
**Efectos de la práctica del
ejercicio físico regular en
el sistema vascular en
la obesidad inducida por
una dieta rica en lípidos.
Mecanismos de acción**

Javier Blanco Rivero

Ayudas a la investigación 2012

Equipo de trabajo:

Investigador Principal:
Javier Blanco Rivero

En el periodo final del presente proyecto, hemos profundizado en los mecanismos que producen la disfunción endotelial y neuronal descrita en el anterior informe. Para ello, sometimos a entrenamiento e ingesta de dieta rica en grasas (HFD) a varios grupos de animales de experimentación.

EFFECTO DE LA INGESTA DE UNA DIETA RICA EN GRASAS Y DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

En el anterior informe, confirmamos la presencia de disfunción endotelial en arteria mesentérica superior, y cómo el ejercicio aeróbico moderado evitaba la presencia de esta disfunción endotelial (Figura 1A). Nos propusimos, por lo tanto, analizar el principal factor implicado en la función endotelial, el óxido nítrico (NO). Tras inhibir su síntesis, observamos que la participación de NO endotelial fue menor en arterias de ratas HFD sedentarias (Figuras 1B-1D).

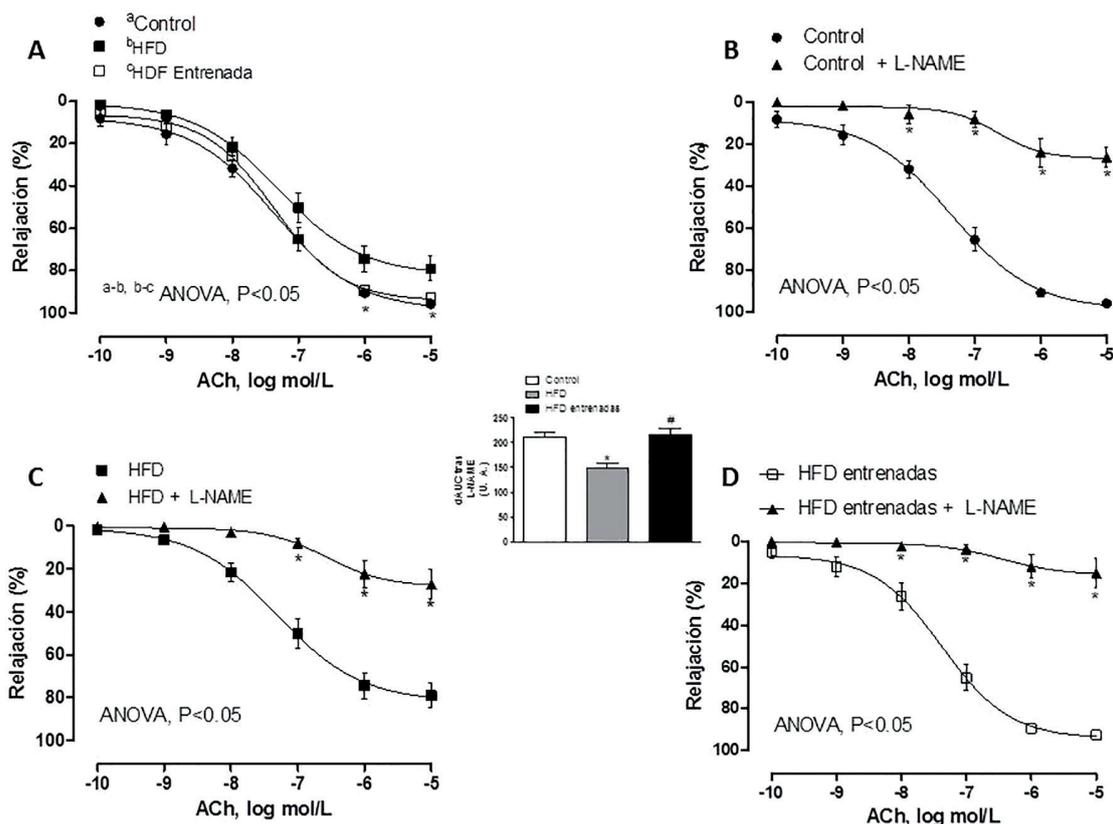


Figura 1

