



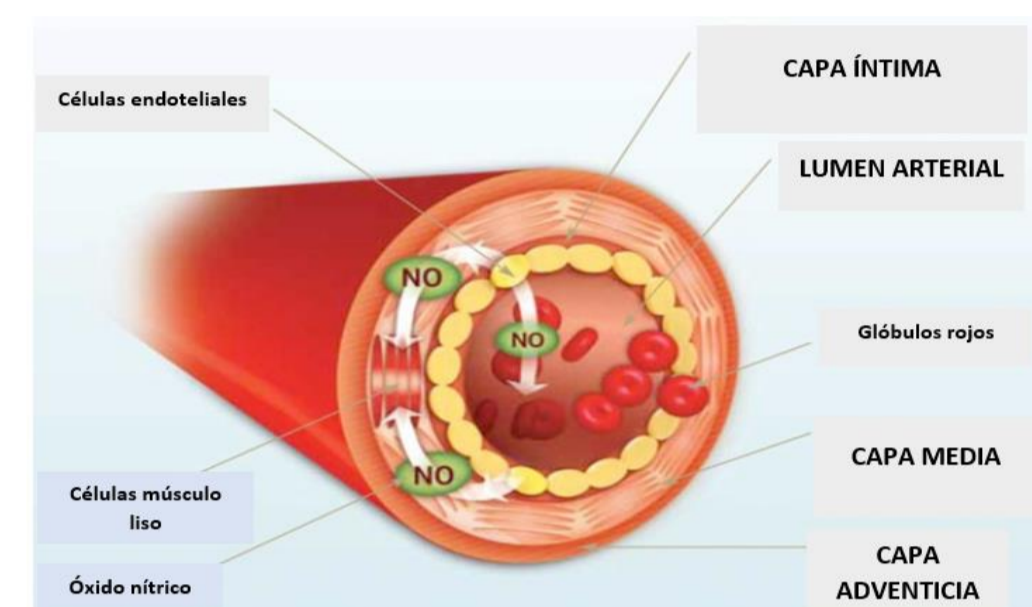
PAPEL DE LA ARGINASA EN LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Autor: Sara Salamanca Postigo DNI: 47291257 Z Julio 2016 FARMACIA (UCM)

