

“Comprendiendo el papel de NOS3 y Chemerin en la salud y enfermedad vascular”



Emma A. Wabel

Departamento de Farmacología y Toxicología, Universidad Estatal de Michigan.

La comorbilidad de la hipertensión inducida por la obesidad está aumentando en incidencia y disminuyendo en control de los pacientes, presentando una amenaza en rápido crecimiento para la salud humana. Las teorías actuales sobre las causas mecanicistas de la hipertensión asociada a la obesidad incluyen un aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, una natriuresis por presión alterada en los riñones y un aumento de la actividad simpática en los vasos sanguíneos. Sin embargo, muchas causas alternativas de la hipertensión asociada a la adiposidad aún no han sido exploradas. Por ejemplo, la obesidad ha sido implicada como un factor contribuyente a la disfunción endotelial, un factor de riesgo en el desarrollo de muchas formas de hipertensión. Además, debido a que la obesidad se caracteriza por un aumento patológico del tejido adiposo visceral, los adipocitos, las sustancias producidas en la grasa, son el foco de muchos estudios que vinculan la obesidad y la hipertensión. En particular, las interacciones entre el vaso sanguíneo y el tejido adiposo perivascular, la grasa que rodea directamente a los vasos sanguíneos, han llamado la atención como un posible eje para regular la función y enfermedad vascular, debido a la proximidad directa del tejido adiposo al vaso sanguíneo. Mientras que el tejido adiposo perivascular puede desempeñar un papel anti-contráctil y cardioprotector en la función normal del vaso sanguíneo, el tejido adiposo perivascular inflamado por la obesidad puede volverse disfuncional y secretar factores contráctiles y proinflamatorios a los vasos sanguíneos.

La óxido nítrico sintasa endotelial (ENOS/NOS3) en la pared del vaso sanguíneo, particularmente del endotelio, sirve como un importante creador de óxido nítrico (NO),

una molécula vasoprotectora que señala la vasodilatación en los vasos sanguíneos; sin embargo, aunque se ha explorado la NOS endotelial, aún no se ha investigado la importancia de la NOS3 derivada de la grasa o, específicamente, de la grasa perivascular. Dado que tanto la grasa visceral como la carga de grasa perivascular aumentan en los modelos de obesidad, una investigación sobre la NOS3 derivada de la grasa y del tejido adiposo perivascular tiene el potencial de arrojar luz sobre el papel de NOS3 en las patologías vasculares asociadas a la adiposidad.

Publicado en la Revista de la Sociedad Europea de Cardiología, Man et al. hicieron el descubrimiento intrigante de que la eliminación genética inducida por Cre del promotor de adiponectina de NOS3 en ratones alimentados con dieta normal y alta en grasas exacerbó la hipertensión inducida por una dieta alta en grasas. La NOS3 producida en la pared del vaso sanguíneo previamente ha sido identificada como un factor clave en la vasodilatación dependiente del endotelio, y la disfunción en esta NOS3 se ha marcado como un factor contribuyente en la disfunción endotelial. Man et al. amplían esto para investigar si la NOS3 producida específicamente a partir del tejido adiposo desempeña este mismo papel vasoprotector en los vasos sanguíneos. En su publicación, los autores muestran que una eliminación genética de NOS3 específicamente en los adipocitos potencia los aumentos inducidos por la dieta alta en grasas en la presión arterial. Mecánicamente, sus hallazgos atribuyen esta patología exacerbada de la presión arterial, en parte, a una disminución de

la vasodilatación en los vasos sanguíneos aislados NOS3-KO, destacando el papel potencial de la NOS3 derivada de la grasa en la dilatación vascular saludable.

Además, Man et al. informan que una eliminación específica de los adipocitos de NOS3 en el ratón alimentado con una dieta alta en grasas también resulta en una remodelación vascular, representada por aumentos en los depósitos de colágeno vascular y la proliferación de las células musculares lisas vasculares.

Finalmente, Man et al. encontraron que la pérdida de NOS3 en el ratón alimentado con una dieta alta en grasas resulta en la regulación al alza de los genes involucrados en la inflamación y la hipoxia, lo que indica estrés oxidativo en el sistema vascular. Juntos, estos hallazgos indican que la ENOS derivada de la grasa juega un papel protector en la función vascular y muestran que la pérdida de ENOS en el PVAT puede exacerbar el desarrollo de marcadores clave de patología vascular, particularmente en el modelo de hipertensión inducida por dieta alta en grasas.

