

## EFECTO DE DIETAS RICAS EN GRASA SOBRE LAS ACTIVIDADES GLUTAMIL-AMINOPEPTIDASA, PROLIL-IMINOPEPTIDASA Y TIROSIL-AMINOPEPTIDASA EN VENTRÍCULO Y AORTA DE RATAS WISTAR ADULTAS

Bárbara Teruel-Peña<sup>1</sup>, Isabel Prieto<sup>2</sup>, Ana Belén Segarra<sup>2</sup>, Manuel Ramírez-Sánchez<sup>2</sup>, Germán Domínguez-Vías<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Grado de Enfermería de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. (Campus de Ceuta, España). Email: barbarateruel@correo.ugr.es

<sup>2</sup>Área de Fisiología. Departamento de CC. de la Salud. Universidad de Jaén. 23071, Jaén. España.

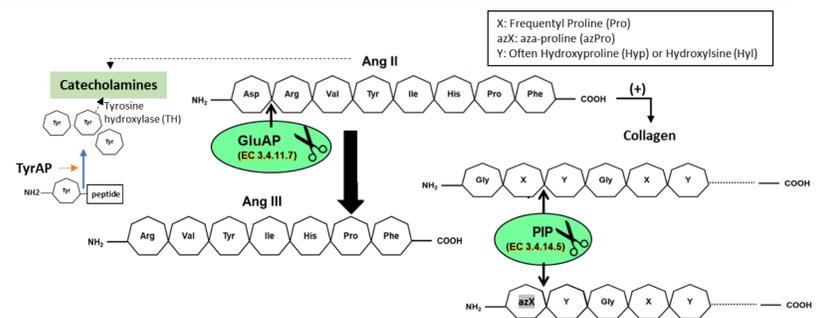
<sup>3</sup>Departamento de Fisiología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. (Campus de Ceuta, España).

### RESUMEN

La sustitución de dietas altas en grasas saturadas (SAFA) por ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) se asocia con una mejor función cardiovascular relacionada con la modulación de la actividad glutamil-aminopeptidasa (GluAP), responsable de metabolizar la angiotensina II (Ang II) en angiotensina III (Ang III). Por otro lado, la utilización de aceite de oliva virgen extra (dieta VOO) indica una mayor actividad de la actividad colagenasa prolil-iminopeptidasa (PIP) que se correlaciona con la actividad GluAP, sugiriendo la correcta homeostasis estructural y funcional del ventrículo. Sin embargo, con las dietas no se aprecian cambios en la actividad relacionadas con la regulación del sistema nervioso simpático.

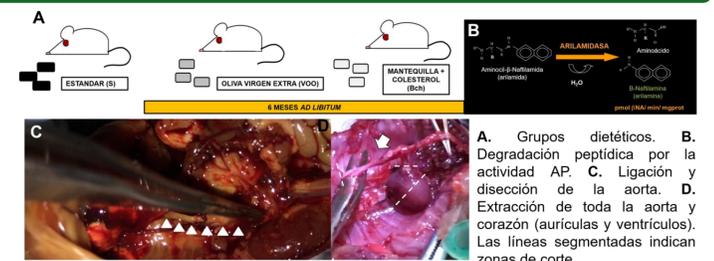
### INTRODUCCIÓN

El alto consumo de una dieta alta en grasas (HFD) se asocia como estresor cardíaco que altera la expresión de factores cardíacos específicos debido a la glicolipototoxicidad y modifica la estructura y función cardíaca (1-3). La reducción de SAFA en sustitución por MUFA atenúa el aumento de la PAS (1-3). Estas alteraciones, dependiendo del grado de saturación de ácidos grasos, están relacionadas con cambios en los sistemas renina-angiotensina (RAS) locales (1-6). Dentro de estos RAS locales, el tipo de ácidos grasos consumidos con la dieta permite modificar diversas enzimas de la familia de las aminopeptidasas (AP), también llamadas angiotensinasas, encargadas de metabolizar los péptidos de angiotensina (Ang), siendo relevantes en el control de la PAS y la función cardíaca (1). Entre ellas, la glutamil-AP (GluAP), involucrada en el metabolismo de la Ang II en Ang III. Junto a las angiotensinasas, existen otras AP como la prolil-iminopeptidasa (PIP) y la tirosil-AP (TyrAP), donde una alteración del RAS modificaría el equilibrio entre el comportamiento de reestructuración y la degradación del colágeno, así como de la regulación de la actividad simpática (1-3,6).