INTRODUCCIÓN

EL ENDOTELIO VASCULAR

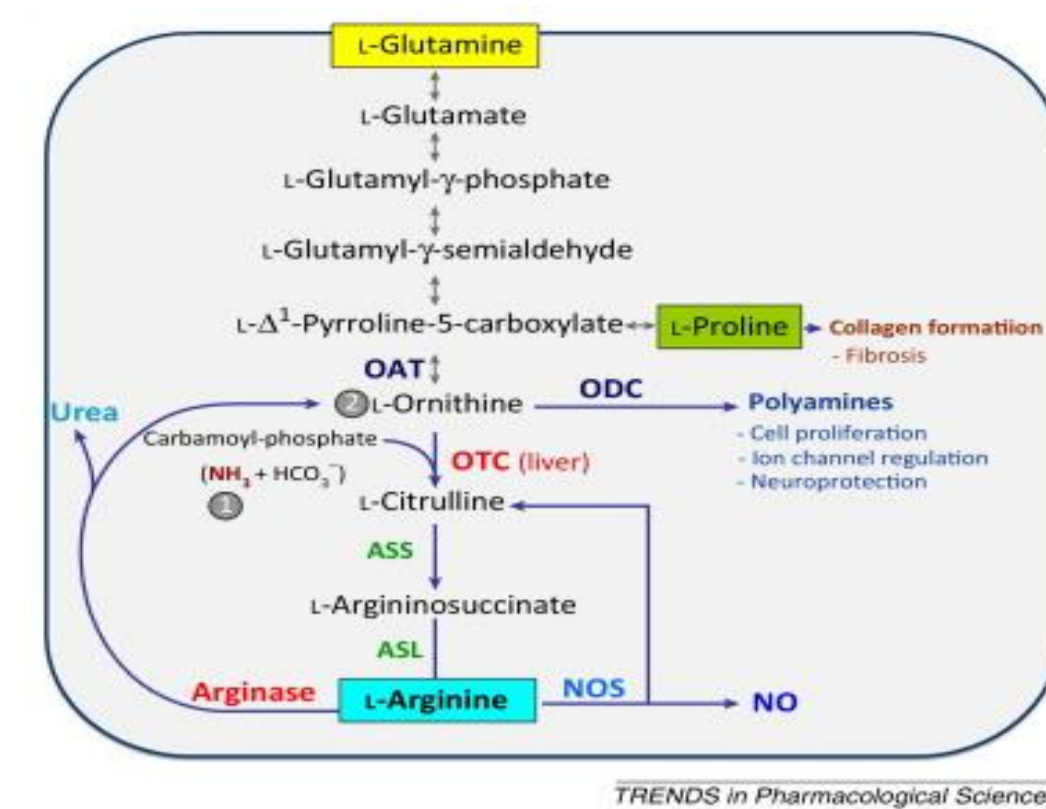
El endotelio vascular está formado por una monocapa de células endoteliales que forman la capa interna que está en contacto con la sangre. Las células endoteliales desempeñan cuatro funciones principales: *controlar el tono del músculo liso, actividad antitrombótica-anticoagulante, acción barrera para los componentes plasmáticos y secreción de factores inhibidores del crecimiento*. El endotelio es capaz de liberar sustancias tanto vasodilatadoras (como el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina) como vasoconstrictoras (endotelina 1, tromboxano A2 y angiotensina II), manteniendo un equilibrio y modulando así el tono del músculo liso. Cuando se rompe el equilibrio entre los factores vasodilatadores y los vasoconstrictores en pro de la vasoconstricción, se produce la disfunción endotelial presente en diversas patologías cardiovasculares.



Alderton WK et al., Nitric oxide synthase: structure, function and inhibition.