A la vista de estos resultados, nos propusimos estudiar la liberación y la biodisponibilidad de NO. Al analizar la liberación, pudimos observar una disminución de la liberación de NO inducido por ACh en HFD sedentarias, que no se presentaba en HFD entrenadas (Figura 2A). Sin embargo, esta disminución de liberación de NO no estaba correlacionada con la expresión de eNOS, enzima encargada de su síntesis (Figura 2B). Este resultado

nos llevó a pensar que la disminución en la liberación de NO endotelial podría ser debida a un aumento de su metabolismo, lo cual confirmamos al analizar la liberación de aniones superóxido, que fue mayor en ratas HFD sedentarias que en ratas control y HFD entrenada (Figura 2C), y al observar que la respuesta vasodilatadora al donante de NO DEA-NO fue menor en ratas HFD sedentarias (Figura 2D).

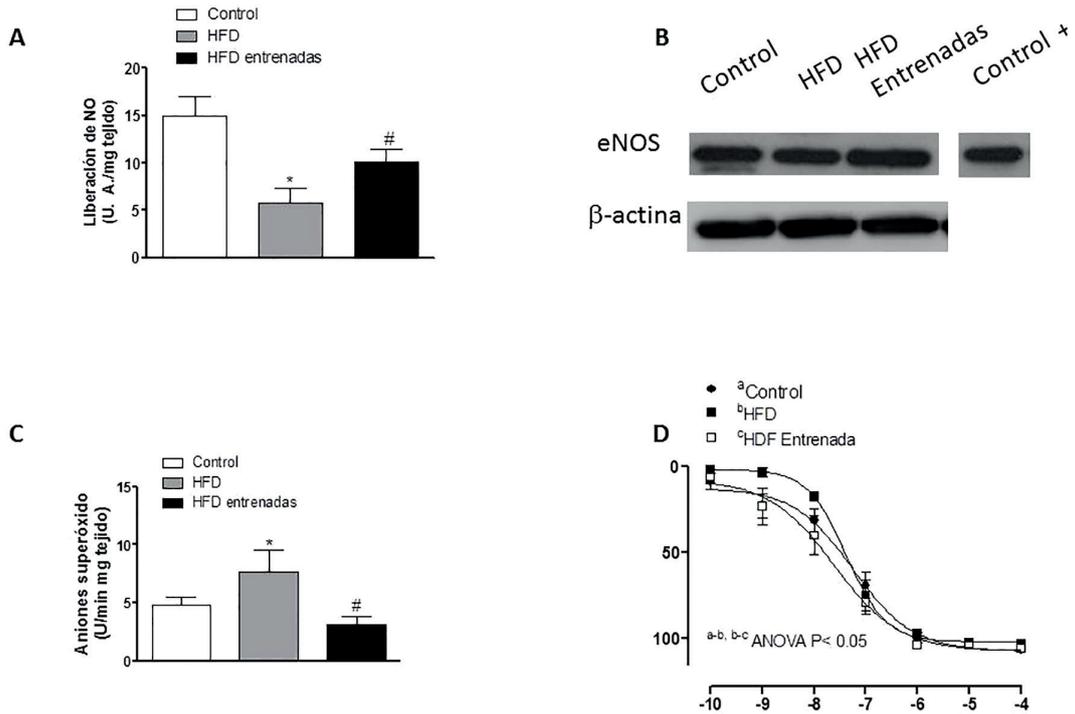


Figura 2

ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN NEURONAL EN ARTERIA MESENTÉRICA SUPERIOR

En el informe anterior, confirmamos un aumento en la respuesta vasoconstrictora a EE en arteria mesentérica de rata HFD sedentaria, que no se producía tras el

entrenamiento (Figura 3A), y que el endotelio ejercía una influencia similar sobre la respuesta vasoconstrictora a EE en los tres grupos experimentales (Figura 3B y gráfica inserta). Por esta razón, todos los experimentos de función neuronal se llevaron a cabo en segmentos arteriales sin endotelio.