### MATERIALES Y MÉTODOS

Ratas Wistar de 12 meses de edad fueron asignadas en tres grupos (6 animales/grupo) como sigue: dieta estándar (S), dieta suplementada con 20% ácidos grasos monoinsaturados-MUFA (aceite de oliva virgen extra; VOO), dieta suplementada con 20% ácido grasos saturados-SAFA (de mantequilla + 0,1% colesterol; Bch). Durante 6 meses los animales fueron alimentados con las dietas experimentales ad libitum. Las actividades AP solubles (sol) y unidas a membrana (mb) del ventrículo y la aorta se midieron por fluorimetría usando como sustratos un derivado de las arilamidas (glutamyl-, prolyl-, y tirosyl-β-Naftilamida). La cantidad de β-Naftilamina liberada como resultado de la actividad enzimática fue medida fluorimétricamente a 412 nm de emisión y 345 nm de excitación. Las actividades específicas se expresaron como pmol de β-Naftilamina hidrolizado/minuto/miligramo de proteínas.



### RESULTADOS

En resultados previos de nuestro laboratorio demostramos que la PAS (Figura 1A; (2)) a partir del 3er mes presenta un incremento muy marcado para los animales que estaban consumiendo la dieta Bch, valores superiores que se mantuvieron hasta el final del periodo experimental. Sin embargo, no hubo diferencias apreciables para este valor entre los animales alimentados con la dieta S y la VOO, aun cuando esta última contenía un porcentaje superior de grasa. En relación al componente regulador del RAS local al finalizar el experimento, la administración de VOO mostró una reducción significativa para la actividad GluAP (mb) en la aorta, implicada en el metabolismo de la Ang II (Figura 1B; (1)). En lo que respecta a esos datos anteriores, como aspecto novedoso hemos detectado que la dieta puede influir sobre la actividad PIP y estaba relacionada con los cambios de la actividad GluAP (Figura 1C y Figura 2) pero no de la actividad TyrAP (Figura 1D).

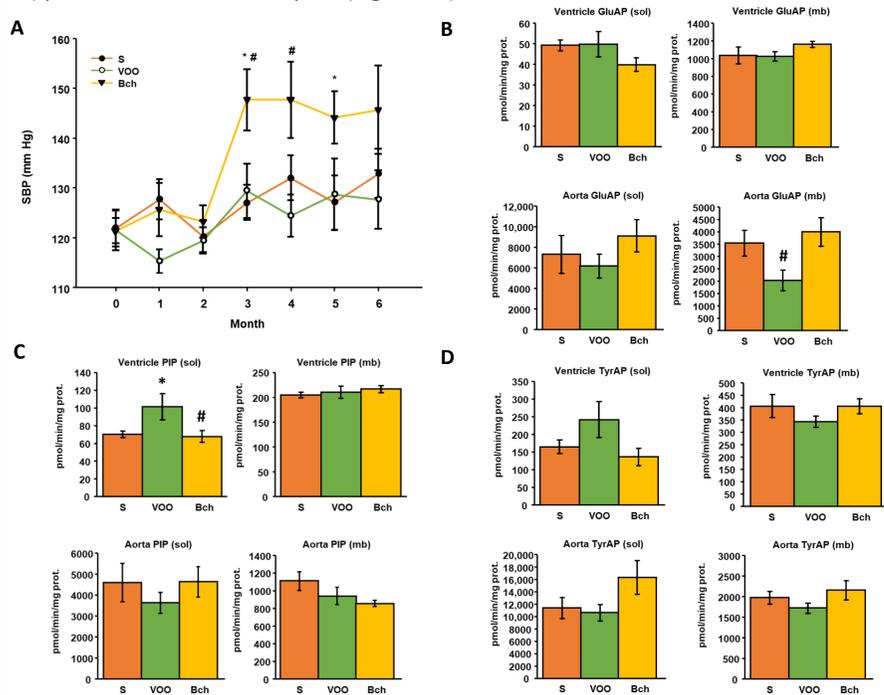


Figura 1. Dietas ricas en grasa modifica valores de (A) presión arterial sistólica (PAS) y actividades (B) GluAP, (C) PIP y (D) TyrAP de las fracciones solubles o de membrana en ventrículo y aorta.