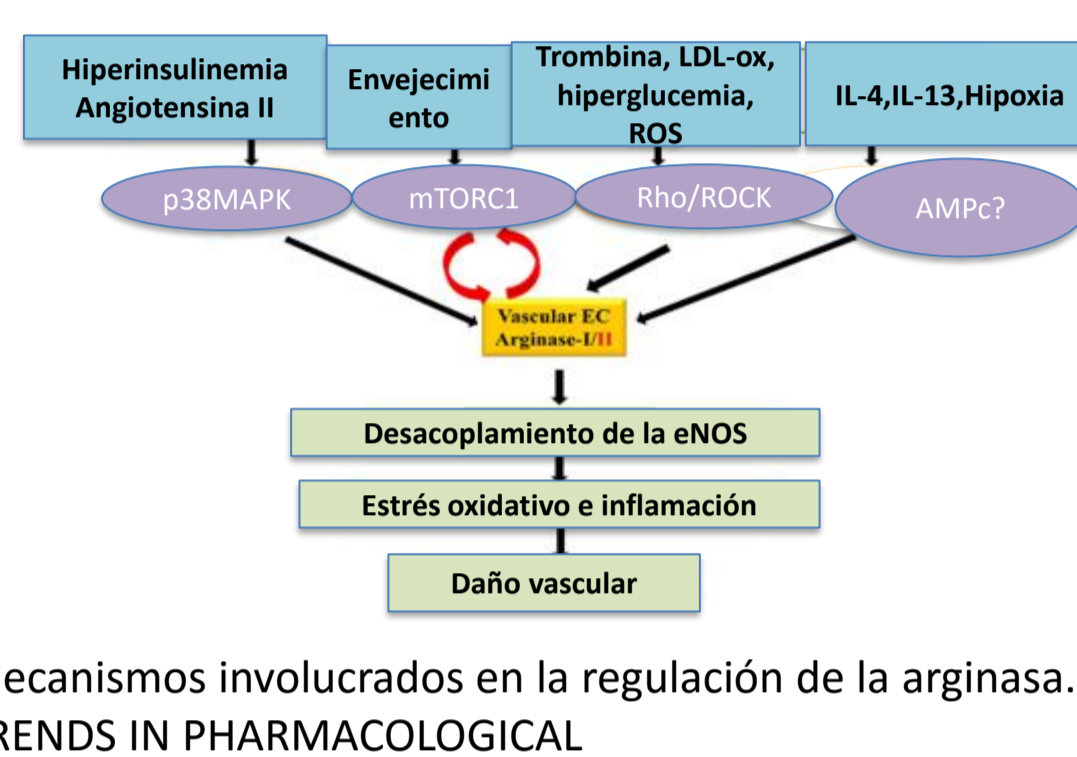
LA ARGINASA

La arginasa es una metaloenzima cuyo cofactor es el manganeso. Existen dos isoformas, *arginasa I* y *arginasa II*. La *arginasa I* está formada por 322 aminoácidos, es una enzima citosólica localizada principalmente en el hígado cuyo papel principal es la eliminación del nitrógeno formado en el ciclo de la urea. La *arginasa II*, es una enzima mitocondrial localizada tanto en riñón como en próstata y en el tracto gastrointestinal. Su papel está aún sin definir. La arginasa hidroliza a la *L-arginina* en *urea* y *L-ornitina*. La *arginasa I* participa en el último paso del ciclo de la urea.