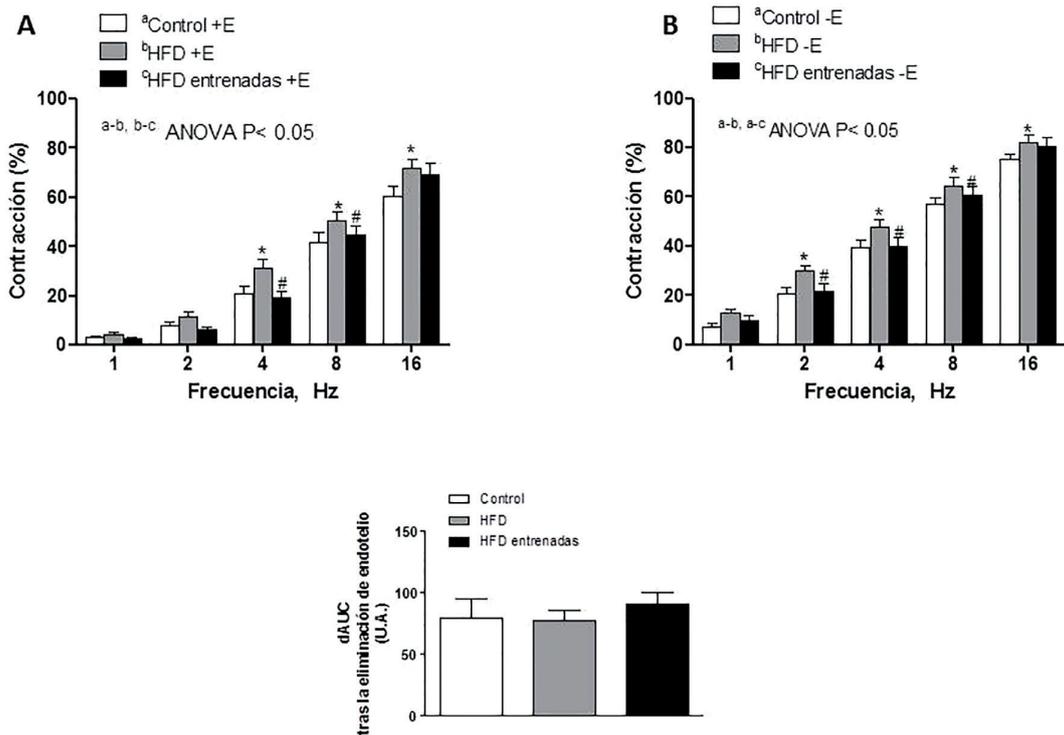


Figura 3

ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN DE LA INERVACIÓN NITRÉRGICA EN ARTERIA MESENTÉRICA SUPERIOR

Paralelamente al estudio realizado con el NO de origen endotelial, analizamos las posibles diferencias en la participación de NO de origen neuronal, liberado a partir de la inervación nitrérgica. Los nuevos experimentos realizados confirmaron una disminución en la participación de la inervación nitrérgica en ratas HFD sedentarias, y que una pauta de ejercicio aeróbico regular evita esta disminución (Figura 4).

