



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Implicaciones fisiológicas de la apelina

Alumno: Dolores Quesada Gallego

Julio, 2019



UNIVERSIDAD DE JAÉN

FACULTAD DE CIECIAS EXPERIMENTALES

GRADO EN BIOLOGÍA

Trabajo Fin de Grado

IMPLICACIONES FISIOLÓGICAS DE LA APELINA

Dolores Quesada Gallego

Julio, 2019

ÍNDICE

1. RESUMEN / ABSTRACT.....	4
2. INTRODUCCIÓN.....	5
3. OBJETIVOS.....	9
4. ESTRUCTURA DE LA APELINA.....	9
5. FUNCIONES DE LA APELINA.....	13
5.1 Funciones generales de la apelina.....	13
5.2 Funciones específicas de la apelina.....	17
5.2.1 Papel de la apelina en la obesidad.....	17
5.2.2 Papel de la apelina en la hipertensión.....	21
6. EXPOSICIÓN DE LOS DATOS BIBLIOGRÁFICOS MÁS DESTACADOS.....	23
7. DISCUSIÓN CRÍTICA.....	28
8. CONCLUSIÓN.....	30
9. BIBLIOGRAFÍA.....	30

1. RESUMEN

La apelina es un péptido que está distribuido en muchos órganos tales como, el corazón, los riñones, el tejido adiposo blanco o grasa blanca y en el tejido adiposo marrón o grasa parda. Precisamente, en los tejidos adiposos de humanos y ratones, se ha observado que existen receptores de la apelina que reciben el nombre de receptores APJ, los cuales, son receptores acoplados a una proteína G. En el presente trabajo, se analizarán diferentes artículos donde estudian la estructura de la apelina, así como la distribución de sus isoformas más importantes. Asimismo, se describirá el receptor APJ y el papel que juega junto con su ligando. De esta manera, se explicará la importancia del papel de la apelina en la obesidad y en las diferentes patologías que conlleva como la hipertensión, así como su implicación en la regulación de la presión arterial.

Palabras clave: Apelina, receptor APJ, tejido adiposo, obesidad, hipertensión, presión arterial.

ABSTRACT

Apelin is a peptide that is distributed in many organs such as the heart, kidneys, white adipose tissue or white fat, and brown adipose tissue or brown fat. Precisely, in the adipose tissues of humans and mice, it has been observed that there are receptors of apelin (APJ receptors). APJ receptor is G protein-coupled receptor. In this work, different articles will be analyzed where they study the structure of apelin, as well as the distribution of its most important isoforms. The APJ receiver and the role it plays along with its ligand will be also described. In this way, the importance of the role of apelin in obesity and in the different pathologies that develop hypertension, will be explained, as well as its implication in the regulation of blood pressure.

Key words: Apelin, APJ receptor, adipose tissue, obesity, hypertension, blood pressure

2. INTRODUCCIÓN

La apelina inicialmente se describió como un péptido regulador y ligando del receptor de la apelina (receptor APJ), el cual está acoplado a receptores que pertenecen a la familia de la proteína G [23]. El receptor APJ consta de siete dominios transmembrana y su ligando endógeno es la apelina, que se identificó recientemente [14]. La apelina se aisló a partir de extractos de estómago bovino con la búsqueda de un ligando endógeno del receptor APJ. Dicho ligando se observó en diferentes extractos de tejido donde se midió el aumento de la tasa de acidificación extracelular de las células que expresan el receptor APJ, siendo una señal específica producida por la interacción del ligando con el receptor APJ. Por lo que la apelina es ese ligando endógeno del receptor APJ, los cuales se encuentran distribuidos en el cuerpo considerablemente [23]. Se han descrito varias isoformas de la apelina de diferente tamaño molecular y se piensa que la isoforma fisiológicamente activa es la apelina-36. También, otras isoformas de la apelina de secuencias C-terminales más cortas, tienen actividad biológica, de las cuales, la más efectiva es la apelina-13. Hasta el momento del descubrimiento de la apelina, el receptor APJ se había descrito como el homólogo más cercano al receptor de la angiotensina-2, sin embargo, según los resultados indicados en experimentos realizados en fibroblastos o en células de hámster chino de algunos estudios, esta no se une al receptor APJ [5].

En 2005, Boucher et al., describieron la existencia de una nueva isoforma de la apelina, así como se expresa y se libera de los adipocitos, tanto de humanos, como en ratones. De esta manera, observaron que es producida por una adipocina del tejido adiposo blanco, también conocida como grasa blanca. Además de los adipocitos del tejido adiposo blanco, la apelina se expresa en otros órganos como el corazón, los riñones y en el tejido adiposo marrón o grasa parda, aunque en este último en menor medida. En estos órganos, descubrieron niveles de ARN mensajero y proteínas de apelina, así como en adipocitos aislados, los cuales son cercanos a otros tipos celulares del tejido adiposo blanco. Además, la apelina se observó en diferentes especies, siendo su secuencia más o menos similar dependiendo del tipo de especie [5].

Shin et al. realizaron un estudio acerca de ello, es decir, sobre la conservación de la alineación de secuencias de la apelina y los residuos que están completamente conservados sobre algunas especies [22].

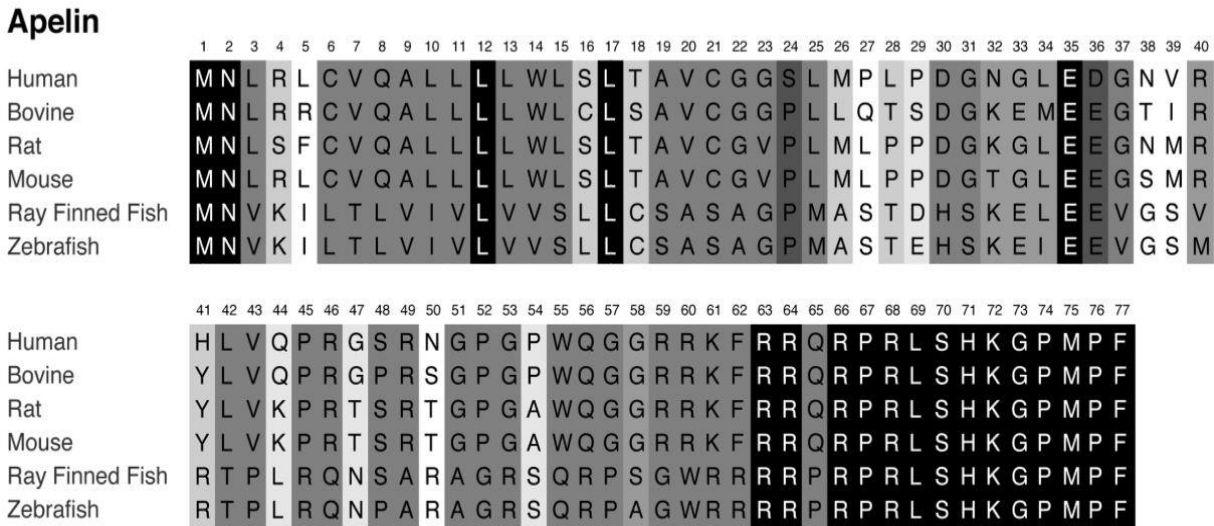


Figura 1: Conservación de secuencias de apelina. Con el fondo negro se observan los residuos conservados completamente en todas las especies. Los residuos parcialmente conservados se ilustran con diferentes tonos de gris. Las posiciones variables se expresan con fondo blanco. (Shin et al. (2017). *Comprehensive physiology*)

De esta manera, en la figura 1 se observa la alineación de secuencias de la apelina donde se refleja claramente que los 12 residuos C-terminal son idénticos, lo cual corresponde directamente con el requisito de estos residuos para la unión y activación del receptor. Además, se observa más variabilidad en N-terminal a esta región. A pesar de esta variabilidad, se encuentran con frecuencia motivos di-básicos asociados con el procesamiento de la proproteína convertasa, lo que implica el potencial de múltiples isoformas que se producen en todas las especies comparadas de la figura [22].

Boucher et al. realizaron un estudio para comparar los niveles de apelina en cuatro ratones diferentes con cuatro tipos distintos de obesidad. En dichos experimentos obtuvieron que la apelina aumentó de forma notable tanto en niveles plasmáticos en todas aquellas obesidades que tenían relación con hiperinsulinemia, como en células de grasa. Con esto se demuestra que la obesidad no es responsable de que la apelina aumente en su expresión, pero la cosa cambia si se habla de obesidad relacionada con hiperinsulinemia [5].

Hay que añadir, que la apelina se ha determinado como una secreción de adipocitos en el sistema endocrino, manteniendo una estricta relación con la variabilidad de la sensibilidad a la insulina que se asocia con la obesidad. Esto es así, ya que se observó en pacientes obesos unos niveles altos de insulina y apelina en el plasma, lo que lleva a la situación en la que las concentraciones de apelina en la sangre se ven afectada por la regulación de la insulina a la apelina. Al igual que la insulina, la apelina que se expresa en células grasas se reprime violentamente con el ayuno y tras realimentarse, vuelve a recuperarse. La regulación de la insulina a la apelina, está relacionada con la activación de la enzima fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la proteína quinasa C. En conclusión, parece ser que hay un control directo por parte de la insulina en la expresión del gen de la apelina en los adipocitos [5].