TRENDS in Pharmacological Sciences

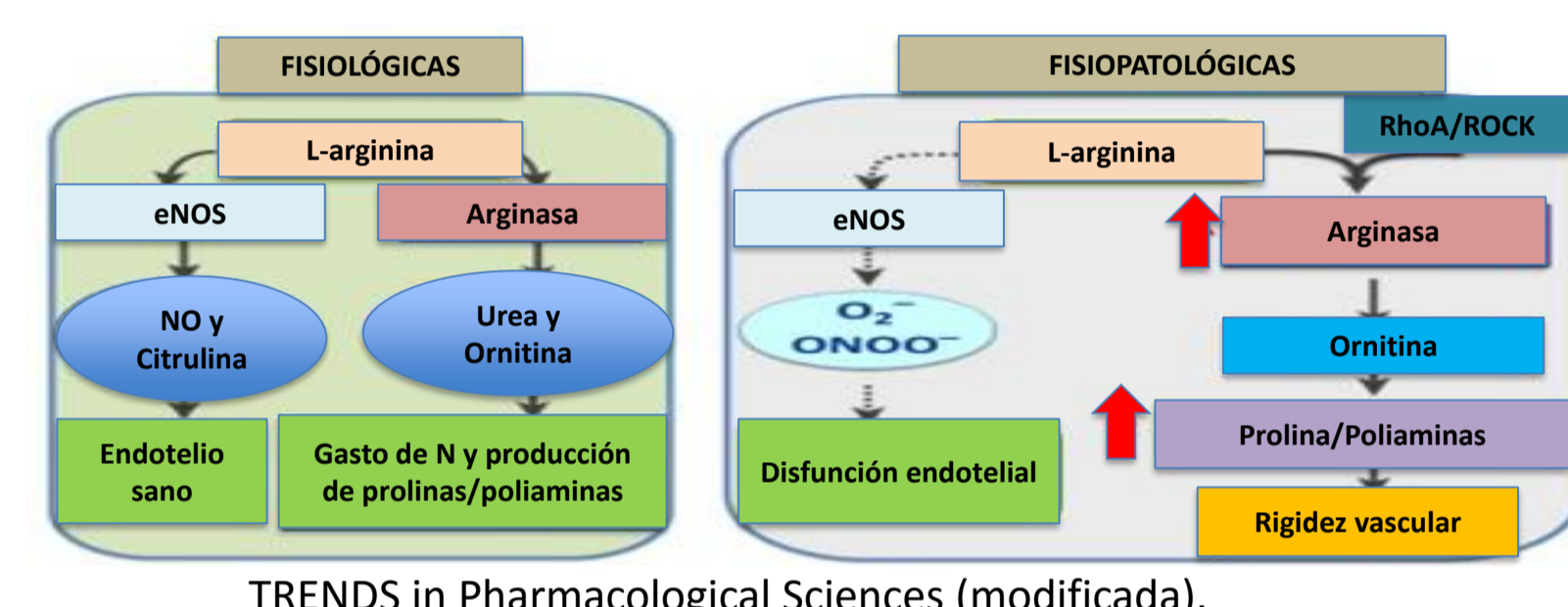
EXPRESIÓN DE LA ARGINASA



Mecanismos involucrados en la regulación de la arginasa. TRENDS IN PHARMACOLOGICAL

ARGINASA VS NO

Es importante la actividad de la arginasa puesto que un aumento de la misma originaría una disminución de la biodisponibilidad del NO dando lugar a disfunción endotelial debido a la competición por el sustrato que presentan la eNOS y la arginasa. Un factor que contribuye a la aparición de la disfunción endotelial es el denominado "desacoplamiento" de la eNOS. Esta situación tiene lugar cuando esta enzima produce superóxidos en lugar de NO debido a una deficiencia de sustrato y/o cofactor. Cuando esto sucede, la NOS produce una menor cantidad de NO y forma superóxidos, moléculas reactivas de oxígeno (ROS) responsables de la relajación vascular entre otras funciones. Altas concentraciones de superóxidos dan lugar al estrés oxidativo y el consiguiente daño celular.



TRENDS in Pharmacological Sciences (modificada).

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el estado actual del papel de la arginasa en las diferentes patologías cardiovasculares en particular el papel de la arginasa en la aterosclerosis, diabetes mellitus y la isquemia/reperfusión (I/R) por ser patologías de elevada incidencia en la población.

MATERIAL Y MÉTODO

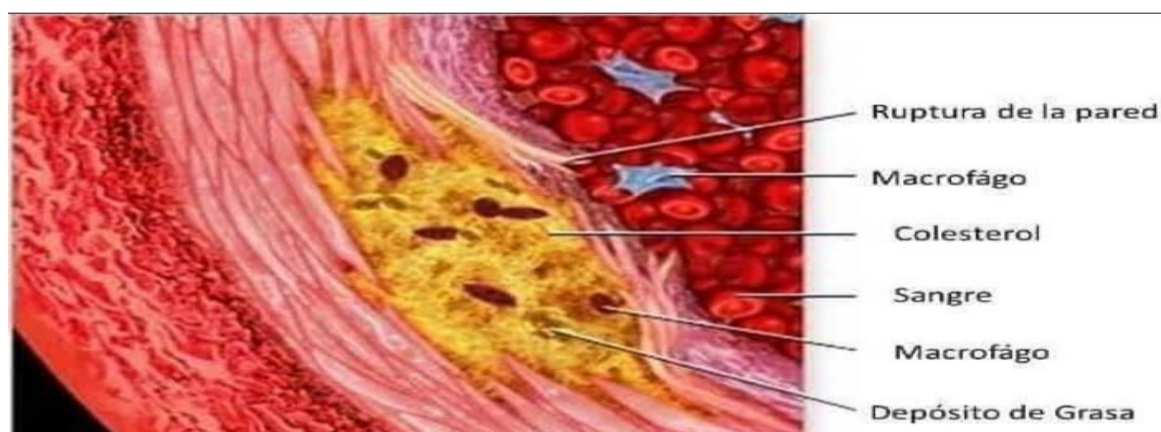
Se ha llevado a cabo una búsqueda en bases de datos de artículos de investigación biomédica como Pubmed. Además, se utilizó como consulta el libro **Guyton y Hall 10ª Edición** y **Sisinio de Castro 7ª Edición**.

