

> EDITORIAL

EPOC y sirtuinas: futuras dianas terapéuticas de enfermedades crónicas inflamatorias

Laura Núñez

Unidad de Investigación (INIBIC) y Servicio de Neumología del Hospital Universitario A Coruña

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se considera una de las causas de muerte más importantes a nivel mundial¹ constituyendo una gran carga para el sistema sanitario² y afectando mayoritariamente a individuos fumadores, aumentando su morbilidad y mortalidad.³ Sin embargo, recientemente se ha encontrado que existe un porcentaje de individuos no fumadores que sufren EPOC⁴, poniendo de manifiesto la importancia de otros factores ambientales o genéticos en el desarrollo de la enfermedad. Es conocida por otra parte la existencia de una respuesta inflamatoria alterada en la EPOC y que el humo de tabaco ayuda a mantener esta reacción sostenida lo cual que desemboca en un proceso de envejecimiento acelerado del pulmón por destrucción del tejido⁵. El tratamiento común de la EPOC consiste en la toma de corticosteroides para disminuir la inflamación, pero muchas veces esta medicación resulta inefectiva por la presencia de resistencias⁶ cuya base molecular no está totalmente descifrada por el momento.

Las histonas deacetilasas dependientes de NAD⁺ (sirtuinas) fueron descubiertas inicialmente en levaduras (gen *ySirt2*)⁷ pero están presentes también en organismos superiores donde destaca su papel en la elongación de la esperanza de vida.⁷⁻⁹ Participan de las modificaciones epigenéticas, que son aquellos cambios heredados en la expresión de los genes, pero que no están codificados en la secuencia de ADN. La función de las sirtuinas es la modificación del estado de acetilación de moléculas que participan en distintas rutas vitales como son: apoptosis, diferenciación, metabolismo, envejecimiento y resistencia a estrés oxidativo y han demostrado tener un importante papel regulador en el desarrollo de distintas enfermedades de inflamación crónica, cáncer y envejecimiento¹⁰

Una de las teorías más defendidas sobre el mecanismo que da lugar a la aparición de la EPOC es la del desequilibrio entre el sistema de defensa de estrés oxidativo y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS).¹¹ Los ROS presentes en el pulmón pueden proceder del propio metabolismo celular (ROS endógenos) y también del exterior (ROS exógenos), principalmente derivados del humo de tabaco o contaminación. En un pulmón sano, este exceso de ROS se ve compensado con una activación de los sistemas de defensa, en los que participan diferentes proteínas destinadas a disminuir los ROS y por lo tanto el daño futuro que podrían generar. En un pulmón EPOC esos mecanismos de defensa se encuentran disminuidos lo cual sumado al exceso de ROS, produce un desequilibrio entre los agentes oxidantes y

los antioxidantes, que genera el daño tisular característico de las enfermedades crónicas inflamatorias.

Los niveles de Sirtuina 1 se encuentran disminuidos en muestras de pacientes EPOC¹²⁻¹³ y además su actividad se ve modificada por efecto del humo de tabaco¹⁴ y se ha relacionado este defecto de sirtuinas con una deficiente defensa frente a agentes externos. Existen numerosas evidencias bibliográficas que relacionan la defensa frente a estrés oxidativo en pulmón con la actividad de las sirtuinas. Sirt 1 actúa como interruptor en numerosas rutas vitales de la célula mediante la regulación del estado de acetilación de distintos factores transcripcionales como (NF)-kappaB¹³ y AP-1.¹⁵ Ambos actúan como sensores del estado redox y se encargan de inhibir la liberación de citoquinas pro-inflamatorias cuyo exceso es la causa de la inflamación crónica de la EPOC. También regula a FoxO3¹⁶, otro factor transcripcional que funciona como regulador de procesos de apoptosis y defensa de estrés oxidativo.

Al mismo tiempo, la EPOC se asocia con enfisema por destrucción de tejido alveolar. Esta destrucción es consecuencia del exceso de actividad de proteasas entre las que se encuentran las metaloproteasas como MMP-9¹⁷ o por procesos de autofagia. La autofagia es la eliminación de proteínas y orgánulos envejecidos a través de la maquinaria lisosomal. Sirt1 inhibe la actividad de MMP-9 y ésta regulación se ve negativamente afectada por el humo de tabaco.¹² A su vez, Sirt1 controla la actividad de la autofagia a través de la poli (ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) impidiendo de este modo una degradación acelerada de tejido.¹⁸ Al igual que en el caso de MMP-9, esta regulación se ve afectada por el humo de tabaco.

Considerando estas premisas, se han comenzado a experimentar tratamientos para EPOC mediante el uso de activadores de sirtuinas como el resveratrol que se extrae de la piel de la uva negra. Se trata de un antiinflamatorio natural probado en distintas enfermedades pulmonares¹⁹ y que ha demostrado tener un efecto inhibitor de la inflamación disminuyendo la resistencia frente a los corticosteroides²⁰ lo cual podría ser utilizado como co-tratamiento para mejorar el estado de los pacientes con resistencias.