Hay numerosos estudios que han descrito que los péptidos funcionales de la apelina son metabolizados por una enzima, la cual es la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA2). Dicha enzima, transforma las isoformas de la apelina apelina-36 y apelina-13 en péptidos inactivos, produciendo un residuo fenilalanina, la fenilalanina C-terminal [19].

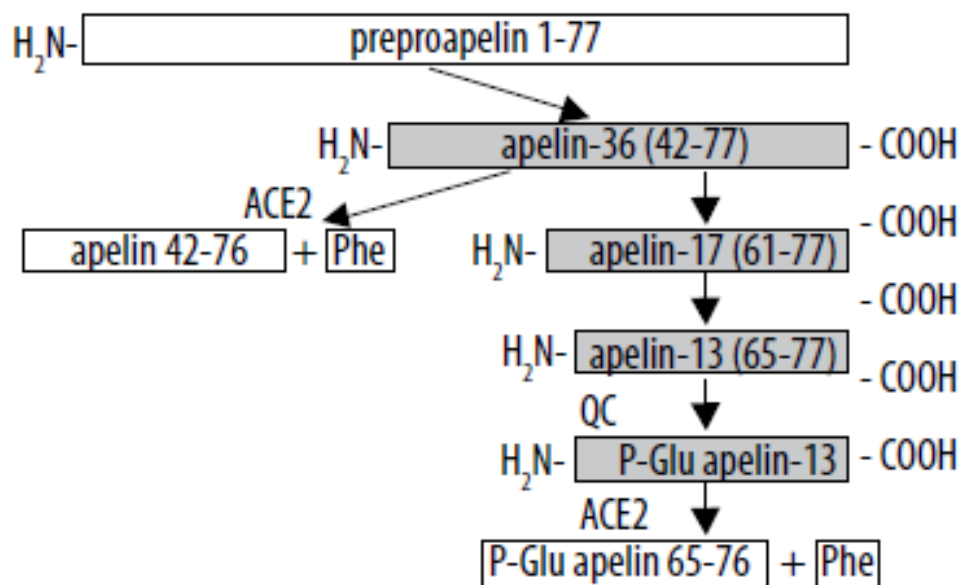


Figura 2: Síntesis y metabolismo de los péptidos apelínicos. Biológicamente, los péptidos activos están marcados en gris y los inactivos en blanco. Enzimas: QC: glutaminyl ciclasa,

ACE2: enzima convertidora de angiotensina-2, P-Glu: residuo de piroglutamilo, Phe: fenilalanina. (Beltowski. (2006). *Med sci monit*).

Se ha demostrado que la fenilalanina C-terminal disminuye la afinidad de unión de la apelina-13 e incluso elimina su actividad *in vitro*. Además, se ha observado que la sustitución del residuo de fenilalanina homóloga en angiotensina-2, genera un antagonista de la angiotensina-2. Lee et al. han demostrado que existe un nuevo antagonista de la apelina, es decir, la apelina 13 (F13A). Estos autores han observado que en ratones hipertensos, la apelina 13 (F13A) no provoca vasorrelajación y por tanto, no disminuye la presión arterial, lo cual no es algo típico de la apelina. Dichos resultados permiten sugerir que la fenilalanina C-terminal tiene un papel importante para que la apelina lleve a cabo su función de forma eficaz **[18]**. La angiotensina también juega un papel importante junto a la apelina ya que la angiotensina tiene la función vasoconstrictora, a diferencia de la apelina que tiene función de vasorrelajación. Por tanto, ambas son proteínas antagónicas ya que ejercen un efecto contrario en el sistema cardiovascular.

Con respecto a la angiotensina, hay que destacar que las aminopeptidasas cerebrales que participan en la cascada enzimática del sistema renina-angiotensina (RAS), juegan un papel muy importante en la presión arterial. Su estudio y control, muestran perspectivas nuevas para la comprensión del control central de la presión arterial y el tratamiento de la hipertensión. En dicho sistema, la angiotensina-2 se convierte en angiotensina-3 por la acción de glutamil-aminopeptidasa (GluAP) y la angiotensina-3 se metaboliza aún más y se convierte en la angiotensina-4 gracias a la acción de alanil-aminopeptidasa o arginineaminopeptidasa. La angiotensina-3 es la forma más activa de las angiotensinas centrales ya que tienen un control estimulante tónico sobre la presión arterial. El desarrollo de inhibidores de glutamil-aminopeptidasa (GluAP) como potenciales agentes antihipertensivos, ofrece nuevas perspectivas para la terapia. Si la angiotensina es vasoconstrictora, con la inhibición de la forma activa de la angiotensina-3, es decir, de glutamil-aminopeptidasa (GluAP), se desarrolla la perspectiva del tratamiento antihipertensivo. El responsable de convertir la angiotensina-1 en angiotensina-

2-10, es el llamado aspartilo-cerebral-aminopeptidasa, el cual también es un posible objetivo para la terapia antihipertensiva ya que juega un papel importante en el control de la presión arterial [3].

3. OBJETIVOS

En este trabajo se ha pretendido realizar una revisión bibliográfica sobre el papel de la apelina a nivel fisiológico. Para ello, se ha seleccionado una amplia información sobre la estructura, así como las funciones que desempeña la apelina. Así, nos ha permitido conocer la distribución de la apelina y de sus diferentes isoformas. Igualmente, hemos podido estudiar la relación de la apelina con su receptor para su expresión. Parece ser que la apelina está implicada en diferentes patologías, tales como, la obesidad, la diabetes, la hipertensión y el cáncer. No obstante, hemos centrado el trabajo en las implicaciones de la apelina en dos de estas enfermedades, concretamente, en la hipertensión y en la obesidad. De esta manera, hemos podido observar los efectos beneficiosos de la apelina y del sistema apelina/receptor APJ y, así como se pueden utilizar, en el tratamiento de dichas enfermedades.

Por último, se destacarán los datos bibliográficos más significativos y se realizará una discusión crítica.

4. ESTRUCTURA DE LA APELINA

Las estructuras de las preproteínas de apelina bovina y humana se dedujeron de las secuencias de los ADNc correspondientes. Las preproteínas son unas moléculas de 77 residuos de aminoácidos, y la secuencia de la apelina se codificó en las regiones C-terminales. Los péptidos sintéticos derivados de la secuencia de aminoácidos C-terminal de preproapelina bovina fueron capaces de promover específicamente la tasa de acidificación en las células que expresan el receptor APJ en un rango de 10^{-7} a 10^{-10} M, lo que indica que la apelina es un ligando endógeno para el receptor APJ [23].

La apelina se puede encontrar de diferentes formas dependiendo del tejido en el que se encuentren. Todas ellas son derivadas de la misma proteína

precursora de 77 residuos de aminoácidos, las cuales tienen un alto peso molecular. Esta proteína precursora puede metabolizarse dando lugar a fragmentos más pequeños con menos peso molecular [15]. La apelina puede encontrarse como un péptido de 36,17 o 13 aminoácidos, aunque en diferentes estudios hablan de alguno más. Según explica Charles, la expresión de ARN mensajero de la apelina y la inmunoreactividad de péptidos se han descrito en diferentes tejidos, los cuales son el tracto gastrointestinal, tejido adiposo, hígado, pulmón, riñón, cerebro y en distintos sitios del sistema cardiovascular. La apelina se expresa fuertemente en el corazón, así como en los vasos coronarios y en las células endoteliales. El receptor de la apelina APJ, se encuentra distribuido por todo el cerebro y la periferia e incluyendo el sistema cardiovascular. Con esto se demuestra que el complejo apelina con su receptor APJ muestran una regulación de la homeostasis fluida [6]. En el pulmón, testículos y útero se detectó apelina en forma de apelina-36, la cual es una forma larga y de la cual, se detectaron isoformas más pequeñas en forma de apelina-13 en la glándula mamaria [16]. Numerosos estudios indican que la apelina-13 es la más abundante y activa biológicamente. Además, es la responsable de la unión de APJ y las actividades biológicas de la apelina madura [15]. La apelina-17, otro fragmento de menor tamaño se observó en el plasma junto a la apelina-13. Estudios demuestran que las diferentes isoformas de la apelina actúan de manera diferente al unirse con el receptor APJ [16].