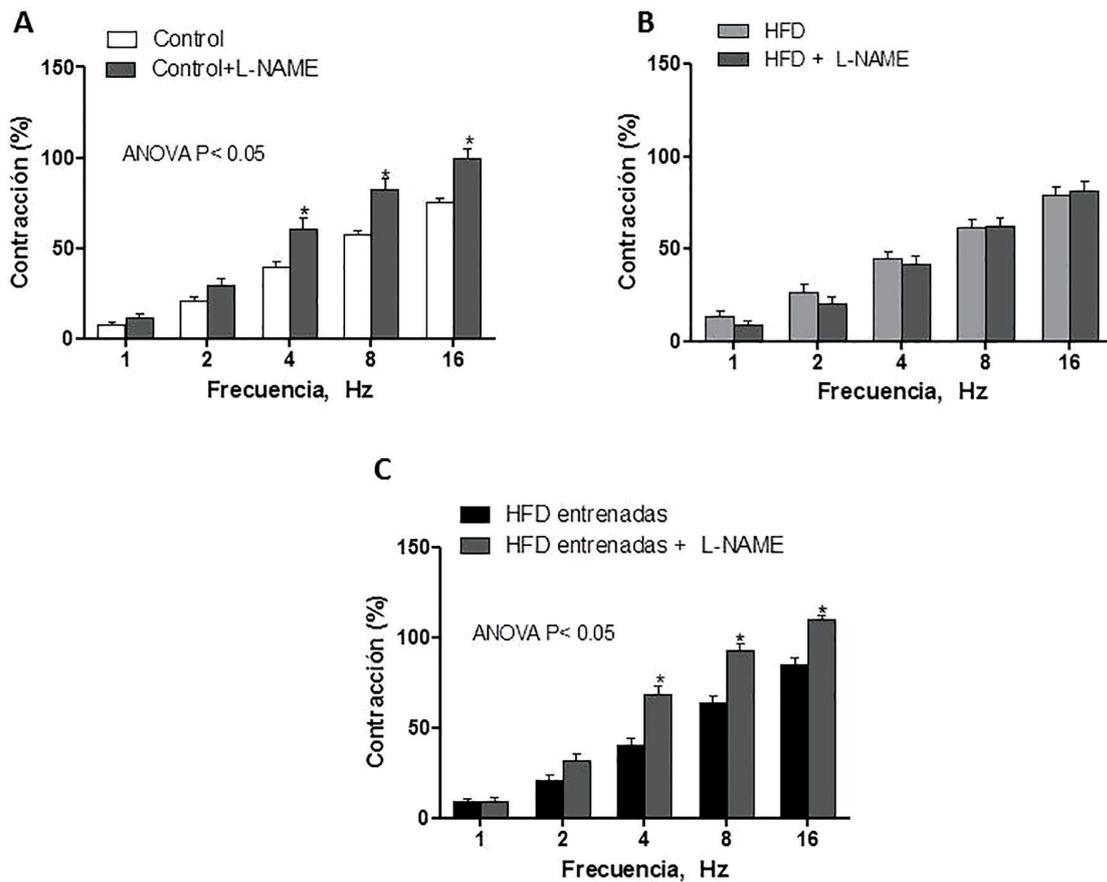


Figura 4

Al analizar la liberación y la biodisponibilidad de NO, observamos una disminución de la liberación de NO inducido por EE en HFD sedentarias que no se presentaba en HFD entrenadas (Figura 5A). Estas modificaciones están en relación con las alteraciones observadas en la expresión de la enzima encargada de la síntesis del NO neuronal, nNOS (Figura 5B). Sin embargo, no podemos descartar modificaciones en el metabolismo de NO neuronal. El hecho de que la liberación de aniones superóxido (Figura 5C) y la respuesta vasodilatadora a DEA-NO (Figura 5D) fuesen similares en los tres grupos experimentales nos hicieron descartar esta hipótesis.