RESULTADOS

1. ARGINASA Y ATEROSCLEROSIS

Varios estudios corroboran el aumento de la expresión de la arginasa en modelos experimentales de aterosclerosis como el llevado a cabo por Ming y colaboradores, donde se muestra que en ratones alimentados con una dieta rica en colesterol, se producía una elevación significativa de la actividad de la arginasa en la aorta, en comparación con los ratones controles de la misma edad. Tras la extracción del endotelio se observó la reducción de los valores de actividad de la arginasa demostrando que el incremento de la arginasa se localiza en el endotelio vascular.

También se demostró que en células endoteliales la actividad de la arginasa era controlada por la vía de señalización RhoA/ROCK e inhibida por la **fluvastatina**, inhibidor de la HMG-CoA reductasa.s



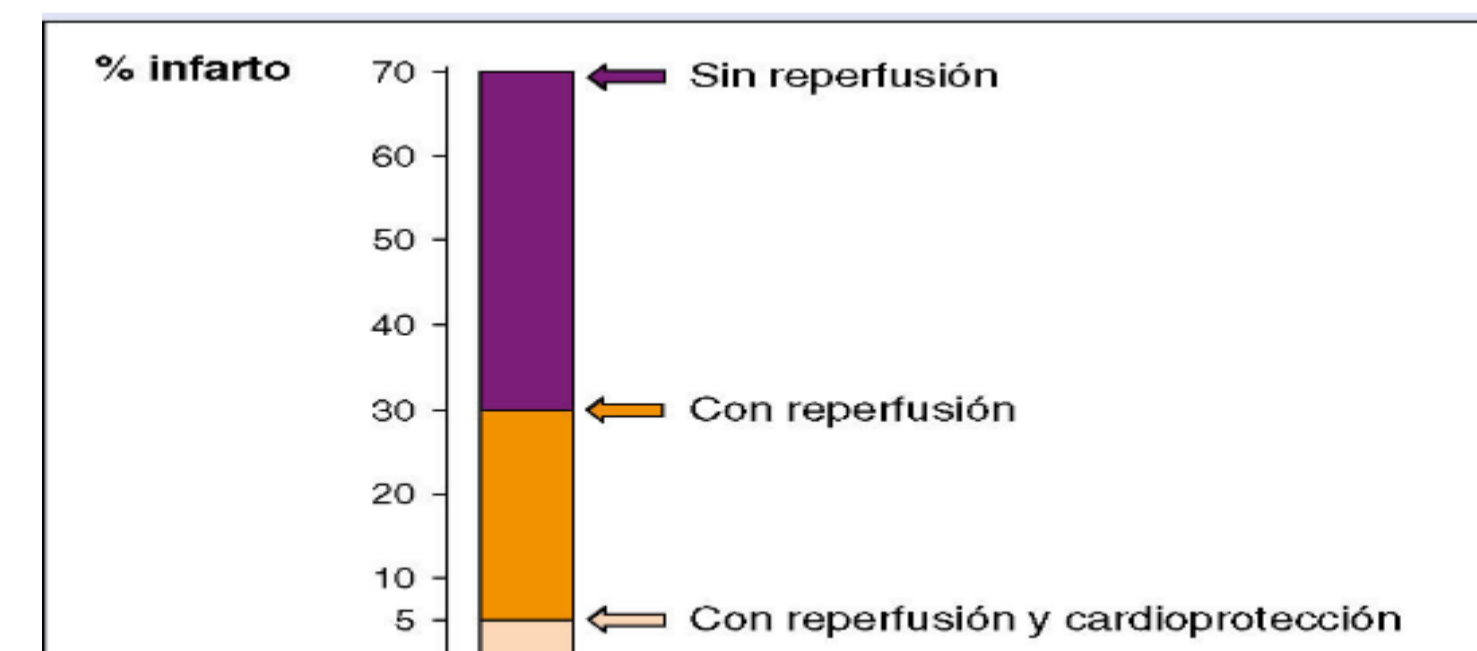
Romero M., Bartoli, M., et al (2008). Diabetes-induced coronary vascular dysfunction involves increased arginase activity