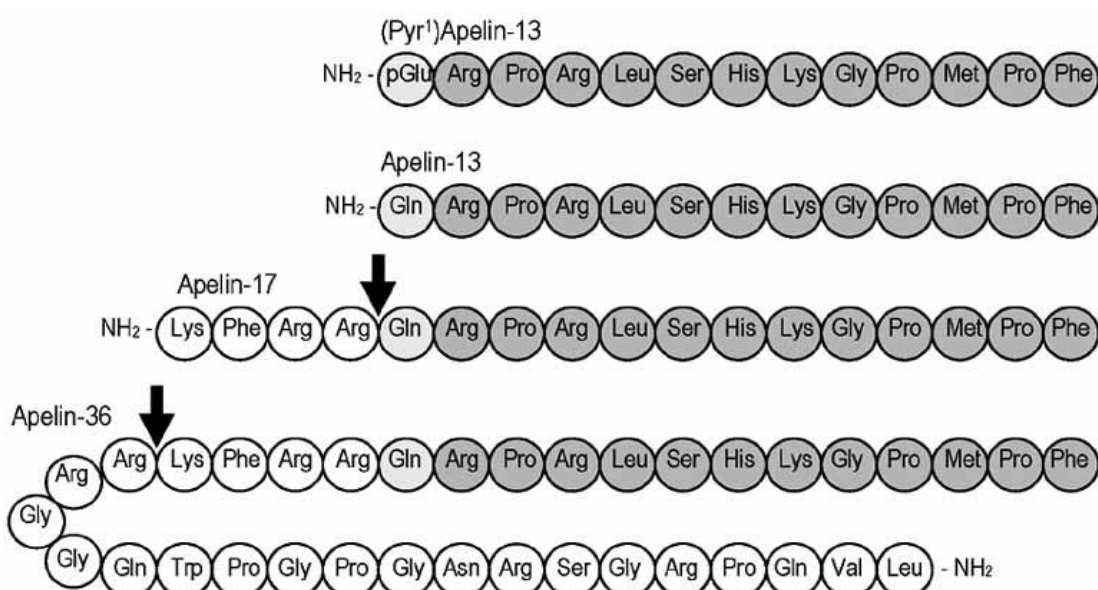


Figura 3: Supuestas isoformas naturales de la apelina que muestran los residuos de aminoácidos derivados de la secuencia humana. El sombreado gris oscuro indica residuos

idénticos en todos los péptidos. El sombreado gris claro indica la posición del residuo que puede sufrir modificaciones posteriores a la traducción para producir un residuo de piroglutamato N-terminal. Las flechas indican sitios de procesamiento putativo adyacentes a residuos di-básicos (Arg-Arg). (Charles. (2007). *Cardiovascular & hematological agents in medicinal chemistry*).

La proteína preproapelina de 77 residuos se procesa inicialmente para producir una forma de 55 residuos, es decir, la apelina-55. Inicialmente, se pensaba que esta era una proproteína inactiva. Pero posteriormente se demostró que la apelina-55 es bioactiva. A pesar de ello, la apelina-55 puede procesarse intracelularmente a isoformas más cortas antes de la secreción. No obstante, aunque aún no hay muchos estudios al respecto, algunos experimentos demuestran que la proproteína convertasa (PCSK3) procesa, ya sea apelina-55 o apelina-36 [22].

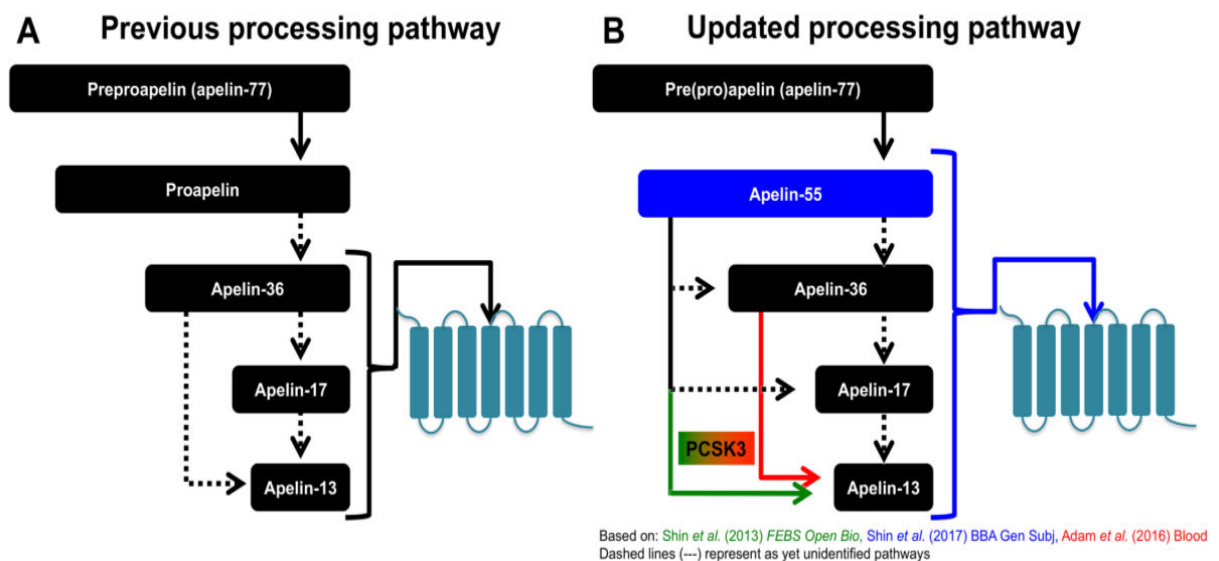


Figura 4: Vías de procesamiento de apelina. (Shin et al. (2017). *Comprehensive physiology*).

En la figura 4, podemos observar a las diferentes vías de procesamiento de la apelina. De esta manera, la letra A es la llamada vía de procesamiento del “precursor de apelina-36” previamente teorizada y la letra B se trata de una teoría actual de la vía de procesamiento llamada “innumerable”, la cual está

basada en nuevas publicaciones que identifica la proapelina como apelina-55, el cual también se identifica como un miembro bioactivo adicional del sistema apelinérgico. Esta ruta de procesamiento de la figura 3 no muestra otras modificaciones posteriores a la traducción, como la eliminación de fenilalanina C-terminal mediada por la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA2) [22].

El sistema apelinérgico está compuesto por dos ligandos, los cuales son apelina y APELA, un receptor acoplado a proteína G de clase A, similar a la rodopsina (GPCR), llamado receptor de apelina APJ como se ha indicado anteriormente. Tanto apelina como apela son dos ligandos peptídicos para el mismo receptor APJ. La APELA se conoce también con el nombre de ELABELA y abreviado ELA. En 2013 se observó que este ligando proviene del ligando endógeno temprano del receptor de apelina [22].

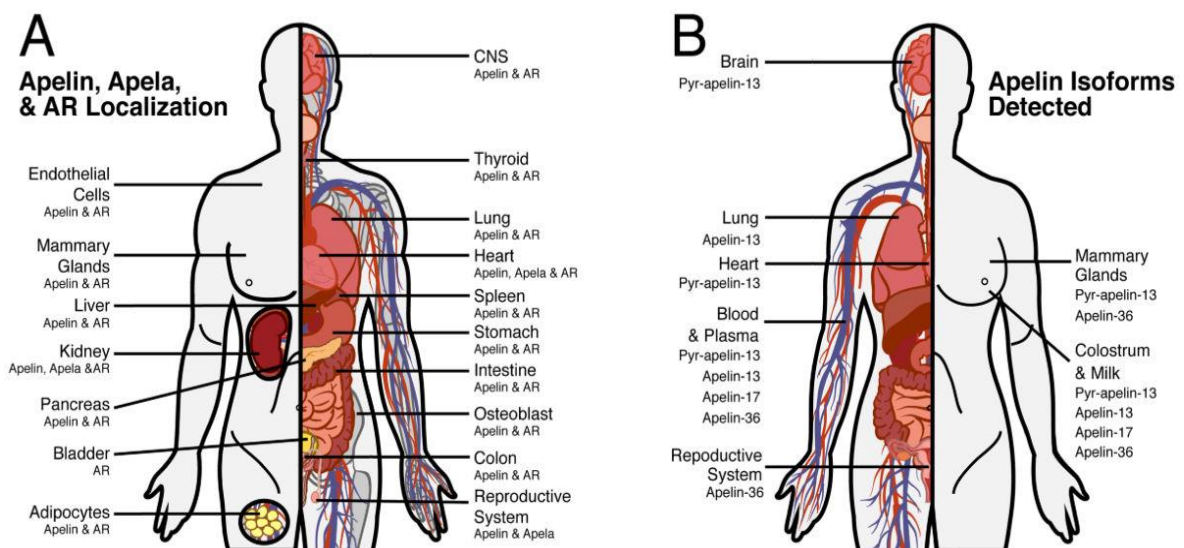


Figura 5: Expresión del sistema apelinérgico y perfil de localización de isoformas. (Shin et al. (2017). *Comprehensive physiology*).

Por otro lado, en la figura 5 donde se muestra la expresión del sistema apelinérgico y el perfil de localización de isoformas, la letra A describe la localización de la apelina, apela y AR (receptor de clase A de la apelina, también conocido como receptor APJ) en función del sistema del tejido u órgano. La letra B describe las isoformas de la apelina predominantes detectadas en órganos o fluidos corporales específicos. La localización de cada

uno de los componentes del sistema apelinérgico, está bastante extendida, como se puede observar en el panel de la letra A, el cual está caracterizado mayormente por apelina y AR (receptor APJ) dado el reciente descubrimiento de la apela. Se demuestra también el aislamiento específico en el tejido y fluidos de las isoformas de la apelina, lo cual se observa en el panel de la letra B. Esto tiene implicaciones en términos de función fisiológica [22].

Por otro lado, hay estudios que demostraron que el receptor de la apelina, el receptor APJ, comparte entre un 40 y un 50% de identidad con el receptor de angiotensina (AT1) en las regiones transmembrana. También se identificaron las dos isoformas nombradas anteriormente, la apelina-36 y la apelina-13, las cuales se observaron como ligandos endógenos para el receptor APJ. Se vio que este receptor también compartía algunas similitudes en la estructura con el péptido de la angiotensina-2. El sistema apelinérgico se distribuye tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en la periferia (corazón, pulmón, riñón y glándula mamaria). El receptor APJ se distribuye en el hipocampo y los núcleos supraópticos y paraventriculares hipotalámicos. Estas distribuciones generalizadas llevaron a documentar la reducción de la liberación de vasopresina por parte de la apelina, aumentos de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) plasmática y corticosterona y también la modulación del comportamiento de la alimentación y bebida. Estos efectos dieron a la apelina un papel en el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal [18].

