

Cambios en la expresión de caveolina-1 con el envejecimiento. ¿Un nuevo papel para las caveolinas?

Age-Related Changes of Caveolin-1 Expression. A New Role for Caveolins?

MARTÍN DONATO^{MTSAC}, BRUNO BUCHHOLZ

En términos biológicos, las caveolas son un tipo especializado de pequeñas invaginaciones (50-100 nanómetros) en la membrana plasmática de numerosas células de los vertebrados que participan en la regulación de una cantidad considerable de funciones celulares. A nivel cardiovascular, se encuentran presentes en casi todas las células cardíacas, incluidas las células musculares lisas, las células endoteliales, los miocitos, los fibroblastos y los macrófagos. (1)

Las caveolas fueron descubiertas entre los años 1953 y 1955 por Palade y Yamada, quienes demostraron la presencia de vesículas no relacionadas con clatrina en células endoteliales y células epiteliales de la vesícula biliar. (1) Desde entonces, estas estructuras celulares fueron objeto de amplios estudios para conocer su funcionamiento normal y, más recientemente, de qué manera sus alteraciones se ven implicadas en distintas patologías.

La organización y la función de las caveolas están dadas por proteínas de revestimiento, llamadas caveolinas, y proteínas de adaptación, llamadas cavininas. Las caveolinas, con sus tres isoformas (caveolina-1, caveolina-2 y caveolina-3), forman la columna vertebral de las caveolas y están altamente integradas en la función de éstas. Las caveolinas-1 y 2 están presentes en la mayoría de las células del sistema cardiovascular, mientras que la caveolina-3 se encuentra en las células musculares lisas, estriadas y cardíacas. (1) Por otro lado, las cavininas actúan como reguladoras del funcionamiento de las caveolinas.

Funcionalmente, las caveolas participan en la señalización celular y en la regulación de la cinética del transporte vesicular, cumpliendo así numerosas actividades. (2) La función de señalización se produce gracias a la elevada concentración de receptores y moléculas intracelulares en el sitio de la invaginación, que permiten una eficiente transducción de señales. Entre otras funciones, las caveolas son inhibitoras de la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) al interactuar y formar un complejo eNOS/caveolina-1, que disminuye la formación de óxido nítrico (NO). (3) De esta manera, la caveolina-1

es un regulador importante del funcionamiento de la NOS. Así también, las alteraciones de esta proteína, en diferentes patologías, provocan modificaciones en el metabolismo del NO, como es el caso de la diabetes, en la que la sobreexpresión de la caveolina-1 genera una regulación negativa de la actividad de la eNOS. (4) De la misma manera se demostró que el envejecimiento se asocia con un aumento en la expresión de caveolina-1 en fibroblastos humanos y que la reducción de estas caveolinas en fibroblastos senescentes es capaz de revertir su fenotipo a un nivel de actividad semejante al de las células jóvenes. (5)

En situaciones de hipovolemia, la activación del sistema del NO durante la hemorragia es un mecanismo compensador importante. En este sentido, en el presente número de la *Revista Argentina de Cardiología*, Arreche y colaboradores (6) plantean una hipótesis interesante al estudiar de qué manera este sistema de adaptación se podría alterar con el avance de la edad e intentan explicar estos cambios con las modificaciones en el funcionamiento de las caveolinas. Los autores demuestran que existe una expresión menor de la eNOS en el grupo de animales adultos comparados con los jóvenes. Llamativamente, esto no se correlacionó con la actividad de la enzima, ya que, como bien lo expresan los autores, la actividad de la eNOS fue similar tanto en los animales adultos como en los jóvenes. Este último dato se contrapone a la idea de que el envejecimiento se asocia con una regulación negativa de la eNOS al aumentar la expresión de caveolina-1. (6) Esta controversia hace que los resultados de Arreche y colaboradores sean aún más interesantes, al jerarquizar el fenómeno de asociación/disociación de la caveolina con la eNOS, puesto que a pesar de tener menor expresión de proteína no se modifica la actividad, probablemente por una disociación de la eNOS con la caveolina. Sin embargo, en su estudio los autores no han medido la expresión y la actividad de la caveolina-1, lo que hubiera ayudado a responder, al menos parcialmente, esta pregunta. Seguramente, este interrogante será respondido en futuros trabajos.

Por otro lado, un estado de hipovolemia afecta no sólo a los miocitos, sino también al componente vascular. En este sentido, es conocido que las caveolas son reguladores importantes del tono vascular, a través de su capacidad de modular la actividad de la eNOS. (7) Por lo tanto, sería interesante evaluar la respuesta de la eNOS, a nivel del endotelio vascular, durante la hemorragia aguda y considerando también el envejecimiento.

Queda claro que aún existen muchos interrogantes acerca de este interesante tema, particularmente de qué manera podrían influir algunos estados patológicos que suelen asociarse con el envejecimiento, como la diabetes o la hipertensión arterial en la respuesta adaptativa del NO, asociado con la hipovolemia y en relación con la actividad de las caveolas. Esto es de relevancia, dado que existe un interés creciente acerca del papel de las caveolas y su proteína estructural más importante, la caveolina-1, en el funcionamiento normal y patológico del sistema cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chidlow JH Jr, Sessa WC. Caveolae, caveolins, and cavins: complex control of cellular signalling and inflammation. *Cardiovasc Res* 2010;86:219-25.
2. Cohen AW, Hnasko R, Schubert W, Lisanti MP. Role of caveolae and caveolins in health and disease. *Physiol Rev* 2004;84:1341-79.
3. Ju H, Zou R, Venema VJ, Venema RC. Direct interaction of endothelial nitric-oxide synthase and caveolin-1 inhibits synthase activity. *J Biol Chem* 1997;272:18522-5.
4. Ajmani P, Yadav HN, Singh M, Sharma PL. Possible involvement of caveolin in attenuation of cardioprotective effect of ischemic preconditioning in diabetic rat heart. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;12:11-43.
5. Cho KA, Ryu SJ, Park JS, Jang IS, Ahn JS, Kim KT, et al. Senescent phenotype can be reversed by reduction of caveolin status. *J Biol Chem* 2003;278:27789-95.
6. Arreche ND, Sarati LI, Martínez CR, Fellet AL, Balaszczuk AM. Caveolinas cardíacas y modulación de la óxido nítrico sintetasa durante el estado hipovolémico según avanza la edad. *Rev Argent Cardiol* 2011;79:487-92.
7. Rath G, Dessy C, Feron O. Caveolae, caveolin and control of vascular tone: nitric oxide (NO) and endothelium derived hyperpolarizing factor (EDHF) regulation. *J Physiol Pharmacol* 2009;60:105-9.