2. ARGINASA Y DIABETES

Se ha descrito que niveles altos de glucosa elevan la actividad de la arginasa en células endoteliales coronarias y se cree que este efecto es dependiente de las Rho quinasas. Curiosamente, la hiperglucemia también eleva la producción de superóxido vía NOS. Ambas observaciones sugieren que la elevada actividad de la arginasa inducida por valores elevados de glucosa resulta en una producción elevada de superóxido vía NOS, posiblemente ligada a una baja disponibilidad de L-arginina desencadenando en el desacoplamiento de la NOS. En estudios clínicos, la actividad de la arginasa en plasma se ha encontrado elevada en pacientes con diabetes mellitus tipo II en comparación con sujetos control sanos y correlacionada positivamente con los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas y hemoglobina glicosilada HbA1c.

3. ARGINASA EN ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN

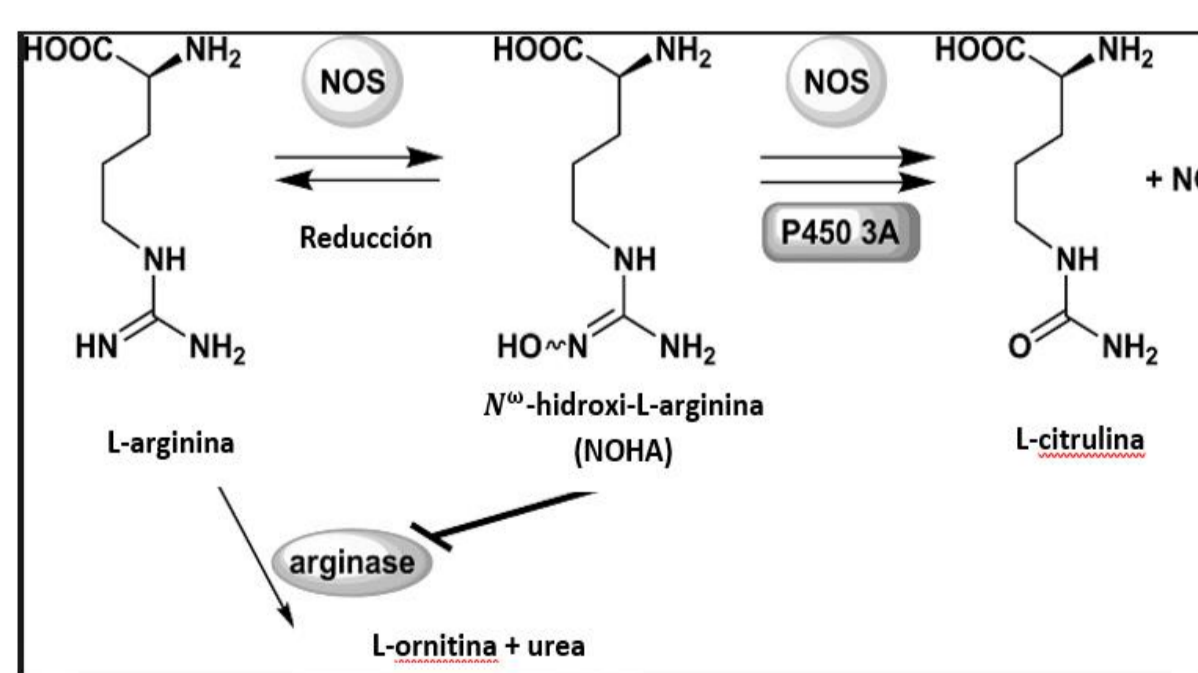
La cardiopatía isquémica es consecuencia de un flujo coronario insuficiente. La causa más frecuente de esta disminución de flujo es la aterosclerosis que ocasiona una oclusión coronaria aguda. Tras una oclusión coronaria aguda el flujo sanguíneo cesa en los vasos coronarios situados más allá de la oclusión. Esa zona que carece de flujo se denomina zona infartada. Después del comienzo del infarto puede restaurarse el flujo sanguíneo, proceso denominado reperfusión. Una rápida reperfusión reduce el riesgo y tamaño del infarto, sin embargo, puede resultar en una inflamación tanto local como sistémica, respuesta que puede agrandar el daño tisular. El daño celular después de la reperfusión recibe el nombre de daño por isquemia-reperfusión y se caracteriza por la producción de especies oxidantes, activación de la vía del complemento, adhesión de las células leucocito-endoteliales, agregación plaquetaria, aumento de la permeabilidad microvascular y disminución de la relajación vascular dependiente del endotelio. Recientemente se ha descrito que la actividad de la arginasa era elevada en pacientes con infarto de miocardio agudo y esto estaba correlacionado con la extensión de la necrosis miocárdica. Además, en pacientes infartados era superior la actividad de la arginasa que en individuos sanos.