5. FUNCIONES DE LA APELINA

5.1 Funciones generales de la apelina

La apelina y el receptor APJ se encuentran repartidos por todo el organismo y tiene una función fisiológica de citoprotección en gran parte de los órganos internos [1].

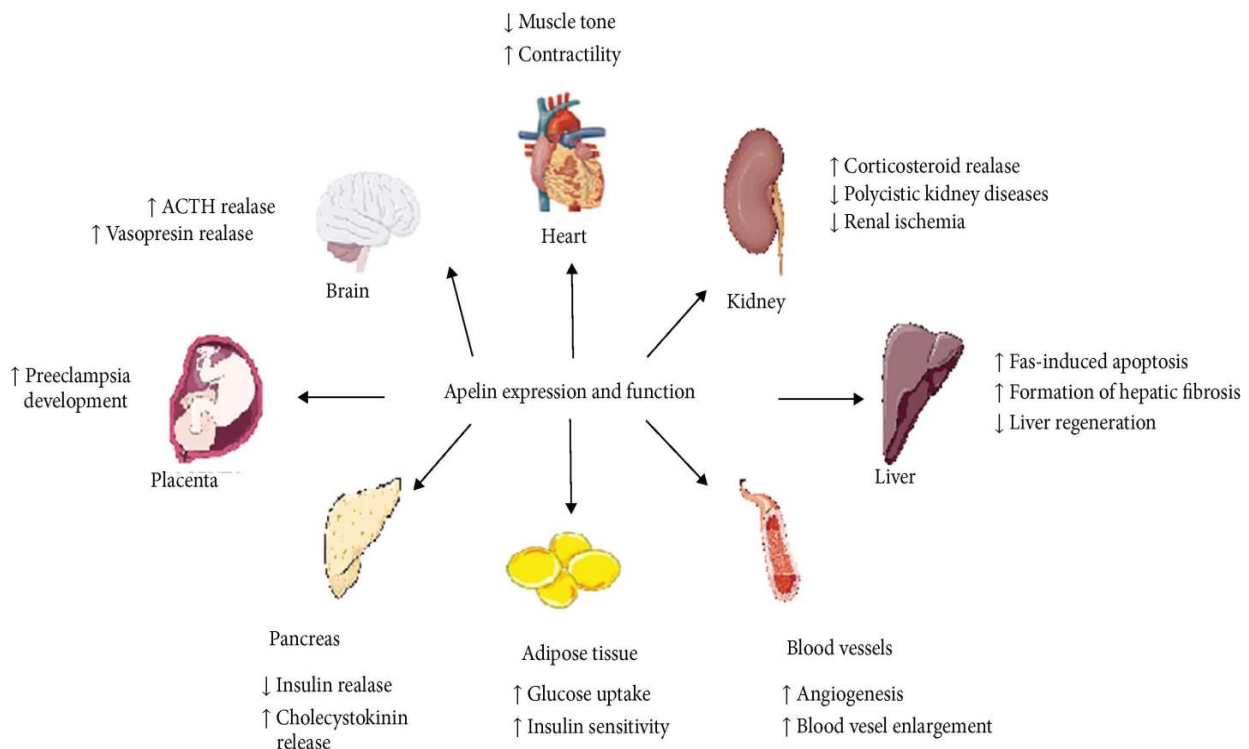


Figura 6: Expresión y función de la apelina en el organismo. ACTH: hormona adrenocorticotrófica; PRL: prolactina; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona estimulante del folículo. (Kurowska. (2018). *International Journal of Endocrinology*)

En la figura 6 se puede observar la expresión y la función de la apelina en diferentes órganos y tejido del organismo. Además, también podemos ver cómo la apelina regula la liberación o no de determinadas hormonas [17].

Por otro lado, hay determinados estudios que demuestran que la apelina y su receptor están implicados en enfermedades neurológicas, cardiovasculares, metabólicas, hipertensivas, respiratorias, gastrointestinales, hepáticas, renales y cancerosas. Parece ser que la apelina afecta positivamente en el tratamiento de enfermedades no cancerosas y puede considerarse como un fármaco terapéutico en muchas enfermedades. Sin embargo, en los cánceres, la apelina aparece como un estimulador del crecimiento tumoral, y su papel sugerido es como un marcador en el diagnóstico de cánceres tumorales en los tejidos. En resumen, la apelina tiene ciertas capacidades terapéuticas y puede ser útil en el tratamiento de, por ejemplo, la resistencia a la insulina, la hipertensión, etc.,

pero a veces también puede servir como un factor negativo, como en el cáncer [1]. Haciendo una mención especial al tema, se considera que, la apelina como marcador, puede participar en la regulación del crecimiento tumoral, la migración de células cancerosas, la supresión de apoptosis e incluso la inducción de metástasis. Además, parece ser que varios péptidos de la apelina participan en la estimulación del crecimiento tumoral y la proliferación de muchos tipos de células cancerosas, incluyendo muchos tipos de cáncer. De esta manera, se ha observado que una forma de piroglutamilo de apelina-13 podría estimular la migración de células renales embrionarias humanas con sobreexpresión del receptor APJ. También se ha observado que la apelina aumenta las capacidades migratorias del adenocarcinoma de pulmón humano, cáncer gástrico y carcinoma oral de células escamosas. La migración de las células cancerosas se asocia estrictamente con metástasis. Asimismo, la apelina-13 podría estimular metástasis en los ganglios linfáticos de células de melanoma que sobreexpresan apelina implantadas en ratones [25].

En varios estudios se ha podido observar que la apelina disminuye la presión arterial tras la inyección intravenosa en ratas. Este descenso de la presión arterial se vio que cesaba con la presencia de un inhibidor de óxido nítrico sintasa. Esto demuestra la existencia de un mecanismo en el que interviene el óxido nítrico, mediante el cual, permite que la apelina disminuya la presión arterial. El SNC también se encarga de controlar la presión arterial a través del sistema de la apelina. De esta manera, hay estudios que demuestran una modificación de la actividad nerviosa y de la presión sanguínea del tronco frénico tras microinyecciones de apelina-13 en el núcleo del tracto solitario (NTS) y la médula ventrolateral rostral (RVLM) del tronco cerebral de rata [18]. Esto sugiere la existencia de un control tanto de la presión arterial como en la respiración. Un estudio demuestra que las microinyecciones de apelina-13 en el núcleo del tracto solitario (NTS) dieron como resultado apnea o disminución de la amplitud de la descarga del nervio frénico en hasta un 30%. En la médula ventrolateral rostral (RVLM), la apelina-13 causó un aumento del 10-30% en la amplitud de la descarga del nervio frénico dependiendo del sitio exacto de la inyección. También se observaron aumentos de la presión arterial tanto en el núcleo del tracto solitario (NTS) como en la médula ventrolateral (RVLM) [21].

También se ha observado en determinados estudios que la apelina tiene un papel como mediador paracrino de la contractilidad de los vasos sanguíneos por su localización restringida en las células endoteliales. Asimismo, se ha demostrado que la apelina tiene la función de mediador de los efectos llevados a cabo en el corazón. En este último caso, la apelina tiene un papel importante como sustancia inotrópica positiva endógena, lo que significa que aumenta la contractilidad cardíaca. Recientemente, se han encontrado en corazones de humanos con fallos cardíacos, unos niveles de apelina y ARN mensajero del receptor APJ muy bajos, los cuales aumentaron tras implicar un dispositivo de asistencia ventricular izquierda [18]. Esto quiere decir que en presencia de disfunción cardíaca, se producen cambios drásticos de la expresión de la apelina y del receptor APJ en el corazón humano [5].

Durante la última década, se han estudiado un gran número de hormonas que derivan de los adipocitos o adipocinas. Entre estas hormonas se encuentran la leptina, la adiponectina y la resistina, las cuales son participes en las regulaciones fisiológicas del desarrollo y almacenamiento de grasas, el comportamiento alimentario y el metabolismo. También están involucradas en los trastornos relacionados con la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión [5].

