

Relación entre el daño oxidativo del ADN y la patogénesis de la aterosclerosis y del síndrome metabólico

Relationship between oxidative DNA damage and pathogenesis of atherosclerosis and metabolic syndrome



“Los factores de riesgo de aterosclerosis producen un aumento de las especies reactivas de oxígeno en los vasos, lo cual genera daños en el ADN nuclear y el ADN mitocondrial, lo que contribuiría a la disfunción endotelial. Diversos estudios han tratado de establecer una relación causal entre el daño oxidativo del ADN y la patogénesis de la aterosclerosis y del síndrome metabólico.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Marschall S. Runge

University of North Carolina at Chapel Hill, Department of Medicine, Chapel Hill, EE.UU.

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 + Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor, autoevaluación.

Chapel Hill, EE.UU. (especial para SIIC)

SIIC: ¿Cuáles son los conceptos actuales más importantes sobre la relación entre aterosclerosis, daño del ADN y síndrome metabólico?

MR: Los factores de riesgo de aterosclerosis, entre los que se incluyen el tabaquismo, la hipercolesterolemia, la diabetes y la hipertensión, incrementan la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en la vasculatura y en el resto del organismo. Las ROS producen daños en macromoléculas como el ADN, lo cual afecta el apareamiento de bases, produce delección de éstas, ruptura de cadenas de ADN y bloqueo en su replicación y transcripción. El ADN mitocondrial es particularmente vulnerable al daño oxidativo dada su gran proximidad con la membrana mitocondrial interna, la cual constituye un sitio de generación de ROS que carece de histonas protectoras y de importantes mecanismos de reparación del ADN. El daño del ADN contribuye o aumenta la posibilidad de generar aterosclerosis, ya que afecta el fenotipo de las células vasculares. Esto se produce mediante la activación de las vías de señalización celular proaterogénicas, que incluyen la vía proapoptótica p53. El deterioro de la capacidad replicativa y la apoptosis de las células endoteliales pueden desencadenar la inflamación o la trombosis aguda de los vasos. Asimismo, la disfunción endotelial también da como resultado una alteración en la vasodilatación. La apoptosis de las células de músculo liso vascular causa lesiones inestables, además de la probable ruptura de placas. Por su parte, los macrófagos migran hacia los sitios de daño endotelial y secretan citoquinas que pueden inducir la apoptosis de las células de la pared vascular. El daño del ADN mitocondrial altera la función mitocondrial, lo cual provoca una oxidación

incompleta de los ácidos grasos y defectos en el metabolismo lipídico que conducen a la acumulación de lípidos y a la adiposidad. Además, la disfunción mitocondrial también produce intolerancia a la glucosa. Por lo tanto, el daño del ADN puede inducir síndrome metabólico (que se caracteriza por aumento de los triglicéridos, disminución del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad [HDLc], hiperglucemia, hipertensión y obesidad central), lo cual incrementa la susceptibilidad a la aterosclerosis.

¿Por qué la proteína mutada de la ataxia telangiectasia fue el defecto elegido para estudiar la relación entre el daño del ADN mitocondrial y la aterosclerosis?

La deficiencia del gen mutado de la ataxia telangiectasia (ATM) (heterocigota) aumenta el riesgo de mortalidad por enfermedad isquémica cardíaca en los seres humanos. Varios estudios recientes en modelos de ratones han sugerido que la función defectuosa del ATM promueve la aterosclerosis, mientras que los activadores del gen la disminuyen y mejoran las alteraciones metabólicas. El ATM no sólo favorece la respuesta al daño nuclear del ADN, sino que también regula la biogénesis mitocondrial, el contenido de ADN y la respiración mitocondrial. El defecto en la proteína del ATM fue seleccionado para entender los mecanismos moleculares que relacionan el daño del ADN mitocondrial con la aterosclerosis.

¿Podría describir brevemente los experimentos?

Se investigaron la génesis de la aterosclerosis y las características del síndrome metabólico, entre las que se incluyen la hipertensión, la hipercolesterolemia, la intolerancia a la glucosa, la obesidad y el daño hepático, en ratones ApoE^{-/-} que tienen deficiencia de la proteína ATM (ATM^{+/-}/ApoE^{-/-}). El efecto del gen natural (ATM^{+/+}) derivado del trasplante de médula ósea sobre la aterosclerosis y el síndrome metabólico fue estudiado en ratones ATM^{+/-}/ApoE^{-/-}. También se investigó el efecto de la deficiencia sobre el daño del ADN, el fenotipo y las vías de señalización de la respuesta al daño del ADN en las células de músculo liso vascular y en los macrófagos. Finalmente, se examinaron las vías metabólicas del hígado y del páncreas en los ratones ATM^{+/-}/ApoE^{-/-} y ApoE^{-/-}, además del efecto de la deficiencia de ATM sobre la producción de ERO mitocondrial, el daño del ADN y la función de distintos tejidos.

¿Considera que el estudio es capaz de probar una relación de causalidad entre el daño oxidativo del ADN y la aterosclerosis?

