

Editorial

Disfunción muscular en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: novedades en la última década



Skeletal Muscle Dysfunction in COPD: Novelties in The Last Decade

 Esther Barreiro ^{a,b,c}
^a Servicio de Neumología-Debilidad muscular y caquexia en las enfermedades respiratorias crónicas y el cáncer de pulmón, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Departament de Ciències Experimentals i de la Salut (CEXS), Universitat Pompeu Fabra (UPF), Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB), Barcelona, España

^c Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Barcelona, España

La disfunción muscular, caracterizada por una alteración de la fuerza y/o de la resistencia muscular, es una manifestación sistémica relevante en pacientes con enfermedades cardíacas o respiratorias crónicas, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La disfunción muscular tiene un efecto negativo sobre la capacidad de ejercicio de los pacientes, mermando su calidad de vida. También se ha demostrado que la disfunción y el desgaste de la musculatura de las extremidades inferiores predicen la morbilidad de la enfermedad, independientemente del grado de obstrucción de la vía aérea¹⁻³. La disfunción muscular de la EPOC tiene una etiología multifactorial que incluye factores y mecanismos biológicos diversos⁴. A pesar de que las alteraciones que presentan los pacientes afectan tanto a la musculatura respiratoria como a la periférica, la afectación de esta última suele ser más notable, y ha sido objeto de numerosas investigaciones en las 2 últimas décadas. Asimismo, se ha comprobado que algunos fenómenos celulares y moleculares se expresan de forma diferenciada en los músculos respiratorios de los de las extremidades de los pacientes con EPOC. El objetivo del presente editorial es proporcionar una perspectiva general de los mecanismos biológicos más relevantes que están claramente involucrados en la fisiopatología de la disfunción muscular periférica de los pacientes con EPOC.

Las 2 últimas décadas han comportado avances en la identificación de los mecanismos biológicos de la disfunción muscular de la EPOC. Dilucidar cuáles son los principales mecanismos que contribuyen al desarrollo de esta entidad facilitará el diseño de estrategias terapéuticas destinadas a reducir/mejorar la pérdida de masa y la disfunción muscular de los pacientes con EPOC. El aumento del estrés oxidativo en los músculos de las extremidades de estos pacientes se ha demostrado/puesto de manifiesto repetidas veces mediante el análisis de fenómenos de oxidación proteica⁴. Por otra parte, también se ha visto que existe una correlación inversa entre los marcadores de estrés oxidativo y parámetros clínicos tales como la capacidad de ejercicio, la

composición corporal o la fuerza del cuádriceps de los pacientes con EPOC⁵. Estos resultados sugieren que los fenómenos oxidativos pueden dificultar la función muscular, ya que alteran en procesos clave implicados en la contracción muscular. En efecto, en el vasto lateral de pacientes con EPOC grave y debilidad muscular se ha mostrado una disminución del contenido de proteínas musculares específicas, como la creatina cinasa y la miosina, y el aumento de su nivel de oxidación⁵⁻⁷. También se ha demostrado que estos pacientes presentan estrés oxidativo sistémico^{7,8}.

Se han observado elevaciones sistemáticas de algunos marcadores del sistema ubiquitina-proteasoma en músculos de las extremidades inferiores de pacientes con EPOC^{4,6,7}. Además, también se ha detectado un aumento de la cantidad de autofagosomas y de la expresión de otros marcadores de autofagia en el músculo vasto lateral de pacientes con EPOC con pérdida de masa muscular^{4,7,9}. Cabe señalar que es probable que la pérdida de masa muscular y la caquexia de los pacientes con EPOC grave estén mediadas por vías de señalización celular redox, como el factor nuclear (NF)-κB y los factores de transcripción *forkhead box O* (FOXO)1 y FOXO3^{6,7}. En el vasto lateral de pacientes con EPOC grave y composición corporal normal, también se detectaron concentraciones aumentadas de núcleos positivos para un ensayo específico de apoptosis (TUNEL), mientras que los niveles de núcleos apoptóticos (ultraestructura) fueron bajos en los músculos de estos pacientes, y no se observaron diferencias respecto a los niveles detectados en los sujetos sanos^{4,10}.

Recientemente, se ha puesto de manifiesto/demostrado que los mecanismos epigenéticos, que se define como el proceso a través del cual se regula la expresión génica sin afectar la secuencia del ADN, es un mecanismo biológico que puede regular la función y la masa muscular en la EPOC. Hasta la fecha, se han identificado las siguientes modificaciones epigenéticas a nivel celular: 1) metilación del ADN, 2) acetilación de histonas, 3) metilación de histonas y 4) ARN no codificantes, como los microARN. Los fenómenos epigenéticos modifican la transcripción génica a través de diferentes vías. La metilación del ADN en la posición 5 de la citosina, por ejemplo, reduce específicamente la expresión génica. La acetilación es un proceso bioquímico transitorio controlado por

 Correo electrónico: ebarreiro@imim.es
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.07.009>

0300-2896/© 2016 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

enzimas, y la modificación postransduccional más frecuente de las histonas. La acetilación, proceso mediado por las acetil transferasas de las histonas, (HTA), abre la estructura de cromatina para favorecer la transcripción de genes, mientras que la desacetilación mediada por la acción de las deacetilasas de las histonas inhibe la transcripción de los mismos. Además, la metilación de histonas puede activar o inhibir la transcripción génica, dependiendo de las proteínas reclutadas en la cromatina.