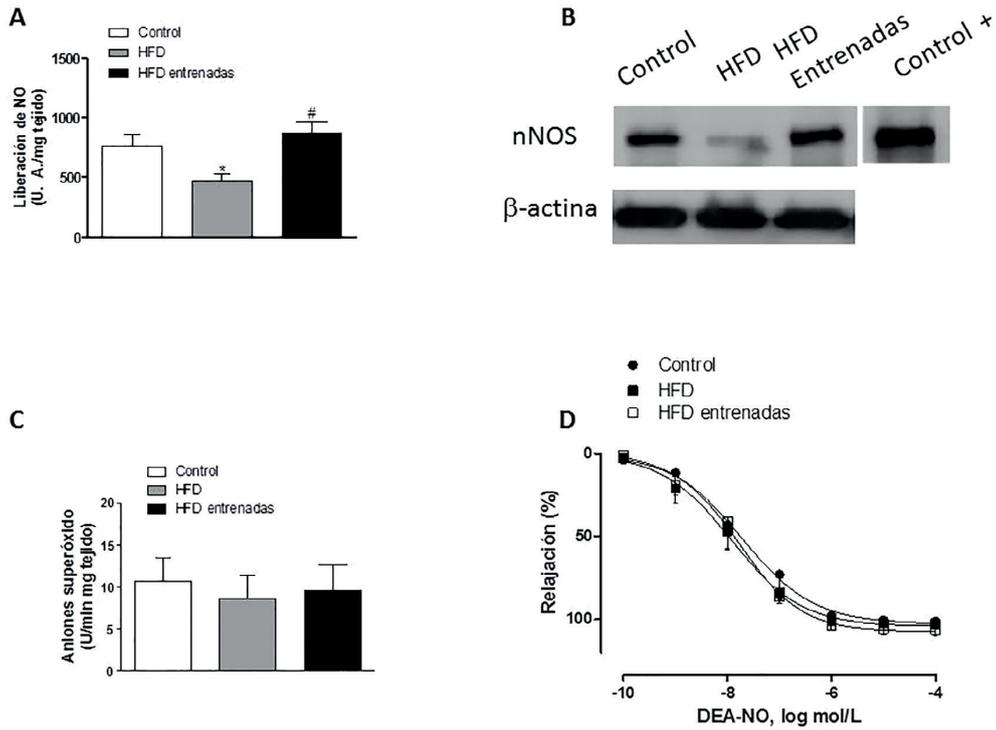


Figura 5

ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN DE LA INERVACIÓN SIMPÁTICA EN ARTERIA MESENTÉRICA SUPERIOR

En los nuevos lotes de animales confirmamos una mayor inhibición de la respuesta vasoconstrictora a EE en presencia del antagonista alfa-adrenérgico fentolamina en segmentos de ratas HFD sedentarias (Figura 6), y

uan respuesta vasoconstrictora similar a noradrenalina (NA) (Figura 7A). Estos datos nos sugieren que existe una mayor liberación de NA en arterias de ratas HFD sedentarias en comparación con el resto de los grupos experimentales, y los experimentos realizados confirmaron dicha hipótesis (Figura 7B).

