

• TITULARES

• RECEPTOR NATRIURÉTICO TIPO C: IMPLICACIONES EN LAS ENFERMEDADES DE GRAN PREVALENCIA Y EFECTOS FISIOLÓGICOS.

Saioa Gómez-Zorita, Aritz Urdampilleta.

• CONOCIENDO A LOS *Two-pore channels*: NUEVOS ACTORES EN LOS MECANISMOS DE SEÑALIZACIÓN DEL ION Ca^{2+} .

Regis Bobe, José J. López.

• ESTÍMULOS DE HIPOXIA INTERMITENTE: NUEVAS PERSPECTIVAS PARA MEJORAR EL RENDIMIENTO DEPORTIVO, LA SALUD Y EL MANTENIMIENTO DEL PESO CORPORAL EN LOS DEPORTISTAS

Aritz Urdampilleta.

• LIBROS RECOMENDADOS

• EDITORIAL

Coincidiendo con el final de 2011 publicamos un nuevo ejemplar de la revista Fisiología. En esta ocasión la revista incluye tres artículos de revisión. El primero de ellos trata sobre las funciones fisiológicas del receptor natriurético tipo C, un receptor que carece de actividad cinasa o guanilato ciclasa, a diferencia de sus homólogos receptores natriuréticos tipos A y B, pero que es capaz de activar las proteínas G. El receptor natriurético tipo C tiene alta afinidad por los tres péptidos natriuréticos, y su rápido turnover ha sido

atribuido a su papel en la degradación de péptidos natriuréticos circulantes. La revisión de Saioa Gómez Zorita y Aritz Urdampilleta, de la Universidad del País Vasco, pone de manifiesto la importancia fisiopatológica de estos receptores.

Hace poco más de dos años que los *Two-pore channels* fueron descritos como canales-receptores sensibles al nicotinato de adenin dinucleótido fosfato (NAADP) mensajero intracelular capaz de movilizar calcio desde los almacenes celulares. Sobre sus propiedades estructurales, biofísicas y bioquímicas trata el interesante manuscrito redactado por Regis Bobe y Jose Javier Lopez, investigadores del INSERM en Paris. Aunque estudios recientes han puesto de manifiesto que el NAADP no se une directamente a los *two-pore channels*, la regulación de los mismos por el NAADP es uno de los mecanismos más fascinantes de la biología celular.

En último lugar, Aritz Urdampilleta, co-autor del primer manuscrito, pone de manifiesto las ventajas del estímulo de hipoxia intermitente, como una de las alternativas para mejorar el rendimiento deportivo, la salud y el mantenimiento del peso corporal en los deportistas.

Por último, incluimos una recomendación presentada por el Isaac Jardín, del Departamento de Fisiología de la Universidad de Extremadura, acerca de un nuevo libro "**TRASIENT RECEPTOR POTENTIAL CHANNELS**", editado por Shahidul Islam del Karolinska Institutet, y publicado por Springer, que incluye los últimos avances acerca de la biología de los canales catiónicos de la familia TRP redactado por los investigadores más eminentes en este campo.

Un año más, espero que disfrutéis de las merecidas vacaciones de Navidad con el deseo de un feliz y próspero 2012.

Juan A Rosado

• Editor •

Juan Antonio Rosado Dionisio. Departamento de Fisiología, Universidad de Extremadura, 10.074 Cáceres
Teléfono: 927 25 71 39 • Fax: 927 25 71 10 • E-mail: jarosado@unex.es.

• Comité editorial

Ana Isabel Alcalde (Universidad de Zaragoza, aalcalde@unizar.es), Diego Álvarez (Universidad de La Laguna, dalrosa@ull.es), Teresa Giráldez (Universidad de La Laguna, tgiraldez@mac.com), Celestino González (Universidad de Oviedo, tinog@uniovi.es), Ana Ilundain (Universidad de Sevilla, ilundain@us.es), Juan Martínez-Pinna (Universidad de Alicante, juan.martinez-pinna@ua.es) y Carlos Villalobos (CSIC, carlosv@ibgm.uva.es).



GRUPO TAPER, S.A. se funda en junio de 1989 mediante la agregación de seis empresas que contaban con una experiencia de más de 25 años en la distribución de productos sanitarios y científicos.



Desde el año 2004, las actividades de las compañías que formaban el Grupo (Endoscopia Médica, Pacisa y Giralt, La Casa del Médico y Dissa) han sido absorbidas e integradas en un única empresa denominada Grupo Taper, S.A. Dentro de la estrategia de expansión del grupo, ha extendido sus actividades a Portugal, mediante la adquisición de tres empresas, lo que sitúa a GRUPO TAPER, S.A. entre las primeras compañías de distribución de productos sanitarios y científicos de la península ibérica, con un equipo de más de 140 profesionales y unos fondos propios de 24 millones de Euros.