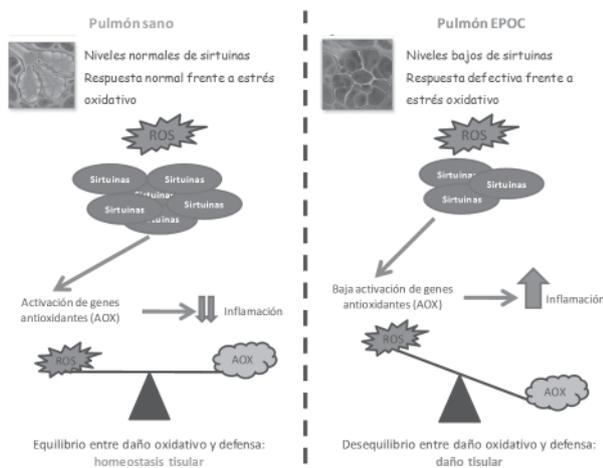
Por lo tanto, la investigación actual ha demostrado un nexo entre el estrés oxidativo y el desarrollo de EPOC. El proceso oxidativo puede provocarse por factores internos como citoquinas pero también por factores externos como la polución

y el humo de tabaco. Los antioxidantes pueden neutralizar el daño y por tanto su papel en la defensa tisular es importante. El daño oxidativo ha demostrado correlacionarse con la gravedad de EPOC y las sirtuinas parecen tener un papel importante: defensa del estrés oxidativo generado por el humo de tabaco, degradación de tejido y formación de enfisema y aparición de resistencias al tratamiento con corticosteroides. De este modo, identificando el modo de actuación de Sirt1 se espera encontrar la forma de restaurar su defecto y poder reparar el mecanismo de cura del pulmón.²¹ Por ende, el exceso de estrés oxidativo es característico de otras enfermedades de inflamación crónica, por lo que se hace posible aventurar el uso de las sirtuinas como diana terapéutica en un campo más allá del pulmonar.

Figura 1: Implicaciones de las sirtuinas a nivel de ciencia básica y sus consecuencias a nivel patológico



Esquema: Esquema explicativo del papel de las sirtuinas en el mantenimiento del equilibrio entre los agentes oxidantes (ROS) y el sistema de defensa (AOX). En un pulmón sano el dispositivo de defensa funciona de forma correcta, lo que mantiene la homeostasis tisular. En un pulmón EPOC, los niveles disminuidos de sirtuinas no son suficientes para generar una respuesta defensiva apropiada y el daño generado por los ROS no puede ser combatido por un sistema de defensa defectivo.



BIBLIOGRAFÍA

1. Calverley, P.M. and P. Walker, Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 2003. 362(9389): p. 1053-61.
2. Miravittles, M., et al., Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest*, 2003. 123(3): p. 784-91.
3. Rabe, K.F., et al., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. 176(6): p. 532-55.
4. Fullerton, D.G., S.B. Gordon, and P.M. Calverley, Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*, 2009. 374(9706): p. 1964-5; author reply 1965-6.
5. Tuder, R.M., Aging and cigarette smoke: fueling the fire. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 174(5): p. 490-1.
6. Barnes, P.J., Corticosteroid resistance in airway disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2004. 1(3): p. 264-8.
7. Lin, S.J., P.A. Defossez, and L. Guarente, Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science*, 2000. 289(5487): p. 2126-8.
8. Tissenbaum, H.A. and L. Guarente, Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 2001. 410(6825): p. 227-30.
9. Cheng, H.L., et al., Developmental defects and p53 hyperacetylation in Sir2 homolog (SIRT1)-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. 100(19): p. 10794-9.
10. Michan, S. and D. Sinclair, Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J*, 2007. 404(1): p. 1-13.
11. MacNee, W., Oxidants/antioxidants and COPD. *Chest*, 2000. 117(5 Suppl 1): p. 303S-17S.
12. Nakamaru, Y., et al., A protein deacetylase SIRT1 is a negative regulator of metalloproteinase-9. *FASEB J*, 2009. 23(9): p. 2810-9.
13. Rajendrasozhan, S., et al., SIRT1, an anti-inflammatory and anti-aging protein, is decreased in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. 177(8): p. 861-70.
14. Caito, S., et al., SIRT1 is a redox-sensitive deacetylase that is post-translationally modified by oxidants and carbonyl stress. *FASEB J*, 2010. 24(9): p. 3145-59.
15. Sundar, I.K., et al., Oxidative stress, thiol redox signaling methods in epigenetics. *Methods Enzymol*, 2010. 474: p. 213-44.
16. Brunet, A., et al., Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science*, 2004. 303(5666): p. 2011-5.
17. Wallace, A.M., et al., Matrix metalloproteinase expression by human alveolar macrophages in relation to emphysema. *COPD*, 2008. 5(1): p. 13-23.
18. Hwang, J.W., et al., Cigarette smoke-induced autophagy is regulated by SIRT1-PARP-1-dependent mechanism: implication in pathogenesis of COPD. *Arch Biochem Biophys*, 2010. 500(2): p. 203-9.
19. Sharafkhaneh, A., et al., The potential role of natural agents in treatment of airway inflammation. *Ther Adv Respir Dis*, 2007. 1(2): p. 105-20.
20. Knobloch, J., et al., Resveratrol impairs the release of steroid-resistant inflammatory cytokines from human airway smooth muscle cells in chronic obstructive pulmonary disease. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010. 335(3): p. 788-98.
21. Barnes, P.J., Future treatments for chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Proc Am Thorac Soc*, 2008. 5(8): p. 857-64.