La actividad colagenasa PIP (sol) mostraba un aumento significativo tras la administración con la dieta VOO frente Bch en ventrículo (Figura 1C).

La actividad relacionada con la regulación simpática (TyrAP) no se veía afectada con las diferentes dietas (Figura 1D).

Además, existe correlación positiva entre las actividades GluAP (sol) y PIP (sol) en ventrículo (Figura 2).

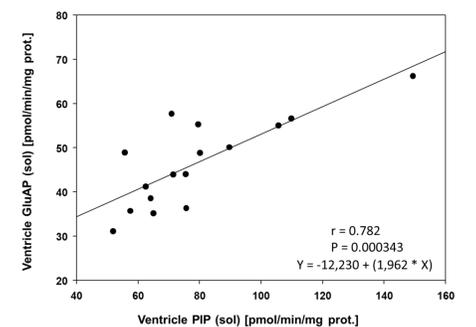


Figura 2. Recta regresión lineal entre las actividades GluAP (sol) y PIP (sol) en ventrículo.

### DISCUSIÓN

La dieta VOO redujo considerablemente la PAS y la actividad GluAP (mb) en aorta, coincidiendo estos resultados con otros órganos vascularizados (2,4). Un aumento de la actividad PIP (sol) con la dieta VOO frente a la dieta Bch permite la remodelación de las estructuras cardiovasculares, siendo muy similar a resultados obtenidos en aorta y aurícula con la actividad colagenasa de la actividad DPP4 (1). La liberación de residuos Tyr por acción de la TyrAP permite la formación de catecolaminas. Se apreció un incremento no significativo de la TyrAP (sol) en el ventrículo, posiblemente como una medida coadaptadora a la acción vasodilatadora y normotensa de la dieta VOO (5). Sin embargo, con la dieta Bch se apreció un incremento de la actividad TyrAP (sol) en aorta, como está descrito con otros tejidos (6).

### CONCLUSIÓN

Todos los resultados predijeron un efecto diferencial de dos dietas ricas en grasas sobre la regulación, funcionalidad y estabilidad del RAS en el ventrículo y la aorta. Se conoce que la inclusión de aceite de oliva virgen en las dietas modera la normalización de la PAS y la actividad del RAS (GluAP) en aorta. Pero como dato interesante, el aceite de oliva parece contribuir en el correcto remodelado y funcionamiento del ventrículo por acción de la actividad PIP. Este trabajo fue apoyado por código de subvención: ACCIÓN 1 PAIUJA 2019 2020: BIO221.

### BIBLIOGRAFÍA

- Domínguez-Vías G, et al. High-Fat Diets Modify the Proteolytic Activities of Dipeptidyl-Peptidase IV and the Regulatory Enzymes of the Renin-Angiotensin System in Cardiovascular Tissues of Adult Wistar Rats. *Biomedicines*. 2021; 9(9):1149. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091149>
- Domínguez-Vías G, et al. Effects of Virgin Olive Oil on Blood Pressure and Renal AminoPeptidase Activities in Male Wistar Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(10):5388. <https://doi.org/10.3390/ijms22105388>
- Domínguez-Vías G, et al. The Type of Fat in the Diet Influences Regulatory AminoPeptidases of the Renin-Angiotensin System and Stress in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Adult Wistar Rats. *Nutrients*. 2021; 13(11):3939. <https://doi.org/10.3390/nu13113939>
- Domínguez-Vías G, et al. Influence of a Virgin Olive Oil versus Butter Plus Cholesterol-Enriched Diet on Testicular Enzymatic Activities in Adult Male Rats. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(8):1701. <https://doi.org/10.3390/ijms18081701>
- Silvani Y, et al. Extra Virgin Olive Oil Modulates Vasodilator Enzyme Level by Repairing Angiogenesis Function in Rat Model of Preeclampsia. *J Family Reprod Health*. 2020;14(1):38-44.
- Domínguez-Vías G, et al. The Role of High Fat Diets and Liver Peptidase Activity in the Development of Obesity and Insulin Resistance in Wistar Rats. *Nutrients*. 2020; 12(3):636. <https://doi.org/10.3390/nu12030636>