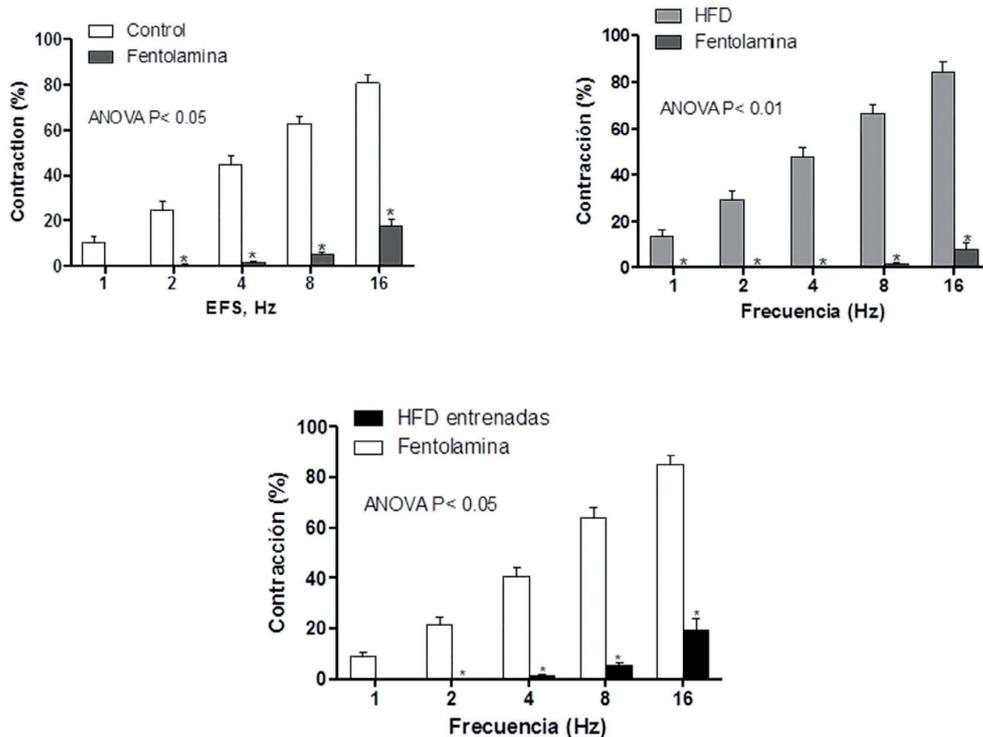


Figura 6

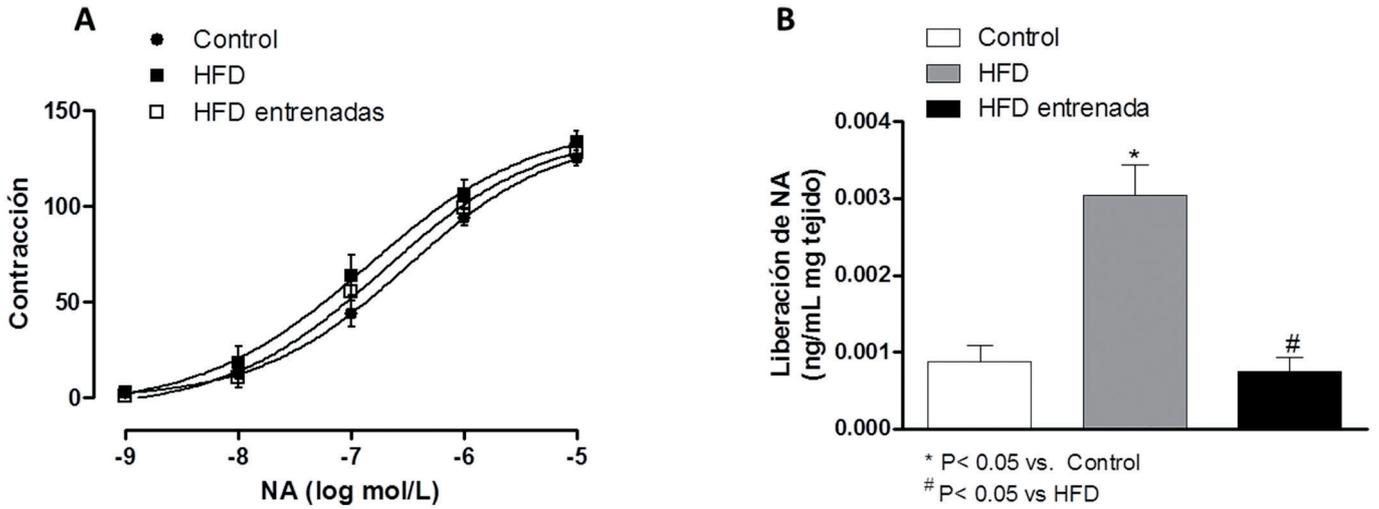


Figura 7

Como tras la preincubación con fentolamina observamos una respuesta vasoconstrictora remanente, que fue menor en ratas HFD sedentarias, procedimos a estudiar su origen. La preincubación con suramina, el antagonista inespecífico de los receptores purinérgicos P2 produjo una disminución de la respuesta vasoconstrictora a EE en segmentos de ratas control y HFD entrenadas, pero no modificó la respuesta en ratas HFD sedentarias

(Figura 8A, 8B y 8C). Este resultado nos llevó a estudiar posibles modificaciones en la liberación de ATP por parte de la terminación nerviosa simpática. Al medir la liberación de dicho cotransmisor, observamos una disminución en arterias de ratas HFD sedentarias, que no aparece en ratas HFD sometidas a entrenamiento aeróbico (Figura 8D).