La apelina y su receptor APJ están altamente expresados en el sistema cardiovascular como se ha mencionado anteriormente, lo que sugiere que dicho receptor APJ es también importante en la regulación de la presión arterial. Resultados de determinados estudios demuestran que el receptor APJ ejerce el efecto hipotensor *in vivo* y además, desempeña un papel contraregulator frente a la acción vasoconstrictora de la angiotensina-2 [14]. No obstante, es importante tener en cuenta que pueden existir discrepancias en las funciones fisiológicas mencionadas anteriormente y esto puede deberse a la ubicación de la inyección de apelina en los animales de experimentación (ratas o ratones), en las cuales se ha observado un aumento o una disminución de la presión arterial. Reaux et al. y Cheng et al., emplearon un método de inyección intravenosa de apelina que resultó aumentar la frecuencia cardíaca. Por lo contrario, Dai et al., observaron una disminución en la frecuencia cardíaca con el tratamiento de apelina mediante inyección

intracerebroventricular (ICV). En contraste con este último tratamiento, Kagiya et al., observaron una tendencia opuesta con un aumento en la frecuencia cardíaca también con el método de inyección intracerebroventricular (ICV) en sus condiciones experimentales [22]. La apelina también puede jugar un papel complicado en la modulación funcional del eje adipoinisular con una variedad de efectos opuestos, los cuales dependen de la dosis que se emplee. En concreto, Duparc et al., demostraron que el tratamiento con apelina vía intracerebroventricular (ICV) en dosis bajas, redujo la glucemia y mejoró la tolerancia a la glucosa. Sin embargo, el mismo tratamiento en dosis altas aumentó la glucemia, lo que da importancia a la dosificación en la inyección [9]. También, Drougard et al., demostraron posteriormente que un tratamiento de apelina en dosis altas, aumentaba la gluconeogénesis y la glucogenólisis para causar hiperglucemia y disminuía el gasto energético y la termogénesis. Estos últimos estudios indicaron que la administración central de apelina en dosis altas contribuyó a la aparición de diabetes, mientras que en dosis bajas producía lo contrario, también demostrado [8]. En relación a ello, Ringstrom et al., observaron que el tratamiento en dosis altas de apelina producía un aumento moderado de insulina estimulada con glucosa, pero la administración de dosis bajas disminuía la secreción de insulina [20]. En cualquiera de los casos, se llega a la conclusión de que la apelina juega un papel de cambio para prevenir o promover el desarrollo de una patología [22].

5.2 Funciones específicas de la apelina

5.2.1 Papel de la apelina en la obesidad

Hay numerosos experimentos que estudian las hormonas del tejido adiposo, las cuales se conocen con el nombre de adipocinas. Estas hormonas participan en la patogénesis de numerosas dificultades que pueden desarrollar una obesidad, incluidas la hiperlipidemia, la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y la arteriosclerosis [4]. Recientemente, Beltowski describió la existencia de dos adipocinas, es decir, sustancias que están implicadas en la manifestación clínica de la obesidad, las cuales son la apelina junto a otra adipocina, la visfatina. La apelina provoca una vasorrelajación en el sistema cardiovascular, la cual está regulada por el óxido

nítrico dependiente del endotelio y reduce la presión arterial. Como se ha indicado anteriormente, Este autor demostró que la apelina, también tiene actúa como sustancia inotrópica positiva potente, manteniéndose incluso en el miocardio lesionado y no se acompaña de hipertrofia de miocardio. Por lo que se puede decir que la apelina es un buen regulador de la función cardiovascular [4].

También se ha demostrado que la insulina ejerce una acción positiva directamente sobre la producción de apelina adipocítica, tanto *in vivo* como *in vitro* y puede influir en sus niveles plasmáticos en humanos con obesidad [5]. Parece ser que la apelina se forma en los adipocitos gracias a la estimulación de la insulina, lo que hace que los niveles de apelina en el plasma aumentan en los individuos que tienen el tipo de obesidad con resistencia a la insulina y con ello la hiperinsulinemia (diabetes mellitus tipo 2). En determinados estudios también se ha observado que la visfatina aumenta en humanos con obesidad abdominal y/o diabetes mellitus tipo 2. La visfatina puede unirse al receptor de la insulina en un lugar diferente a donde lo hace la insulina, llevando a cabo un efecto hipoglucémico al reducir la producción de glucosa de los hepatocitos. Asimismo, la visfatina estimula la utilización de la glucosa en los tejidos periféricos, es decir, da lugar a que la glucosa no se almacene y así, se distribuya para la su utilización en el resto del organismo. Estas dos hormonas (apelina y visfatina) del tejido adiposo aparecen en determinados estados de obesidad, con el propósito de regular y ejercer efectos beneficiosos [4].

Respecto a la apelina como adipocina en la obesidad, se ha confirmado que esta se produce en gran cantidad con el propósito de beneficiar en un tipo específico de obesidad. Un estudio de Boucher et al. realizado en ratones, nos muestra que la administración de una dieta rica en grasa que desencadene una resistencia a la insulina, es decir, una hiperinsulinemia, pero que el ratón sea resistente a desarrollar obesidad, no va a producir una modificación de la expresión de la apelina. Este autor también administró una dieta rica en grasa, la cual sí inducía obesidad en esos ratones, pero que mostraban unos niveles de insulina y glucemia normales. En este último caso, tampoco se modificó la expresión de la apelina. No obstante, una modificación significativa de la apelina se pudo observar en ratones que incluían los factores de resistencia a

la insulina (hiperinsulinemia) junto a obesidad. En estudios realizados en ratones, se observó un aumento en el tejido adiposo de los niveles de apelina y estudios llevados a cabo en humanos, manifestaron un aumento tanto en el tejido adiposo como en el plasma de los niveles de apelina. Por tanto, este tipo de obesidad específico del que se habla, es aquella que debe padecer un paciente obeso con hiperinsulinemia. Esta requiere la producción de grandes cantidades de insulina para la producción de altas dosis de apelina, y con ella, una regulación del sistema cardiovascular, reducción de presión arterial, etc. **[5] [19].**

Hasta el momento, se ha estado mencionando a la apelina como un factor positivo en la obesidad, pero aún no está claramente definido que su sobreproducción lo sea como tal, actuando como una protección previa de la diabetes mellitus tipo 2 y patología cardiovascular, o por el contrario, esta sobreproducción de la apelina ayude a al desarrollo de patologías. Esto ha llevado a investigadores como Valle et al. a describir un estudio en el que, administrar un tratamiento intracerebroventricular (ICV) crónicamente apelina-13 durante un período de tiempo de 10 días consecutivos en cepas de ratones de laboratorio C57BL/6, hace que se aumente la ingesta, así como el peso corporal, la actividad motora y la temperatura corporal en ellos. Esto puede desembocar en un aumento de obesidad en el paciente, ya que con dicha administración se favorece la unión al receptor de apelina APJ, y con ello el consumo de alimento **[19] [24].** Por otro lado, existen otros estudios que apoyan a la apelina como protector previo en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la obesidad. En estos últimos estudios, la apelina es administrada de forma intraperitoneal y en este caso, se mejora la sensibilidad a la insulina en ratones con obesidad inducida con dietas ricas en grasa **[19] [24].** Además, Se observó que la apelina regula la adiposidad y el metabolismo en ratones obesos y delgados, ya que la administración de forma intraperitoneal, reduce la adiposidad y los niveles de triglicéridos circulantes. Dichos efectos de la apelina, influyen en la regulación de la resistencia de la insulina ya que también influye sobre la producción de adiponectina, en la expresión de una proteína de desacoplamiento (UCP) en tejido adiposo marrón y en el gasto de energía **[13].**

Un estudio de Glassford et al, explica que en el tejido adiposo blanco obeso se dan determinadas condiciones, como el aumento de niveles de citoquinas proinflamatorias como el TNF α o el aumento de hipoxia (HIF-1), el cual es un factor de transcripción heterodimérico involucrado en las respuestas angiogénicas y metabólicas. Estas condiciones aumentan la producción de apelina en los adipocitos blancos. La producción incrementada de esta, puede servir como mecanismo para contrarrestar la obesidad y ejercer efectos que se consideran anti-obesidad [12]. Dado que la obesidad y la resistencia a la insulina están asociadas con niveles elevados de insulina y TNF α , Daviaud et al. realizaron un estudio para investigar la supuesta regulación de la expresión de la apelina en los adipocitos por TNF α . De esta manera, se relaciona la existencia de apelina y TNF α en el tejido adiposo de los individuos obesos. Para dicho estudio se realizó un explante del tejido adiposo humano en el que se observó que la expresión endógena de TNF α en adipocitos aislados iba acompañada, tras unas horas, de un aumento de la expresión de la apelina. Dicha expresión se observó que desaparecía con la inhibición de la expresión de TNF α . En estudios realizados en ratones con diferentes tipos de obesidad también se pudo observar un aumento significativo de la expresión de TNF α junto con la de la apelina en los adipocitos de ratones obesos en comparación con los no obesos. Una exposición a corto plazo de ratones de laboratorio inyectados intraperitonealmente con TNF α , también indujo el aumento de la apelina en el tejido adiposo, así como en el plasma. Finalmente estos autores demostraron un efecto positivo de TNF α sobre la secreción y expresión de la apelina en unos adipocitos determinados. Estos hallazgos sirven de ayuda para comprender mejor los vínculos entre la obesidad y los trastornos asociados, como pueden ser la inflamación y la resistencia a la insulina [7]. Por otro lado, García-Díaz D. et al., que también describen a la apelina como una adipocina que se asocia con la obesidad y la resistencia a la insulina, tenían el objetivo de analizar la expresión del ARN mensajero de la apelina en el tejido adiposo blanco de ratas alimentadas con un alto contenido de grasa. Con esto lo que pretendían era examinar las posibles relaciones con los marcadores de obesidad y otros factores de riesgo relacionados. Las ratas alimentadas con esta dieta alta en grasa, tuvieron este tipo de alimentación durante 56 días y en los cuales, aumentó su peso corporal, la grasa corporal total y los depósitos del

tejido adiposo blanco, en comparación con los controles. La expresión de ARN mensajero subcutáneo de la apelina fue mayor en estas ratas alimentadas con dieta de alto contenido de grasa que en el grupo alimentado con de los controles. Este aumento se invirtió de forma parcial con la suplementación con vitamina C en la dieta. Se observaron resultados estadísticamente significativas entre la expresión del gen de la apelina subcutánea y casi todas las variables que se estudiaron, siendo de un interés especial las correlaciones que se observaron con la leptina sérica, los niveles de malondialdehído hepático y la leptina. Estas asociaciones dan la evidencia de un posible papel de la apelina en un aumento de peso excesivo, el cual se induce con la alimentación alta en grasa y con ello, el aumento de la adiposidad, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo del hígado y la inflamación [11].