Avda. Industria, 49 • Edificio Fresno. 2ª pl. – Pol. Ind. • 28108 **ALCOBENDAS (Madrid)**
Teléfono: **916 596 520** – Fax: **916 610 084** / e-mail: informacion@grupotaper.com

WWW.GRUPOTAPER.com

- Presidente: Ginés Salido Ruiz (gsalido @unex.es)
- Presidente Electo: Javier Cudeiro Mazaira (jcuud@udc.es)
- Presidente Saliente: Constancio González Martínez (constanc@ibgm.uva.es)
- Secretario: Angel Nadal Navajas (nadal@umh.es)
- Tesorera: Beatriz Gal Iglesias (beatriz.gal@uem.es)
- Vocales: Antonio Alberola Aguilar (antonio.alberola@uv.es) y Lucía Núñez Llorente (nunezl@ibgm.uva.es).

Direcciones de contacto en: www.seccff.org · D.L.: SE-321-2000

• CARTA DEL PRESIDENTE



Es para mí un gran honor poder comunicar a todos nuestros afiliados que la Junta Directiva de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas (SECF) ha decidido otorgar el V Premio Juan Negrín al Profesor Doctor Ramón Latorre, en reconocimiento a su relevante carrera científica, su contribución al desarrollo de la fisiología española a través de la formación de investigadores y a sus virtudes personales, que consideramos pueden servir de ejemplo a los jóvenes científicos que se inician en la investigación biomédica. Será en la sesión de clausura del congreso que celebraremos en Santiago de Compostela en 2012 cuando, como viene siendo costumbre, recibirá dicha distinción tras la impartición de la conferencia "*Spying the molecular workings of ion channels using fluorescence*".

Para quienes no conozcan a tan insigne investigador, baste recordar ahora que el profesor Latorre obtuvo el grado de bioquímico en 1966 y su doctorado en la Universidad de Chile en 1969. Actualmente, es profesor y director del Centro Interdisciplinario de Neurociencias de la Universidad de Valparaíso, profesor en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile, y profesor adjunto del Departamento de Anestesiología de la Universidad de California en Los Ángeles. El principal interés científico del Prof. Latorre es el estudio, a escala molecular, de los canales iónicos; en este campo a publicado más de 150 artículos y ha editado 7 libros.

Además, el comité científico del congreso ha seleccionado, de entre las muchas propuestas presentadas con el respaldo de la American Physiological Society, la Physiological Society (U.K.), la SECF y FEPS, los 17 simposios y talleres que constituirán el núcleo central del mismo. Esto asegura que en Santiago de Compostela podamos analizar muy diversos temas como son, entre otros, envejecimiento y longevidad, hipertensión, canales de cloruro, cerebro y reproducción, retículo sarcoplásmico cardíaco, neurodegeneración dopaminérgica, aquaporinas, endotelio, mitocondria y envejecimiento, señalización por calcio, homeostasis energética, fisiología del ejercicio, hormonas tiroideas, termorregulación, respiración, fertilidad, homeostasis glucídica y enseñanza de la fisiología mediante técnicas tradicionales y de simulación.

En otro orden de cosas, me gustaría recordaros que, a principios de 2012, se abrirá el periodo de presentación de candidaturas a los cargos de Presidente Electo, Secretario y Tesorero de nuestra sociedad. Será la Comisión Electoral la que se dirigirá a todos los socios trasladándoles el calendario y las instrucciones reglamentarias para este proceso, que culminará con la toma de posesión de los elegidos en la Asamblea General de Santiago de Compostela. Mi misión en este asunto no es otra que pedir os encarecidamente vuestra activa participación, convencido como estoy de la importancia que, para el avance del conocimiento, tienen las sociedades científicas.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'GSA', written over a horizontal line.

• INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

A. Remisión de originales

La remisión de originales se hará exclusivamente por correo electrónico a la dirección del editor o de cualquiera de los miembros del comité editorial. Se puede utilizar cualquier procesador de texto, programa y formato gráfico, aunque es preferible remitir el manuscrito en formatos usuales. En todo caso deben indicarse en la carta de remisión los formatos empleados para texto, tablas, gráficos y fotografías. La utilización de formatos poco usuales retrasará la publicación. En caso de emplear algún sistema de compresión para fotografías o gráficos, debe comprobarse que la descompresión no deteriora la calidad de las imágenes. La carta de remisión debe incluirse en el cuerpo del mensaje electrónico y el original y las figuras en forma de archivos anexos. El texto del artículo debe adjuntarse como un único archivo, incluyendo la página con el título, el texto principal, bibliografía, etc. Cada tabla o figura debe remitirse en un anexo independiente, nombrando cada anexo con el nombre del primer autor y el número de tabla o figura que contenga (ejemplo: Cunqueiro-Fig. 1).

Direcciones comité editorial:

Juan Antonio Rosado (jarosado@unex.es), Ana Isabel Alcalde (Universidad de Zaragoza, aalcalde@unizar.es), Diego Álvarez (Universidad de La Laguna, dalrosa@ull.es), Teresa Giráldez (Universidad de La Laguna, tgiraldez@mac.com), Celestino González (Universidad de Oviedo, tinog@uniovi.es), Ana Ilundain (Universidad de Sevilla, ilundain@us.es), Juan Martínez-Pinna (Universidad de Alicante, juan.martinez-pinna@ua.es) y Carlos Villalobos (CSIC, carlosv@ibgm.uva.es).