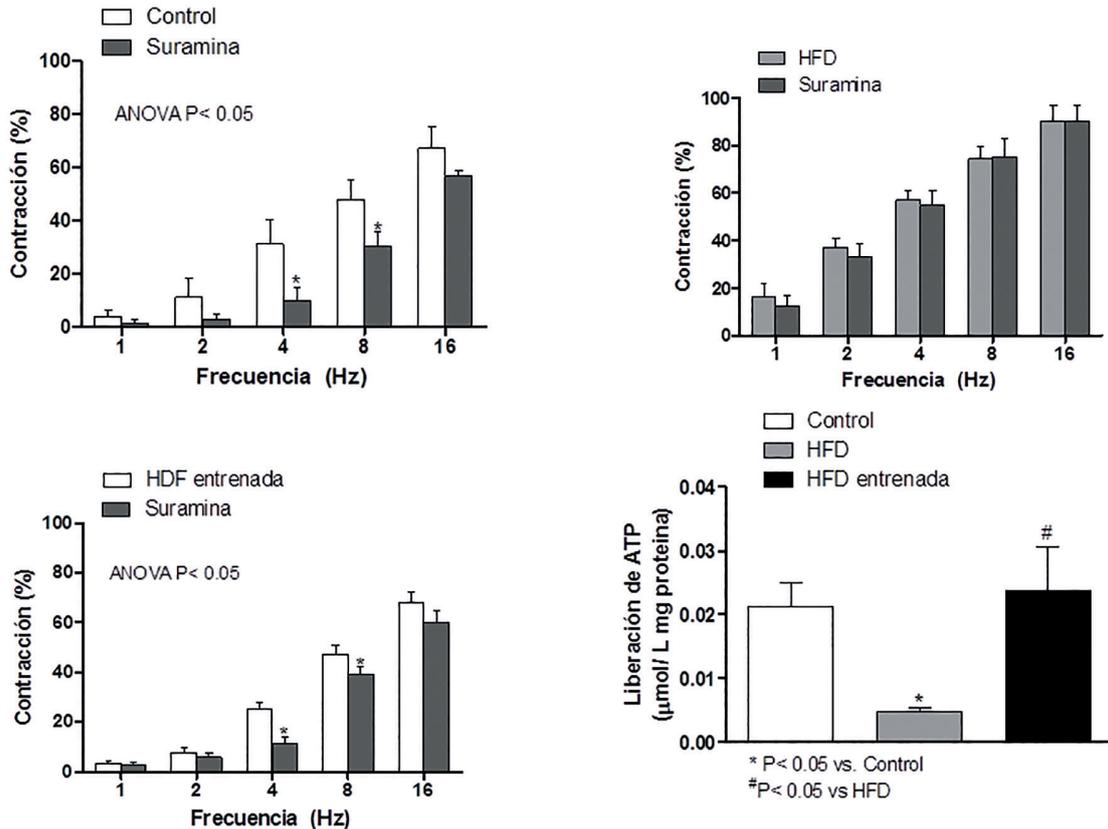


Figura 8

PUBLICACIONES ORIGINADAS DURANTE LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO:

Blanco-Rivero J, Roque FR, Sastre E, Caracuel L, Couto GK, Avendaño MS, Paula SM, Rossoni LV, Salaces M, Balfagón G. Aerobic exercise training increases neuronal nitric oxide release and bioavailability and decreases noradrenaline release in mesenteric artery from spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2013; 31(5):916-926.

Sastre E, Caracuel L, Xavier FE, Balfagón G, Blanco-Rivero J. Opposite effect of mast cell stabilizers ketotifen and tranilast on the vasoconstrictor response to electrical field stimulation in rat mesenteric artery. *PLoS One*. 2013; 8(8):e73232.

