



## COMENTÁRIO EDITORIAL

# Diabetes, hipoxia e doenças cardiovasculares: do mecanismo molecular ao tratamento



## Diabetes, hypoxia and cardiovascular disease: From molecular mechanism to treatment

João Vasco Ferreira <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> *Proteostasis and Proteolytic Signalling Lab, CEDOC, NOVA Medical School, NOVA University, Lisboa, Portugal*

<sup>b</sup> *Group of Ubiquitin-dependent Proteolysis and Intercellular Communication, IBILI, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal*

Disponível na Internet a 10 de maio de 2017

As doenças cardiovasculares (DC) são a causa mais frequente de morte em doentes com um quadro clínico de diabetes. Os dados mais recentes da *American Heart Association* mostram que a taxa de mortalidade relacionada com DC, em diabéticos com mais de 65 anos, é de 68%. Aproximadamente 50% dos adultos com diabetes desenvolvem uma DC fatal, o que implica que um doente diabético terá um risco duas vezes superior de desenvolver DC. Em alguns casos esta probabilidade poderá ser ascender até quatro vezes. A elevada mortalidade causada pela diabetes é ainda mais surpreendente se considerarmos que, atualmente, é possível controlar, de forma rigorosa, os níveis de glicose nestes doentes. Neste contexto, é imperativo concentrar esforços em investigação dirigida ao estudo dos mecanismos biológicos associados a DC em doentes diabéticos.

Um dos estímulos que desencadeia a formação de novos vasos nos diversos órgãos e tecidos é a hipoxia, um mecanismo que se reveste de particular importância em doentes que desenvolvem isquemia do miocárdio no contexto das DC. Este estímulo deve-se, em parte, à ativação do fator de transcrição *Hypoxia Inducible Factor 1 alpha* (HIF1A)<sup>1,2</sup>. A forma mais conhecida de controlo da neovascularização

pelo HIF1A tem origem no controlo da transcrição do *vascular endothelial growth factor* (VEGF) pelo HIF1A, um fator de crescimento fundamental na formação de novos vasos<sup>1</sup>.

No contexto da diabetes, a modificação de proteínas por açúcares, devido à elevada concentração intracelular de glicose, leva à formação de *Advanced Glycation End Products* (AGE)<sup>3</sup> que, no caso do HIF1A, podem inibir o seu funcionamento<sup>1,2</sup>. O processo de formação de AGE, designado de glicação, acontece quando a glicose, ou outros açúcares, reagem com os grupos amina de certos aminoácidos para formar uma base de Schiff e um produto de Amadori<sup>3</sup>. A glicação é uma reação química similar à glicosilação, mas que não necessita de enzimas, não havendo por isso uma regulação celular da sua formação. As proteínas, uma vez glicadas, têm tendência a perder a sua conformação original e, conseqüentemente, a perder também a sua função, tornando a glicação tóxica para a célula. Por sua vez, o metilglioxal (MGO) é um subproduto da glicose que tem uma reatividade cerca de 20000 vezes superior à glicose<sup>4</sup> e que está presente em maiores concentrações em doentes com diabetes<sup>1,2</sup>. Neste contexto, vários estudos descrevem diferentes mecanismos relacionados com a modificação por MGO como sendo responsáveis pela inibição da ação do HIF1A<sup>1,2</sup>. No entanto, é provável que a destabilização do HIF1A na diabetes envolva a modificação direta do fator de transcrição pela glicose ou pelo MGO<sup>5</sup>. De facto, sabe-se que a glicação do HIF1A

DOI do artigo original:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2016.09.018>

Correio eletrónico: [joao.ferreira@nms.unl.pt](mailto:joao.ferreira@nms.unl.pt)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2017.03.003>