Comparación de tamaño de infarto con reperfusión, sin reperfusión y con reperfusión y cardioprotección (con inhibidor de la arginasa)

PERSPECTIVAS FARMACOTERAPÉUTICAS

Actualmente se cuenta con varios inhibidores de la arginasa en fase experimental. Se clasifican en dos grandes grupos: ácidos borónicos y análogos de la N^ω-hidroxi-L-arginina. Pese a contar con estas opciones terapéuticas hay una importante limitación en el tratamiento con los inhibidores de la arginasa disponibles pues estos muestran baja o ninguna selectividad por las isoformas de la arginasa I y II. Debido a esto aún no es claro que isoforma sería la diana que presentara mayores beneficios.



Trends Cardiovasc Med 2000;10:143-148

CONCLUSIONES

Los datos disponibles sugieren que el incremento de la actividad de la arginasa es de suma importancia para los muchos cambios patológicos asociados con enfermedades cardiovasculares. Los efectos parecen ser ejercidos principalmente mediante la interferencia con la biodisponibilidad del NO y limitación de las fuentes de L-arginina contribuyendo así al estrés oxidativo y a la disfunción endotelial. La arginasa presenta un futuro prometedor a nivel farmacológico como diana con el objetivo de revertir el "fenómeno de robo de arginina", provocando un aumento de la producción de NO y limitación del estrés oxidativo. Estos efectos de la inhibición de la arginasa tienen un gran potencial en la lucha contra la enfermedad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

Arellano Pérez JL. Manual de Patología General. 7ª Ed. Elsevier Masson. 2013
Guyton A, Hall J. Tratado de Fisiología Médica. 10ª Ed. McGraw-Hill, 2005.
Hein TW, Zhang C, Wang W, Chang CI, Thengchaisri N, Kuo L. Ischemia-reperfusion selectively impairs nitric oxide-mediated dilation in coronary arterioles: counteracting role of arginase. FASEB J 2003;17:2328-2330.
Laufs U, Liao JK. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. Trends Cardiovasc Med 2000;10:143-148.
Pernow J, Jung C. Arginase as a potential target in the treatment of cardiovascular disease: reversal of arginine steal? Cardiovascular Research. 2013; 98:334-343
Romero M.J., Platt, D.H., Tawfik, H.E., Labazi, M., El-Remessy, A.B., Bartoli, M., et al (2008). Diabetes-induced coronary vascular dysfunction involves increased arginase activity. Circ. Res. 102, 95-102.
Ryoo S, Gupta G, Benjo A, Lim HK, Camara A, Sikka G et al. Endothelial arginase II: a novel target for the treatment of atherosclerosis. Circ Res 2008;102:923-932.