Últimamente, el estudio de la etiología de las enfermedades respiratorias ha prestado mucha atención a la evaluación de la expresión de los microARN. Los microARN, codificados por el ADN nuclear de las células eucariotas, son moléculas de ARN no codificante de una sola cadena (18-24 nucleótidos) que actúan en la regulación postranscripcional de la expresión génica. Los microARN ejercen su acción a través del emparejamiento de bases con secuencias complementarias de moléculas de ARNm, lo que produce un silenciamiento génico por represión de la traducción o degradación de la diana. Los microARN pueden tener diferentes dianas de ARNm, y un ARNm específico puede ser la diana de varios microARN. Los microARN regulan muchos procesos celulares fisiológicos y podrían tener una función destacada en la patogenia de diversas enfermedades pulmonares, tales como el cáncer de pulmón o la EPOC.

Estudios recientes han analizado las modificaciones epigenéticas de la musculatura de pacientes con EPOC. En pacientes con EPOC leve se observó un incremento en la expresión miR-1, la cual correlacionó positivamente con la obstrucción de las vías aéreas y la fuerza del cuádriceps¹¹. Es importante señalar el incremento detectado en la expresión de miR-1, miR-206 y miR-27a, así como en los niveles de proteínas e histonas lisina-acetiladas y de histona 3 acetilada en el cuádriceps de pacientes con EPOC, en particular en aquellos que presentaban debilidad y desgaste muscular. En estos pacientes, también se ha observado la reducción de la expresión de HDAC3, HDAC4 y sirtuin-1¹². En otros experimentos efectuados en el vasto lateral de pacientes con EPOC y composición corporal conservada, el nivel de miR-1 fue más bajo y el de HDAC4 más alto¹³. Asimismo, la expresión del factor de transcripción Yin Yang 1 (YY1), que modifica las histonas, mostró una correlación inversa con el tamaño de las fibras de contracción lenta y rápida de los músculos de las extremidades de pacientes con EPOC y composición corporal normal¹⁴. En pacientes con EPOC grave y composición corporal normal también se detectó incremento en los niveles sistémicos de microARN específicos del músculo¹⁵. En resumen, los mecanismos epigenéticos que se expresan de forma claramente diferenciada en los músculos periféricos de los pacientes EPOC con y sin pérdida de masa muscular, pueden contrarrestar los efectos de los mecanismos biológicos que conducen al deterioro de su masa muscular y función.

El diseño de futuros estudios que permitan identificar otros mecanismos potencialmente implicados en la etiología de la

disfunción muscular en la EPOC es necesario. Para ello será necesario identificar nuevos mecanismos celulares y moleculares que permitan el desarrollo de dianas terapéuticas, ya sean farmacológicas o combinadas con programas de entrenamiento, con el fin de prevenir el deterioro funcional y de pérdida de masa muscular en los pacientes EPOC.

Agradecimientos

CIBERES, FIS 14/00713, SEPAR 2013, SEPAR 2016, FUCAP 2011, FUCAP 2012, FUCAP 2014 y FUCAP 2016.

Bibliografía

1. Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:809-13.
2. Seymour JM, Spruijt MA, Hopkinson NS, Natanek SA, Man WD, Jackson A, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J.* 2010;36:81-8.
3. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WD, Porcher R, Cetti EJ, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2007;62:115-20.
4. Barreiro E, Gea J. Molecular and biological pathways of skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis.* 2016, pii: 1479972316642366.
5. Barreiro E, Rabinovich R, Marin-Corral J, Barbera JA, Gea J, Roca J. Chronic endurance exercise induces quadriceps nitrosative stress in patients with severe COPD. *Thorax.* 2009;64:13-9.
6. Fermoselle C, Rabinovich R, Ausin P, Puig-Vilanova E, Coronell C, Sánchez F, et al. Does oxidative stress modulate limb muscle atrophy in severe COPD patients? *Eur Respir J.* 2012;40:851-62.
7. Puig-Vilanova E, Rodríguez DA, Lloreta J, Ausin P, Pascual-Guardia S, Broquetas J, et al. Oxidative stress, redox signaling pathways, and autophagy in cachectic muscles of male patients with advanced COPD and lung cancer. *Free Radic Biol Med.* 2015;79:91-108.
8. Rodríguez DA, Kalko S, Puig-Vilanova E, Pérez-Olabarría M, Falciani F, Gea J, et al. Muscle and blood redox status after exercise training in severe COPD patients. *Free Radic Biol Med.* 2012;52:88-94.
9. Guo Y, Gosker HR, Schols AM, Kapchinsky S, Bourbeau J, Sandri M, et al. Autophagy in locomotor muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:1313-20.
10. Barreiro E, Ferrer D, Sánchez F, Minguella J, Marin-Corral J, Martínez-Llorens J, et al. Inflammatory cells and apoptosis in respiratory and limb muscles of patients with COPD. *J Appl Physiol.* 2011;111:808-17.
11. Puig-Vilanova E, Ausin P, Martínez-Llorens J, Gea J, Barreiro E. Do epigenetic events take place in the *vastus lateralis* of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease? *PLoS One.* 2014;9:e102296.
12. Puig-Vilanova E, Martínez-Llorens J, Ausin P, Roca J, Gea J, Barreiro E. Quadriceps muscle weakness and atrophy are associated with a differential epigenetic profile in advanced COPD. *Clin Sci (Lond).* 2015;128:905-21.
13. Lewis A, Riddoch-Contreras J, Natanek SA, Donaldson A, Man WD, Moxham J, et al. Downregulation of the serum response factor/miR-1 axis in the quadriceps of patients with COPD. *Thorax.* 2012;67:26-34.
14. Natanek SA, Riddoch-Contreras J, Marsh GS, Hopkinson NS, Man WD, Moxham J, et al. Yin Yang 1 expression and localisation in quadriceps muscle in COPD. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:296-302.
15. Donaldson A, Natanek SA, Lewis A, Man WD, Hopkinson NS, Polkey MI, et al. Increased skeletal muscle-specific microRNA in the blood of patients with COPD. *Thorax.* 2013;68:1140-9.