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial y, por lo tanto, la relación de causalidad entre ésta y el daño oxidativo es muy difícil de determinar. Por ejemplo, el estudio no establece los respectivos papeles que juegan el ADN nuclear y el mitocondrial en la aterosclerosis. De igual forma, no queda claro si el aumento de las ROS mitocondriales o el daño del ADN mitocondrial generan una disfunción mitocondrial. Otro tema que no fue tratado es de qué manera el gen natural derivado del trasplante de médula ósea, que atenuó la aterosclerosis en ratones ATM^{+/+}/ApoE^{-/-}, afectó el daño oxidativo del ADN. Sin embargo, en la amplitud de estos estudios, los autores brindan información que indica que el daño del ADN mitocondrial desempeña un papel significativo en el síndrome metabólico y en la aterosclerosis.

¿Por qué el trasplante de médula ósea revirtió parcialmente la aterosclerosis acelerada en este modelo con ratones?

Existen distintas vías posibles por las cuales el ATM^{+/+} de médula ósea puede haber revertido parcialmente la aterosclerosis acelerada en ratones ATM^{+/+}/ApoE^{-/-}. En primer lugar, las células progenitoras endoteliales derivadas de médula ósea pueden diferenciarse en células endoteliales funcionales en los ratones receptores, atenuar el fenotipo proinflamatorio y protrombótico, y mejorar la función endotelial. En segundo lugar, los macrófagos ATM^{+/+} derivados de la médula ósea cuentan con vías de señalización activadas por estrés normales o atenuadas y, por lo tanto, tienen mejor sensibilidad a la insulina. Estas células también pueden presentar una actividad de lipoproteinlipasa normal o atenuada y una lipotoxicidad mitocondrial atenuada. De hecho, los autores informaron diferencias no significativas en las concentraciones de colesterol sérico y de triglicéridos entre los ratones ATM^{+/+}/ApoE^{-/-} y los ATM^{+/+}/ApoE^{-/-}.

¿Qué eventos pudieron haber conducido a las alteraciones del metabolismo lipídico?

Estudios previos han demostrado que la hipercolesterolemia en ratones ATM^{+/+}/ApoE^{-/-} es el resultado de una reducción en la depuración de las lipoproteínas transportadoras apoB-48 plasmáticas, en parte, y por una disminución en la captación de estas lipoproteínas circulantes por parte de los hepatocitos. Este deterioro en la función hepática podría deberse a la toxicidad observada en el síndrome metabólico, la cual se hace evidente mediante la esteatosis hepática y la elevación de las transaminasas hepáticas y la fosfatasa alcalina. La deficiencia de ATM da como resultado una disminución en la unión de la beta-adaptina, una reducción de la endocitosis y un incremento en la acumulación de lípidos en el citoplasma. Asimismo, la disfunción mitocondrial en los ratones con deficiencia de ATM causa oxidación incompleta de los ácidos grasos, la cual se manifiesta por el aumento de los niveles de beta-hidroxibutirato en hígado y páncreas, y además produce una disminución en el metabolismo de la glucosa o glucólisis. La combinación de glucólisis disminuida y metabolismo lipídico anormal promueve la acumulación de lípidos.

¿Cuáles son las principales consecuencias para las futuras investigaciones?

Estos y otros estudios recientes indican que el daño oxidativo del ADN regula una compleja cascada de señalización celular que altera la expresión de genes, el fenotipo celular y la fisiopatología del organismo. Si se logra determinar de manera precisa la forma en la cual el daño oxidativo del ADN regula múltiples funciones de diversas células, éste pasará de ser un factor patogénico a convertirse en un blanco terapéutico para el tratamiento de distintas enfermedades, entre ellas, la aterosclerosis y la diabetes. Mientras tanto, la detección del daño del ADN mitocondrial podría convertirse en un predictor diagnóstico de aterosclerosis y diabetes.

Cómo citar este artículo

Runge MS. Relación entre el daño oxidativo del ADN y la patogénesis de la aterosclerosis y del síndrome metabólico. Salud i Ciencia 20(3):296-7, Nov 2013

How to cite this article

Runge MS. Relationship between oxidative DNA damage and pathogenesis of atherosclerosis and metabolic syndrome. Salud i Ciencia 20(3):296-7, Nov 2013



Use el Código Respuesta Rápida para acceder a siicsalud

El Código de Respuesta Rápida (CRR) permite enviar o copiar la revista completa o el artículo, caso clínico o entrevista de su elección.

Proceda de la siguiente manera:

- Enfoque la cámara de su teléfono móvil del tipo *Smartphone* (u otro dispositivo de mano con cámara y GPRS) al Código Respuesta Rápida (CRR) impreso en los informes, obtenga una foto de él o simplemente aguarde unos segundos.
 - El sistema lo llevará automáticamente a la página del artículo en www.siicsalud.com.
 - El CRR de Salud(i)Ciencia también puede ser leído, con un resultado similar, por las cámaras de su computadora portátil o la PC de escritorio.
 - Para facilitar el desempeño de su equipo utilice los programas gratuitos de lectura del CRR (**QR-code**, de acuerdo con las siglas del nombre en inglés) en <http://tinyurl.com/y2lh2tc>.
- Para conocer otras aplicaciones sin cargo consulte <http://tinyurl.com/2bw7fn3> o <http://tinyurl.com/3ysr3me>.