

BRUNO BUCHHOLZ

**La inhibición de la arginasa endotelial previene la disfunción y rigidez vascular en la obesidad**

Bhatta A, Yao L, Xu Z, Toque HA, Chen J, Atawia RT, et al. Obesity-induced vascular dysfunction and arterial stiffening requires endothelial cell arginase 1. **Cardiovasc Res.** 2017;113:1664-76. <http://doi.org/gb4jq5>

Como es conocido, las enfermedades cardiovasculares se asocian a trastornos metabólicos, como la obesidad, la hiperglucemia y las dislipemias. La mayor causa de morbilidad y mortalidad en estos estados patológicos es la disfunción vascular que se caracteriza por un deterioro de la capacidad vasodilatadora dependiente del endotelio, una disminución de la distensibilidad vascular y una reducción del flujo sanguíneo coronario. La fisiopatología de los trastornos cardiovasculares que acompañan a las alteraciones metabólicas es compleja e incluye el incremento en los niveles de glucosa plasmática, citoquinas proinflamatorias y especies reactivas del oxígeno (ROS) y una reducción en la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO). Estos mecanismos están fuertemente interrelacionados entre sí y, por lo general, se potencian unos a otros. Particularmente, el NO se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina que, por acción de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) se transforma en NO y L-citrulina. La producción de NO puede ser regulada de manera recíproca por la enzima arginasa, que compite con la NOS por el mismo sustrato, la L-arginina. La arginasa cataliza la hidrólisis de arginina en urea y ornitina que, en última instancia, se metaboliza en prolina y poliaminas. De esta manera, los efectos desfavorables del aumento de la arginasa pueden darse por ambas vías, reducción del NO y aumento de la prolina y las poliaminas. Estudios en humanos y en animales demostraron que el aumento de la arginasa está involucrado en el deterioro de la función vascular coronaria y la disfunción cardiovascular en general, en situaciones como la hipertensión arterial, el envejecimiento, la aterosclerosis, la hiperglucemia y la inflamación.

En este trabajo, Bhatta y cols. buscan demostrar si el aumento de la expresión de arginasa-1 en las células endoteliales vasculares está involucrado en la disfunción y el aumento de la rigidez vascular en la obesidad. Usan modelos experimentales en ratones con diabetes

de tipo 2 y síndrome metabólico por alimentación con una dieta elevada en grasas y en fructosa. Luego de seis meses de alimentación con esta dieta, los ratones experimentaron un aumento en el peso corporal, en los niveles de glucemia y en los niveles de insulina posprandial. Además, mostraron un aumento significativo en la presión arterial, que se acompañó de mayor fibrosis y rigidez vascular, con disminución de los niveles plasmáticos de L-arginina y aumento de ornitina. Estudios *in vitro* con vasos aislados, confirmaron los hallazgos de los estudios *in vivo* en los que observaron un incremento en la actividad de la arginasa vascular, con mayores niveles de estrés oxidativo, disminución del NO y alteraciones en la relajación vascular dependiente del endotelio. Es interesante que ratones transgénicos que no expresan la arginasa endotelial no manifestaron efectos vasculares deletéreos, aun manteniendo el peso corporal y los niveles de colesterolemia elevados.

Los autores concluyen que, la disfunción cardiovascular que se observa en la obesidad se produce como consecuencia de un aumento de la expresión y actividad de la arginasa-1 del endotelio vascular, que lleva a una reducción de L-arginina, de óxido nítrico y un aumento del estrés oxidativo.

*La arginasa es una enzima hidrolasa del ciclo de la urea, que se expresa en el citoplasma y las mitocondrias de las células endoteliales y musculares lisas de los vasos sanguíneos. Entre los mecanismos que la estimulan están los niveles elevados de glucemia y ROS. Los efectos perjudiciales del incremento de la arginasa pueden ser agudos, por pérdida de la vasodilatación del NO, o crónicos, por aumentar la producción de sustancias proliferativas, como la prolina y las poliaminas. Estas últimas sustancias inducen una fuerte proliferación celular y fibrosis que producen disfunción y rigidez vascular que acompaña a la hipertensión. La rigidez arterial es un importante e independiente factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, que fue demostrado en pacientes diabéticos antes de aparición de síntomas en el aparato cardiovascular. El rol de la arginasa como mecanismo integrador de distintos factores de riesgo cardiovasculares en la génesis de la disfunción endotelial es cada vez más conocido y, en este caso, también fue demostrado en la obesidad, una patología de muy elevada y creciente prevalencia.*