5.2.2 Papel de la apelina en la hipertensión

La hipertensión que proviene como consecuencia de una obesidad con hiperinsulinemia, puede llevar con ella la aparición de la apelina y esta actuar como regulador cardiovascular [4].

La hipertensión por sí misma, es una condición cardiovascular caracterizada por un aumento de la presión arterial. La presión arterial alta puede ser, a largo plazo, un factor de riesgo en muchos acontecimientos cardiovasculares, como por ejemplo la enfermedad arterial coronaria, el accidente cerebrovascular, la enfermedad cardíaca isquémica, el infarto de miocardio o una enfermedad vascular periférica.

En determinados experimentos, se ha observado que la apelina es un péptido vasoactivo, el cual, juega un papel importante en el control de las funciones cardiovasculares y en la regulación del balance del agua. Concretamente, en el riñón, la apelina provoca un incremento de la diuresis, por un lado, mediante un aumento de la microcirculación renal y por otro lado, contrarrestando el efecto antiurético de la vasopresina a nivel tubular [10].

Por otro lado, según algunos estudios realizados en ratas hipertensas, los niveles en los que se expresan el ARN mensajero de apelina y su receptor APJ, se encuentran reducidos. Estos resultados se correlacionan con otros resultados obtenidos en determinados experimentos llevados a cabo en

pacientes hipertensos, donde los niveles de apelina plasmáticos también son más bajos [25]. En otros estudios realizados en ratas, se describe que la presión arterial disminuye tras la administración de apelina. Lo que se hace es administrar apelina en ratas que tienen deficiencia del receptor APJ y con ello, determinar si las acciones de la apelina como es la disminución de la presión arterial, son realmente mediante el receptor APJ o no [14]. También se administró a ratones salvajes que no tienen deficiencia de APJ para comparar y se observó que existe una forma de apelina-13, que es la forma piroglutaminada de apelina-13, la cual tiene actividad efectiva en el receptor APJ *in vitro*. La apelina-13 se le administra a los ratones intraperitonealmente. La inyección aguda de la apelina-13 disminuyó la presión arterial sistólica de forma transitoria y significativamente en los ratones. Sin embargo, la administración de la apelina no mostró cambios en la presión arterial sistólica de los ratones con deficiencia de APJ. Esto demuestra que la administración de apelina disminuye la presión arterial en ratones controles, pero no en los ratones deficientes de APJ. Esto demuestra claramente que el receptor APJ está también implicado en el descenso de la presión arterial por parte de la apelina [14]. Se sabe entonces que las vías de señalización del sistema apelina-APJ disminuye la presión arterial en ratones en estado estable, es decir, en ratones salvajes. Pero, surge la duda de que si se produciría dicho efecto hipotensor en condiciones de hipertensión ya que en estas condiciones, los niveles de apelina y del receptor APJ están disminuidos. Para ello, se realizó un estudio con ratas genéticamente hipertensas (SHR), a las cuales se le administró por vía intravenosa apelina y se le midió la presión arterial. En dicho experimento, Se usaron ratas normotensas Wistar-Kyoto (WKY) como control. Lo primero de todo, antes de administrar apelina en ambos grupos de ratas SHR y WKY, se midió la presión arterial. Después, se inyectó apelina en las ratas WKY normotensas y se observó una disminución significativa de la presión arterial media, como ya se ha mencionado anteriormente con los ratones salvajes. La administración intravenosa de apelina en las ratas SHR disminuye significativamente la presión arterial media, pero en un grado de disminución menor que en las ratas WKY. Estos efectos de la apelina en la regulación de la presión arterial en animales con hipertensión no se habían observado hasta este momento. Los efectos hipotensores de la apelina en

ratas SHR, en comparación con los de las ratas WKY, podría relacionarse con las diferencias en el equilibrio de la producción y degradación de apelina y en la sensibilidad de las señalizaciones intracelulares mediadas por APJ, incluida la desensibilización del receptor. En conclusión, el receptor APJ podría ser responsable del efecto hipotensor de la apelina en ratones adultos *in vivo* y desempeñar un papel importante de contrarregulación frente a la estimulación con vasopresores. Si existe deficiencia del receptor APJ, como es en el caso de los individuos con hipertensión, los efectos hipotensores de la apelina son menores en comparación con los individuos normotensos, en los que los efectos hipotensores son mayores. Este modelo puede ser útil para investigar el papel *in vivo* de la señalización del sistema apelina/receptor APJ en condiciones normales y patofisiológicas, así como probar las implicaciones farmacoterapéuticas para enfermedades cardiovasculares [14].

Algunos estudios ponen en manifiesto el empleo de la apelina como posible tratamiento para la hipertensión, implicando diuréticos inhibidores o antagonistas, centrales o periféricos del sistema RAS, los cuales son bloqueadores de los canales de calcio o vasodilatadores, reduciendo la presión arterial. El tratamiento no es del todo satisfactorio pero están involucrados nuevos agentes en el control de la presión arterial, lo que lleva a una mejor comprensión del papel del sistema RAS cerebral sobre la patogenia en la hipertensión. En definitiva, ese sistema es un regulador importante de la presión arterial y del balance electrolítico y agua, en el que participan las angiotensinas centrales como son la angiotensina-1, angiotensina-2, angiotensina-3, angiotensina-4 y angiotensina-2-10 [3].

6. EXPOSICIÓN DE LOS DATOS BIBLIOGRÁFICOS MÁS DESTACADOS

En relación al estudio de las diversas investigaciones de los autores mencionados anteriormente, se muestran diferentes opiniones y diferentes tipos de estudios. Por ejemplo, Boucher et al. hablan de la apelina, la manera en la que se expresa y que esta es secretada por los adipocitos tanto en humanos como en ratones, aunque también se ha observado en otras

especies. En determinados órganos se ha observado ARN mensajero y proteínas de apelina, así como en adipocitos aislados. Estos autores realizaron un importante estudio en el que demostraron la producción endocrina de apelina por los adipocitos y su posible relación con modificaciones endocrinas y metabólicas relacionadas con la obesidad, así como modificaciones en la sensibilidad de la insulina. Lo realizaron en cuatro ratones con cuatro tipos diferentes de obesidades y observaron que la apelina aumenta en el plasma y en células de grasa en la obesidad relacionada con hiperinsulinemia. También realizaron un estudio en humanos obesos donde observaron la sensibilidad de la insulina sobre ella. De esta manera, observaron que con el ayuno, la insulina y la apelina disminuyen en las células grasas y aumenta con la realimentación. Con esto confirmaron que la insulina podría regular la liberación de la apelina. Por otro lado, La presencia de ARN mensajero de apelina se ha localizado previamente en diversos tejidos tales como el cerebro, los pulmones, los riñones y el tejido adiposo, pero la Boucher et al., sugirieron que nunca se ha podido demostrar claramente la capacidad de las células grasas para expresar y producir apelina. También, Boucher et al. demuestran que dentro del tejido adiposo blanco, en los adipocitos se expresa el ARN mensajero de la apelina. Este ARN mensajero se puede encontrar en diferentes cantidades en función del lugar donde se exprese. El nivel de ARN mensajero en las células de los adipocitos y en otros órganos donde ya se sabe que se expresa la apelina como son el riñón y el corazón, es mucho mayor en comparación a los niveles en el músculo y en el tejido adiposo marrón, donde la apelina está más reducida. Respecto al estudio en ratones con diferentes tipos de obesidades, Boucher et al. describen que la obesidad no es el principal determinante del aumento en la expresión de la apelina. Esto es así ya que observaron que los ratones desarrollaron obesidad sin mostrar ningún cambio en los niveles de apelina [5]. Sin embargo, Beltowski descubrió dos adipocinas las cuales son, las ya nombradas anteriormente, apelina y la visfatina. Estas, según otros estudios, simplemente eran nuevas hormonas llamadas adipocinas que influyen en la obesidad y sus patologías (diabetes, hipertensión, insuficiencia cardíaca, etc.). Este autor describe en un principio que la apelina se manifiesta clínicamente en la obesidad, además de darle una gran importancia a algunos beneficios que presenta, especialmente a la protección frente a patologías de la

