metabólico y el estatus apoptótico e hipertrófico que se produce durante la cardiomiopatía diabética e hipertensiva.

Comentario

La diabetes es una de las principales causas de insuficiencia cardíaca pues, si no se corrige, puede provocar hipertrofia cardíaca. Este proceso puede verse exacerbado cuando esta diabetes coexiste con hipertensión arterial, uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. El catabolismo de los ácidos grasos por medio de la β -oxidación mitocondrial es la principal fuente de producción de energía en el corazón sano, pero en respuesta a la hipertrofia se produce una respuesta adaptativa encaminada a incrementar la utilización de glucosa en detrimento de los ácidos grasos. Cuando aparece la resistencia a la insulina, se incrementa de nuevo el metabolismo de los ácidos grasos, hecho que favorece una acumulación de lípidos y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Al final se producirá un declive de la utilización tanto de ácidos grasos como de glucosa, alterándose la producción de energía y

la función contráctil, y creándose un círculo vicioso que conduce a la cardiomiopatía diabética. El objetivo de este trabajo ha consistido en caracterizar las modificaciones proteicas que se producen en el corazón durante la interacción de la diabetes y la hipertensión, dos patologías frecuentemente asociadas. El principal punto fuerte del estudio ha sido la aplicación de técnicas de proteómica avanzada, que permiten analizar cientos de proteínas en diferentes muestras biológicas de manera simultánea y, al mismo tiempo, permiten predecir su efecto en vías metabólicas específicas.

Los autores demuestran que en el miocardio de las ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina (DM1) se incrementaron los marcadores de hipertrofia cardíaca y disminuyeron las enzimas del metabolismo mitocondrial. Estos cambios se vieron potenciados aún más en las ratas SHR con o sin diabetes, donde además se observó una reducción en los niveles de las proteínas implicadas en el metabolismo de los ácidos grasos. Aunque no se observaron cambios en los niveles de enzimas claves de la β -oxidación de ácidos grasos, la actividad del receptor activado por proliferadores peroxisómicos de tipo alfa (PPAR α) se encontraba incrementada en el miocardio de ratas con DM1 y, sobre todo, en las ratas hipertensas con o sin diabetes. Este incremento se correlacionaba con una mayor expresión de la piruvato deshidrogenasa cinasa (PDK)4 y del coactivador de PPAR γ de tipo 1 α (PGC-1 α), pero no de otros genes diana de PPAR α , como la carnitina palmitoil transferasa (CPT)-1b. Estos resultados resultan en cierto modo sorprendentes, pues muchos de los genes de importación y oxidación de ácidos grasos son regulados por PPAR α . No obstante, concuerdan con lo que sucede en el corazón diabético, donde la activación crónica de PPAR α reduce la utilización de glucosa¹. Probablemente, la activación crónica de PDK4 es clave en este proceso, pues potencia mecanismos que re-programan el corazón para una mayor oxidación de ácidos grasos, pero sin provocar los efectos nocivos sobre el metabolismo que se podrían derivar, tal y como se ha demostrado en ratones con sobreexpresión de PDK4².

Este papel aparentemente contradictorio de PPAR α en la hipertrofia cardíaca durante la diabetes nos hace pensar en la función potencial de otro subtipo de PPAR presente en el corazón, el PPAR β/δ , del cual algunos estudios indican que es el subtipo predominante en el corazón. El metabolismo lipídico cardíaco es regulado de manera solapada por PPAR α y PPAR β/δ . No obstante, en ratones con una deficiencia selectiva y específica de PPAR β/δ en el corazón se produce hipertrofia y acumulación de lípidos³, procesos que no se dan cuando se suprime el PPAR α ⁴. Análogamente, la sobreexpresión de PPAR β/δ en el corazón de ratón, a diferencia de PPAR α , incrementa la utilización de glucosa, no acumula lípidos y no provoca disfunción cardíaca¹. Esto es debido probablemente a que PPAR β/δ es esencial para mantener la biogénesis mitocondrial en cardiomiocitos. Finalmente, pero no menos importante, un estudio ha revelado que la cardiomiopatía diabética inducida con estreptozotocina en ratas se caracteriza por hipertrofia ventricular, bradicardia, hipotensión sistólica, acumulación de lípidos intramiocárdica y, sobre todo, una reducción en los niveles proteicos de PPAR β/δ ³. En resumen, aunque el estudio de Lorenzo et al. ya sugiere la potencial participación de PPAR β/δ y otros

factores de transcripción que podrían cooperar con PPAR α , es evidente la necesidad de profundizar más en el papel del PPAR β/δ en estos modelos.