De manera intrigante, los hallazgos de Man et al. postulan a la adipocina Chemerin como posible culpable en la remodelación vascular observada en la hipertensión inducida por dieta alta en grasas exacerbada por una eliminación de NOS3. Tras la pérdida de NOS3 en los adipocitos, Man et al. descubrieron que los niveles de Chemerin producidos en los adipocitos aumentaron significativamente, lo que indica que la NOS3 puede suprimir al menos la producción de Chemerin y posiblemente su actividad en el sistema vascular. Además, la neutralización mediada por anticuerpos de Chemerin normaliza la expresión de genes implicados en la remodelación vascular, lo que respalda aún más el papel potencial de Chemerin en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Chemerin es una proteína proinflamatoria y contráctil producida notablemente en el tejido adiposo, y los aumentos en los niveles circulantes de Chemerin se han asociado positivamente con una serie de enfermedades, incluyendo obesidad, hipertensión y enfermedad metabólica.

El trabajo publicado por Man et al. postula a la NOS3 como un posible regulador negativo de esta adipocina y plantea la hipótesis de que la disfunción o pérdida de NOS3, que ocurre en muchas formas de hipertensión, permite la expresión de Chemerin y potencialmente aumenta

su actividad, lo que resulta en remodelación vascular. Su trabajo ilumina la desregulación de las interacciones entre NOS3 y Chemerin como posibles contribuyentes a la enfermedad cardiovascular.

Descubrir el vínculo entre el exceso de tejido adiposo y la enfermedad cardiovascular es un paso crítico en el desarrollo de terapias dirigidas para enfermedades relacionadas con la obesidad. A través de su estudio, Man et al. proponen un nuevo eje a través del cual se puede entender la hipertensión asociada a la obesidad. Tal vez sea que el desarrollo de la hipertensión asociada a la obesidad dependa, en parte, de las interacciones entre NOS3 y Chemerin en el PVAT y el vaso sanguíneo mismo. Estos hallazgos plantean preguntas interesantes sobre la regulación, producción y actividad de Chemerin en el sistema vascular, así como el papel de esta adipocina en la hipertensión y la remodelación/rigidez vascular. Sería interesante determinar cómo interactúa NOS3 para suprimir la expresión de Chemerin. Además, un paso importante sería determinar si Chemerin, a su vez, suprime la expresión de NOS3 en este modelo de ratón, ya que se encontró previamente que Chemerin reduce la fosforilación de ENOS en las células endoteliales microvasculares humanas. Finalmente, sería interesante determinar el efecto de un NOS3-KO en el endurecimiento vascular en un animal vivo o en vasos sanguíneos aislados, a través de la velocidad del pulso o una curva de esfuerzo-deformación, para obtener un registro de los efectos funcionales de la remodelación vascular inducida por Chemerin.

En resumen, el trabajo publicado por Man et al. agrega al adipocito como una fuente novedosa de NOS3 importante para la regulación vascular y lo postula como un posible regulador negativo de Chemerin, la adipocina inflamatoria y contráctil. Su trabajo abre una nueva línea de investigación en el desarrollo de patologías vasculares, y un trabajo adicional en esta área puede proporcionar conocimientos interesantes sobre posibles objetivos en el tratamiento de la hipertensión relacionada con la obesidad.

Artículo relacionado: Man AWC, Zhou Y, Reifenberg G, Camp A, Münzel T, Daiber A, Xia N, Li H. Deletion of adipocyte NOS3 potentiates high-fat diet-induced hypertension and vascular remodelling via chemerin. *Cardiovasc Res.* 2023 Dec 30;119(17):2755-2769. doi: 10.1093/cvr/cvad164. PMID: 37897505; PMCID: PMC10757584.

Bibliografía:

1. Shariq O. A, McKenzie T.J. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg.* 2020 Feb;9(1):80-93. doi: 10.21037/gs.2019.12.03. PMID: 32206601; PMCID: PMC7082272.

2. Li Q, Youn JY, Cai H. Mechanisms and consequences of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in hypertension. *J Hypertens.* 2015 Jun;33(6):1128-36. doi: 10.1097/HJH.0000000000000587. PMID: 25882860; PMCID: PMC4816601.

3. Ferland, D. J., Mullick, A. E., & Watts, S. W. (2020). Chemerin as a Driver of Hypertension: A Consideration. *American Journal of Hypertension*, 33(11), 975–986.

4. Neves, K. B., Nguyen Dinh Cat, A., Lopes, R. A. M., Rios, F. J., Anagnostopoulou, A., Lobato, N. S., de Oliveira, A. M., Tostes, R. C., Montezano, A. C., & Touyz, R. M. (2015). Chemerin Regulates Crosstalk Between Adipocytes and Vascular Cells Through Nox. *Hypertension*, 66(3), 657–666. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05616>