Xavier FE, Blanco-Rivero J, Sastre E, Caracuel L, Callejo M, Balfagón G. Tranilast increases vasodilator response to acetylcholine in rat mesenteric resistance arteries through increased EDHF participation. *PLoS One*. 2014; 9(7):e100356.

Sastre E, Caracuel L, Balfagón G, Blanco-Rivero J. El ejercicio aeróbico moderado evita la disfunción endotelial y neuronal producida por una dieta rica en grasas en arteria mesentérica de rata. *Trauma Fund MAPFRE* 2014; 25(3): 164-173.

Sastre E, Blanco-Rivero J, Caracuel L, Balfagón G. Alterations in perivascular adrenergic and nitrergic innervation function induced by late pregnancy in rat mesenteric arteries. *PLoS One*. 2015; 10(5):e0126017.

Sastre E, Caracuel L, Balfagón G, Blanco-Rivero J. Aerobic exercise training increases nitrergic innervation function and decreases sympathetic innervation function in mesenteric artery from rats fed with a high fat diet. *J Hypertens*. 2015 (En prensa).

de Queiroz DB, Sastre E, Caracuel L, Xavier FE, Blanco-Rivero J, Balfagón G. Alterations of perivascular innervation function in mesenteric artery from offspring of diabetic rats. *Br J Pharmacol* 2015 (En revision).

COMUNICACIONES A CONGRESOS ORIGINADAS DURANTE LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO:

Caracuel L, Sastre E, Prieto I, Nieto C, Aller MA, Arias J, Balfagón G, Blanco-Rivero J. La colestasis extrahepática a largo plazo disminuye la respuesta vasoconstrictora a fenilefrina en arteria mesentérica de resistencia. XXII Farmadriada, Madrid, Julio 2013 (Oral)

Blanco-Rivero J, Caracuel L, Sastre E, Prieto I, Nieto C, Aller MA, Arias J, Balfagón G. Microsurgical extrahepatic cholestasis decreases vasoconstrictor response to phenylephrine in rat mesenteric resistance arteries 37th Congress of the International Union of Physiological Sciences. Birmingham (Reino Unido) Julio 2013 (Póster).

Balfagón G, Sastre E, Caracuel L, Blanco-Rivero J. Diabetes does not alter peroxynitrites level despite the increase on neuronal nitric oxide and superoxide anions synthesis 18th World Congress of International Federation for the surgery of obesity & Metabolic Disorders Estambul (Turquía), Agosto 2013 (Póster)

Balfagón G, Sastre E, Caracuel L, Blanco-Rivero J. Effect of aerobic exercise training on neuronal function in mesenteric arteries from obese rats. I Congreso Internacional de Investigación en Salud y Envejecimiento. Almería (España), Julio 2014.

Esther Sastre, Laura Caracuel, Javier Blanco-Rivero Natalia de las Heras, Vicente Lahera, Gloria Balfagón. La diabetes de tipo 1 incrementa la síntesis de óxido nítrico neuronal y de aniones superóxido y no modifica los niveles de peroxinitritos en arteria mesentérica de rata. 7ª Reunión de Investigación de Fisiopatología Vascular, SEH-LELHA, Madrid, Marzo 2014 (Póster).

Sastre E, Caracuel L, Balfagón G, Blanco-Rivero J. Aerobic exercise training increases nitrergic innervation function and decreases sympathetic innervation function in mesenteric artery from rats fed with a high fat diet. I Simposio en Biomedicina "Avances y perspectivas en Biomedicina Cardiovascular", Madrid 2014 (Póster)

de Queiroz DB, Sastre E, Caracuel L, Xavier FE, Blanco-Rivero J, Balfagón G. Modifications on the neuronal control of mesenteric vascular tone in offspring of diabetic rats: mechanisms involved. I Simposio en Biomedicina "Avances y perspectivas en Biomedicina Cardiovascular", Madrid 2014 (Póster)