0870-2551/© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

altera a sua conformação, desencadeando a eliminação deste fator de transcrição pelo sistema proteolítico das células<sup>5</sup>. Em consonância com estes dados, tem sido consistentemente observada uma diminuição dos níveis de HIF1A em tecidos hipóxicos de doentes diabéticos<sup>1</sup>. Ramalho et al. mostram agora que este mecanismo também ocorre em linhas celulares de músculo cardíaco (HL-1) e que o efeito é mais pronunciado na presença maiores concentrações, ou de tempos de incubação mais longos, com MGO<sup>6</sup>. Apesar de alguns estudos anteriores terem mostrado que a glicação do HIF1A desencadeia a ubiquitinação e posterior degradação pelo proteossoma<sup>5</sup>, Ramalho et al. mostram agora que, pelo menos em células de músculo cardíaco em cultura, a inibição do proteossoma não é suficiente para estabilizar o HIF1A na presença de MGO<sup>6</sup>. Esta é uma observação importante já que existem evidências de que o HIF1A pode ser degradado de forma independente do proteossoma<sup>7</sup>. De facto, o HIF1A pode ser degradado por um mecanismo dependente do lisossoma e designado de autofagia mediada por chaperones (AMC, ou CMA em inglês) e que parece adquirir particular relevância em condições de hipoxia<sup>7</sup>.

A estabilização do HIF1A em modelos de cicatrização de ratinhos diabéticos já foi utilizada com algum sucesso usando inibidores das prolihidroxilases (PHD), como a dimethylaliglicina e o quelante de ferro DFO<sup>8</sup>. Estes compostos impedem a hidroxilação do HIF1A pelas PHD e, por isso, a sua degradação pelo proteossoma. No entanto, o mecanismo canónico de degradação do HIF1A não funciona durante a hipoxia, já que as PHD usam oxigénio na reacção de hidroxilação. Neste contexto, os resultados que os autores agora publicam parecem apontar para a AMC como um mecanismo passível de ser manipulado para resgatar de forma mais eficiente a atividade do HIF1A na diabetes. No futuro, será importante avaliar o papel da AMC na degradação do HIF1A em hiperglicemia, tanto em culturas celulares como em modelos animais de diabetes. Alguns compostos que inibem vias degradativas dependentes do lisossoma, como a AMC, são bem conhecidos e compostos adicionais têm vindo a ser desenvolvidos<sup>9</sup>. Um dos compostos mais conhecidos é a hidroxicloiquina, um fármaco que é

utilizado rotineiramente no tratamento da malária. Tendo em consideração este novo conjunto de evidências, é provável que o lisossoma se torne um alvo relevante e atrativo para futuros estudos que tentem prevenir a degradação do HIF1A e promover a revascularização após um evento isquémico, em particular em diabéticos que desenvolvem DC.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Howangyin KY, Silvestre JS. Diabetes mellitus and ischemic diseases: molecular mechanisms of vascular repair dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1126–35.
2. Xiao H, Gu Z, Wang G, et al. The possible mechanisms underlying the impairment of HIF-1 $\alpha$  pathway signaling in hyperglycemia and the beneficial effects of certain therapies. *Int J Med Sci.* 2013;10:1412–21.
3. Stirban AO, Tschoepe D. Cardiovascular complications in diabetes: targets and interventions. *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 2:S215–21.
4. Rabbani N, Thornalley PJ. The critical role of methylglyoxal and glyoxalase 1 in diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2014;63:50–2.
5. Bento CF, Fernandes R, Ramalho J, et al. The chaperone-dependent ubiquitin ligase CHIP targets HIF-1 $\alpha$  for degradation in the presence of methylglyoxal. *PLoS One.* 2010;5:e15062.
6. Ramalho AR, Marques C. Hyperglycemia-induced degradation of HIF-1 $\alpha$  contributes to impaired response of cardiomyocytes to hypoxia. *Rev Port Cardiol.* 2017;36:367–73.
7. Ferreira JV, Fôfo H, Bejarano E, et al. STUB1/CHIP is required for HIF1A degradation by chaperone-mediated autophagy. *Autophagy.* 2013;9:1349–66.
8. Botusan IR, Sunkari VG, Savu O, et al. Stabilization of HIF-1 $\alpha$  is critical to improve wound healing in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:19426–31.
9. Solitro AR, MacKeigan JP. Leaving the lysosome behind: novel developments in autophagy inhibition. *Future Med Chem.* 2016;8:73–86.