En resumen, este complejo y elegante estudio nos permite obtener tres conclusiones interesantes. En primer lugar, la ausencia de insulina en el miocardio de ratas con DM1 reduce la entrada de glucosa y el metabolismo mitocondrial, conduciendo a una acumulación de ROS y una reducción en la producción de energía. El papel principal de la insulina en el corazón en condiciones fisiológicas es promover la captación y la utilización de la glucosa vía glucólisis, reduciendo el consumo cardíaco de oxígeno e incrementando la eficiencia cardíaca. En condiciones patológicas como la diabetes y la hipertrofia cardíaca, la vía de señalización de la insulina se modifica claramente⁵. No obstante, a pesar de que se produzca hiperinsulinemia e hiperglucemia sistémica, el corazón diabético continúa usando ácidos grasos frente a la glucosa⁶. En segundo lugar, la hipertensión produce una alteración en el metabolismo de los ácidos grasos que provoca la acumulación de estos. Esta acumulación podría activar mecanismos compensatorios por activación de PPAR α encaminados no a estimular la β -oxidación de los ácidos grasos, sino a la prevención de la hipertrofia, como demuestran los mismos autores en cardiomiocitos inducidos con angiotensina II e hiperglucemia. Finalmente, en ratas diabéticas e hipertensas se desacopla la glucólisis y la oxidación de piruvato, resultando en una acumulación de intermediarios de la glucólisis que pueden derivar en la formación de productos finales de glucosilación avanzada y ROS. Como conclusión final, dado que la alteración de la oxidación de ácidos grasos parece ser una característica importante de la hipertrofia cardíaca asociada a la diabetes y la hipertensión, su prevención o su atenuación podrían ser una diana terapéutica importante para la prevención de la insuficiencia cardíaca que se deriva de estos procesos patológicos.

Bibliografía

1. Burkart EM, Sambandam N, Han X, Gross RW, Courtois M, Gierasch CM, et al. Nuclear receptors PPARbeta/delta and PPARalpha direct distinct metabolic regulatory programs in the mouse heart. *J Clin Invest.* 2007;117:3930–9.
2. Chambers KT, Leone TC, Sambandam N, Kovacs A, Wagg CS, Lopaschuk GD, et al. Chronic inhibition of pyruvate dehydrogenase in heart triggers an adaptive metabolic response. *J Biol Chem.* 2011;286:11155–62.
3. Yu BC, Chang CK, Ou HY, Cheng KC, Cheng JT. Decrease of peroxisome proliferator-activated receptor delta expression in cardiomyopathy of streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc Res.* 2008;80:78–87.
4. Liu J, Wang P, He L, Li Y, Luo J, Cheng L, et al. Cardiomyocyte-restricted deletion of PPARbeta/delta in PPARalpha-null mice causes impaired mitochondrial biogenesis and defense, but no further depression of myocardial fatty acid oxidation. *PPAR Res.* 2011;2011:372854.
5. Iliadis F, Kadowglou N, Didangelos T. Insulin and the heart. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93 Suppl 1:S86–91.
6. Dirix E, Schwenk RW, Glatz JF, Luiken JJ, van Eys GJ. High fat diet induced diabetic cardiomyopathy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2011;85:219–25.

Xavier Palomer
*Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y
Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM),
Departamento de Farmacología y Química Terapéutica,*

*Facultad de Farmacia, Universitat de Barcelona,
Barcelona, España*
Correo electrónico: xpalomer@ub.edu

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2012.12.004>