obesidad y su función de sustancia inotrópica positiva que regula la función cardiovascular. Beltowski habla acerca del papel de vasorrelajación, es decir, vasodilatación, que tiene la apelina en el sistema cardiovascular e informa que está regulada por el óxido nítrico que también está implicado en la reducción de la presión arterial. Dicho autor, realizó un estudio tanto en ratones como en humanos. Con estos estudios confirmó que el aumento de la expresión de la apelina no es uniforme en todos los modelos de obesidad, lo cual Boucher et al. también comentaban anteriormente. Por otro lado, Beltowski, describe que la apelina es más sensible a la insulina, pero no tiene del todo claro que proteja de la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y la alteración de la tolerancia a la glucosa asociada con la obesidad. Sugiere que la posibilidad de esto, puede ser que los efectos de la apelina y la visfatina estén deteriorados en los individuos con obesidad, así como que ambas no estén reguladas de la misma manera en todos los humanos obesos. En este caso, insinúa el interés que tendría estudiar más a fondo este tema. Si las patologías como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y alteración de la tolerancia a la glucosa asociada con la obesidad ya nombradas, se encontraran relacionadas con la obesidad, podría confirmarse la existencia de una regulación positiva de la apelina. Finalmente, este autor no se atreve a asumir los efectos beneficiosos de la apelina, así como de la visfatina, por la influencia reductora de la apelina sobre la secreción de la insulina [4]. Al igual que anteriormente, Charles describe que el ARN mensajero de la apelina se expresa en tejidos, tales como el tracto intestinal, el tejido adiposo, el hígado, el pulmón, el riñón, el cerebro, en sitios del sistema cardiovascular y fuertemente en el corazón. También ha observado que la expresión del receptor APJ se encuentra por todo el cerebro y el sistema cardiovascular. Este autor fue el primero en estudiar la bioactividad de la apelina en un animal experimental grande como es una oveja, demostrando que se debe presentar atención a las relaciones estructura-actividad, a la dosis que se emplee, al tiempo y forma de administración de los péptidos de la apelina, entre otras cosas, como por ejemplo realizar estudios adicionales en diferentes especies incluyendo el humano. Estas atenciones son necesarias para aclarar el sistema apelina/receptor APJ en la regulación fisiológica y fisiopatología de homeostasis cardiovascular fluida. De esta manera, sugiere que el sistema

puede ser un objetivo terapéutico en la insuficiencia cardíaca, ya que hay evidencia de que no solo la apelina es un apoyo inotrópico, sino que el sistema endógeno apelina/receptor APJ puede ser regulado a la baja en una enfermedad cardíaca severa. La hipótesis de restaurar los niveles de apelina y/o aumentar su actividad en la insuficiencia cardíaca avanzada, puede mejorar el resultado y justificar un estudio adicional [6]. Valle et al. vuelven a coincidir con los sitios de expresión de la apelina. En este caso se menciona a la apelina como un regulador positivo en factores de obesidad, pero Valle et al. comentan especialmente el efecto que podría tener la apelina cuando existe sobreproducción de ella. Estos autores afirman, como en casos anteriores, que la apelina aumenta en trastornos de obesidad relacionada con hiperinsulinemia, en los cuales el comportamiento de alimentación y el balance energético se alteran. Esto permitió sugerir que la apelina podría tener un papel modulador en el comportamiento de la alimentación y en la homeostasis energético. Para ello Valle et al. realizaron un estudio en ratones en un período de 10 días, en los cuales se administraron un tratamiento intracerebroventricular (ICV) crónico de apelina-13, la cual es considerada la isoforma de apelina más activa, abundante y responsable de la unión con el receptor APJ. De esta manera, se observó un aumento de la ingesta entre el 3-7 día después de la infusión del tratamiento, a partir del cual, el aumento convergió. Esto fue debido a que la apelina-13 sufre una transformación que hace que la afinidad a su receptor APJ disminuya notablemente. En estos ratones se observaron también un aumento en su actividad motora y en su temperatura corporal, lo cual sugiere que fueron posibles efectos secundarios al aumento de ingesta de alimentos ya que, aún con estos aumentos, se observó que los ratones a los que se les había administrado apelina-13 habían ganado más peso. Con estos datos, Valle et al. confirmaron que apelina-13 estimula el consumo de alimento y por tanto, se sabe que la apelina aumenta durante la obesidad, lo cual afirma que la sobreproducción de la apelina puede ser un efecto negativo en la misma. Estos autores propusieron el empleo de antagonistas de la apelina como tratamiento de la obesidad [24]. Por otro lado y en contraposición a los autores anteriores, Glassford et al. añadía que determinadas condiciones en el tejido adiposo blanco obeso, como por ejemplo el aumento de TNF α o hipoxia (HIF-1), aumentan también la producción de apelina en adipocitos blancos, lo que la

sobreproducción de ella en obesos puede controlar la obesidad y producir efectos anti-obesidad. La razón por la cual la insulina estimula la producción de apelina es hasta el momento desconocida, pero estos autores plantean la hipótesis de que la hipoxia (HIF-1) regula la expresión de apelina mediada por insulina en los adipocitos [12]. Además, estos autores junto a otros muchos, investigaron y defendieron que la apelina reducía la obesidad. Se realizaron administraciones en ratones de apelina, a los cuales se les observó una disminución de peso corporal, todo lo contrario a lo descrito por los autores anteriores [2]. Con respecto a lo descrito por Glassford et al. sobre el aumento de TNF α junto a los niveles de apelina en los adipocitos blancos, Daviaud et al. están de acuerdo con ello, además de que la obesidad conlleva resistencia a la insulina. Estos autores realizaron un estudio en ratones y en humanos, en el que observaron la expresión de apelina en adipocitos por TNF α , lo cual está también relacionado con la obesidad. Para ello realizaron una inyección intraperitoneal en ratones de TNF α para observar el efecto del mismo sobre la expresión de la apelina en los adipocitos y demostraron que TNF α actúa como regulador directo en ratones y en humanos. Transcurridas 8 horas de la inyección, se analizaron las muestras y se observó que TNF α indujo un aumento significativo de ARN mensajero de apelina, tanto en los adipocitos aislados como en el plasma. Sin embargo, la expresión de la apelina en otros tejidos, tales como el riñón y el corazón no se modificó. Además, las vías de señalización de TNF α coincidían con las que la insulina inducía la expresión de la apelina. También, se realizó un explante de tejido adiposo de humanos, en el cual se observó la expresión de TNF α , así como un aumento de apelina. Asimismo, se observó que si se inhibía el TNF α o sus vías de señalización, desaparecía la expresión de apelina. En los humanos obesos, los niveles de apelina plasmáticos fueron significativamente más altos que en los sujetos que no presentaban obesidad, por lo que parece ser que ahí también interviene la acción de TNF α . En ratones con diferentes tipos de obesidad se produjo lo mismo. Según Daviaud et al., TNF α regula la función de las células grasas que limita la expansión del tejido adiposo, es decir, regula la obesidad, pero promueve la resistencia a la insulina que a su vez, causa alteraciones metabólicas. Entonces, el TNF α también se le relaciona con un conjunto de anomalías que incluyen hiperinsulinemia, resistencia a la insulina o

hipertensión [7]. Al igual que Valle et al., otros autores como García-Díaz et al., realizaron un estudio para observar la expresión del ARN mensajero de la apelina en el tejido adiposo blanco de ratas. En este caso, utilizaron ratas que fueron alimentadas con una dieta alta en grasa. Pretendían examinar los marcadores de la obesidad y factores de riesgo relacionados. Para ello las ratas fueron alimentadas con alto contenido de grasa durante un período de 56 días, y se vio que aumentaba el peso corporal, la grasa total y los depósitos de tejido adiposo blanco en comparación con las ratas control. El ARN mensajero de la apelina fue mayor en las ratas alimentadas con alto contenido en grasa que en las ratas control. Esto dio indicio a que con la administración de dieta rica en grasa, aumenta la expresión de apelina, y con ello la masa corporal entre otras cosas, como bien comentaban también Valle et al., a los que también se les puede responder con este estudio a su sugerencia de la sobreexpresión de la apelina. De esta manera, se observó que la expresión de la apelina disminuía con la suplementación de vitamina C en la dieta, la cual tiene efectos beneficiosos y antagonistas de las grasas, lo que favorece el estado de salud. En este último caso, se describe la relación de la apelina con un aumento de peso y con ello, un aumento de adiposidad, resistencia a la insulina, estrés oxidativo del hígado e inflamación [11].

Finalmente, hay que destacar que todos los autores confirman en sus conclusiones que quedan muchas preguntas sin responder y que no todo está aclarado. Por lo que proponen continuar investigando sobre el tema. Además, sugieren seguir buscando nuevos tratamientos para estas patologías.

7. DISCUSIÓN CRÍTICA

Según todo lo descrito anteriormente, parece ser que la apelina tiene un papel beneficioso en la obesidad relacionada con hiperinsulinemia, en el sentido de que la apelina regula la resistencia a la insulina y así como, su liberación. De esta manera, la apelina reduce la presión arterial, tanto en individuos obesos como en no obesos, ya que la apelina es un péptido vasorrelajador o vasodilatador. Por otro lado, hemos visto que la insulina estimula la producción de apelina, ejerciendo un efecto positivo en situaciones con problemas en las

funciones cardíacas. Teniendo en cuenta la variedad de estudios analizados, se ha podido observar que en la obesidad asociada a hiperinsulinemia, la apelina tiene una función beneficiosa en su regulación, pero también puede tener una función negativa en cualquier otro tipo de obesidad. Este aspecto negativo es debido a que una sobreproducción de apelina provoca un aumento en la resistencia a la insulina, así como, a un aumento del peso corporal debido a un aumento de la ingesta, entre otras cosas. Al final, todo esto es un bucle, en el que no se podría confirmar con seguridad si la apelina es completamente beneficiosa o perjudicial para la salud de los individuos. En ambos casos, puede tener sentido si lo estudiamos en conjunto, ya que un paciente obeso puede desarrollar resistencia a la insulina y con ello, producir mucha insulina. Esto puede provocar un aumento en la liberación de apelina y así, al haber una concentración elevada de apelina, esto podría desencadenar, por un lado, un aumento de la ingesta de comida, pero por otro lado, habrá una regulación positiva de la presión arterial frente a la hiperinsulinemia. Además, se puede destacar que un paciente con hiperinsulinemia, pero no obeso, podría desarrollar obesidad, o viceversa. De esta manera, la apelina se seguirá liberando si la concentración de insulina no disminuye, y con ello, disminuirá también la presión arterial del paciente. No obstante, dará lugar a un aumento en la ingesta y así, el paciente desarrollará obesidad.

Por otro lado, los individuos hipertensos presentan una deficiencia del receptor APJ y consecuentemente, una deficiencia de la apelina, por lo que su papel hipotensor estará reducido. Por lo tanto, se podría proponer la utilización de la apelina en el tratamiento de la hipertensión.

En general, para aclarar el papel que tiene la apelina en la obesidad, habría que realizar nuevos estudios para obtener más información. No obstante, se ha demostrado visiblemente que la apelina tiene una función bastante beneficiosa en la regulación de la presión arterial, ya que actúa disminuyendo la presión arterial y sobretodo, frente a la hipertensión.

8. CONCLUSIÓN

En conclusión, la apelina tiene funciones fisiológicas tanto beneficiosas como no favorables. Hay muchos factores, como son la cantidad de insulina que estimula la producción de apelina o la cantidad de receptor APJ existente, que podrían afectar a las funciones del sistema apelinérgico, las cuales, pueden ser determinantes para desarrollar una obesidad o para prevenir una hipertensión. En la obesidad, parece ser que la apelina, por un lado, llevaría a cabo una vasodilatación, pero por otro lado, aumentaría la ingesta, incrementando así la obesidad. Por ello, sería conveniente seguir investigando este tema. En la regulación de la presión arterial, la apelina sería beneficiosa como tal, e incluso se podría utilizar como factor preventivo en pacientes normotensos, ya que en estos individuos parece ser que facilita la unión a su receptor, ayudando así en el control de la presión arterial. En pacientes hipertensos, la apelina también disminuye la presión arterial, aunque en menor medida porque hay menos receptores APJ y consecuentemente, dificulta la unión de la apelina. No obstante, se podría utilizar en el tratamiento de la hipertensión.

9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Antushevich H., Wójcik M. (2018). Review: apelin in disease. *Clinica chimica acta*, 483: 241-248.
- [2] Attané C., Foussal C., Le Gonidec S., Benani A., Daviaud D., Wanecq E., Guzmán-Ruiz R., Dray C., Bezaire V., Rancoule C., Kuba K., Ruiz-Gayo M., Levade T., Penninger J., Burcelin R., Pénicaud L., Valet P., Castan-Laurell I. (2012). Apelin treatment increases complete fatty acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice. *Diabetes*, 61(2): 310-320.
- [3] Banegas I., Prieto I., Vives F., Alba F., de Gasparo M., Segarra AB., Hermoso F., Durán R., Ramírez M. (2006). Brain aminopeptidases and

hypertension. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system (JRAAS)*, 7(3): 129-134.

- [4] Beltowski J. (2006). Apelin and visfatin: unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity? *Med sci monit*, 12(6): 112-119
- [5] Boucher J., Masri B., Daviaud D., Gesta S., Guigné C., Mazzucotelli A., Castan-Laurell I., Tack I., Knibiehler B., Carpéné C., Audigier Y., Saulnier-Blache JS., Valet P. (2005). Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*, 146(4): 1764-1771.
- [6] Charles CJ. (2007). Putative role for apelin in pressure/volume homeostasis and cardiovascular disease. *Cardiovascular & hematological agents in medicinal chemistry*, 5(1): 1-10.
- [7] Daviaud D., Boucher J., Gesta S., Dray C., Guigne C., Quilliot D., Ayav A., Ziegler O., Carpené C., Saulnier-Blache JS., Valet P., Castan-Laurell I. (2006). TNF α up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue. *The FASEB journal*, 20(9): 1528-1530.
- [8] Drougard A., Duparc T., Brenachot X., Carneiro L., Gouaze A., Fournel A., Geurts L., Cadoudal T., Prats AC., Penicaud L., Vieau D., Lesage J., Leloup C., Benani A., Cani PD., Valet P., Knauf C. (2014). Hypothalamic apelin/reactive oxygen species signaling controls hepatic glucose metabolism in the onset of diabetes. *Antioxidants & redox signaling*, 20(4): 557-573.
- [9] Duparc T., Colom A., Cani PD., Massaly N., Rastrelli S., Drougard A., Le Gonidec S., Mouledous L., Frances B., Leclercq I., Llorens-Cortes C., Pospisilik JA., Delzenne NM, Valet P., Castan-Laurell I., Knauf C. (2011). Central apelin controls glucose homeostasis via a nitric oxide-dependent pathway in mice. *Antioxidants & redox signaling*, 15(6): 1477-1496.
- [10] Flahault A., Couvineau P., Alvear-Perez R., Iturrioz X., Llorens-Cortes C. (2017). Role of the Vasopressin/Apelin Balance and Potential

Use of Metabolically Stable Apelin Analogs in Water Metabolism Disorders. *Frontiers in physiology*, 8: 120.

- [11] García-Díaz D., Campión J., Milagro FI., Martínez JA. (2007). Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers. *Molecular and cellular biochemistry*, 305(1-2): 87-94.
- [12] Glassford AJ., Yue P., Sheikh AY., Chun HJ., Zarafshar S., Chan DA., Reaven GM., Quertermous T., Tsao PS. (2007). HIF-1 regulates hypoxia-and insulin- induced expression of apelin in adipocytes. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*, 293(6): 1590-1596.
- [13] Higuchi K., Masaki T., Gotoh K., Chiba S., Katsuragi I., Tanaka K., Kakuma T., Yoshimatsu H. (2007). Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the Messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology*, 148(6): 2690-2697.
- [14] Ishida J., Hashimoto T., Hashimoto Y., Nishiwaki S., Iguchi T., Harada S., Sugaya T., Matsuzaki H., Yamamoto R., Shiota N., Okunishi H., Kihara M., Umemura S., Sugiyama F., Yagami K., Kasuya Y., Mochizuki N., Fukamizu A. (2004). Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *The journal of biological chemistry*, 279(25): 26274-26279.
- [15] Kakizawa S. (2016). Comparative endocrinology for basic and clinical research. *Handbook of hormones*, 277-278.
- [16] Kawamata Y., Habata Y., Fukusimi S., Hosoya M., Fujii R., Himuna S., Nishizawan N., Kitada C., Onda H., Nishimura O., Fujino M. (2001). Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding.

Biochimica et biophysica acta (BBA) – Molecular cell research. 1538 (2-3): 162-171.

- [17] Kurowska P., Barbe A., Różycka M., Chmielińska J., Dupont J., Rak A. (2018). Apelin in reproductive physiology and pathology of different species: a critical review. *International journal endocrinology*, 1-12.
- [18] Lee K., Saldivia VR., Nguyen T., Cheng R., George SR., O'Downd BF. (2005). Modification of the terminal residue of apelin-13 antagonizes its hypotensive action. *Endocrinology*, 146(1): 231-236.
- [19] Moreno-Aliaga MJ., Lorente-Cebrián S., Pérez-Echarri N., Martínez Hernández JA. (2008). Visfatina, apelina y moléculas del síndrome metabólico. *Revista española de obesidad*, 6(4): 205-214.
- [20] Ringstrom C., Nitert MD., Bennet H., Fex M., Valet P., Rehfeld JF., Friis-Hansen L., Wierup N. (2010). Apelin is a novel islet peptide. *Regulatory peptides*, 162(1-3): 44-51.
- [21] Seyedabadi M., Goodchild AK., Pilowsky PM. (2002). Site-specific effects of apelin-13 in the rat medulla oblongata on arterial pressure and respiration. *Autonomic neuroscience: basic & clinical*, 101(1-2): 32-38.
- [22] Shin K., Kenward C., Rainey JK. (2017). Apelinergic system structure and function. *Comprehensive physiology*, 8(1): 407-450.
- [23] Tatemoto K., Hosoya M., Habata Y., Fujii R., Kakegawa T., Zou MX., Kawamata Y., Fukusumi S., Hinuma S., Kitada C., Kurokawa T., Onda H., Fujino M. (1998). Isolation and charecterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochemical and biophysical research communications*, 251(2): 471-476.
- [24] Valle A., Hoggard N., Adams AC., Roca P., Speakman JR. (2008). Chronic central administration of apelin-13 over 10 days increases food intake, body weight, locomotor activity and body temperature in C57BL/6 mice. *Journal of neuroendocrinology*, 20(1): 79-84.

- [25] Wysocka MB., Pietraszek-Gremplewicz K., Nowak D. (2018). The role of apelin in cardiovascular diseases, obesity and cancer. *Frontiers in physiology*, 9: 557.