B. Composición de los originales

1. Primera página.

- Título
- Autores
- Filiación de los autores
- Autor y dirección para correspondencia si procede (incluir números de teléfono y fax, y una dirección de correo electrónico).

2. Segunda página.

Sumario, si procede, en una extensión un superior a 200 palabras, en el mismo idioma que el resto del artículo.

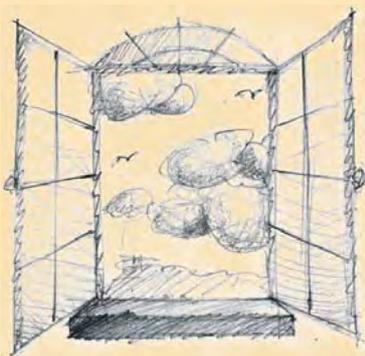
3. Cuerpo del texto.

Los artículos no deberán sobrepasar las 2.500 palabras e irán en folios numerados. Deberán estar escritos en un estilo claro y con pretensión divulgativa, de forma que puedan ser entendidos por cualquier fisiólogo, independientemente de su área de especialización. El procedimiento más simple es tomar como ejemplo cualquier artículo publicado previamente en Fisiología. En caso de no disponer de ningún ejemplar, puede solicitarse a cualquiera de los miembros del comité editorial o a la Secretaría (nadal@umh.es) para ser incluido en la lista de distribución. Alternativamente, pueden consultarse los artículos de los números anteriores en <http://www.seccff.org>

Los artículos podrán contener resultados ya publicados, siendo entonces responsabilidad exclusiva de los autores obtener los permisos correspondientes de las revistas o libros donde hayan sido publicados originalmente. Debido a la pretensión divulgativa, cada autor podrá organizar el texto en la forma que crea más oportuna, si bien se sugiere una división en secciones que facilite su lectura.

4. Otros.

- a. Notas (si las hubiere) y agradecimientos.
- b. Bibliografía. Las referencias, muy seleccionadas, se insertarán en el cuerpo del texto entre paréntesis (ejemplo: Chacón y Mairena, 1999). La relación completa de referencias bibliográficas deberá incluirse al final del texto, por orden alfabético y cronológico, de acuerdo a los formatos más habituales. Ejemplo: Gómez J, Belmonte J (1910) Deciphering bullfighting. *J Taurom* 57: 200-235.
- c. Pies de figuras. Deberán incluirse a continuación de la bibliografía y en páginas aparte.
- d. Figuras. Su número no deberá ser superior a 2-3 por artículo, y el tamaño máximo aceptado será el de una hoja impresa (DIN-A4). En el caso de figuras previamente publicadas, si fuere necesario, deberá acompañarse autorización para su reproducción en Fisiología.
- e. Tablas.



RECEPTOR NATRIURÉTICO TIPO C: IMPLICACIONES EN LAS ENFERMEDADES DE GRAN PREVALENCIA Y EFECTOS FISIOLÓGICOS

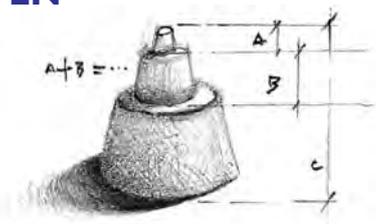
Gómez-Zorita S⁽¹⁾ y Urdampilleta A⁽²⁾

(1) Departamento de Farmacia y Ciencias de los Alimentos. Universidad del País Vasco (UPV-EHU).

(2) Departamento de Neurociencias. Universidad del País Vasco (UPV-EHU).

Autor para remitir correspondencia: Dra. Saioa Gómez Zorita. 01003 Vitoria - Gasteiz (Alava)

Dirección de E-mail: saioa.gomez.z@gmail.com



Tradicionalmente se había considerado que el receptor natriurético tipo C no tenía ningún tipo de función fisiológica. Sin embargo, diversos estudios han venido a demostrar que este receptor participa en diversas funciones fisiológicas debido, al menos en parte, a la degradación de los péptidos natriuréticos. La presente revisión se ha centrado principalmente en su implicación en la obesidad, hipertensión arterial, alteraciones cardiacas y recambio óseo. La mejora de estas patologías supondría una mejora en la calidad de vida de los sujetos de las sociedades occidentales, así como una reducción del gasto económico en la salud pública de estos países, y podría ser posible mediante el uso de agonistas de este receptor. Sin embargo, en la actualidad no existe ningún agonista específico que nos lleve al tratamiento de las citadas patologías.

Introducción.

Los péptidos natriuréticos (PN), hormonas de naturaleza proteica, son el péptido natriurético atrial (PNA), el péptido natriurético cerebral (PNB), el péptido natriurético tipo C (PNC) y la urodilatina. Juegan un papel clave en la regulación del peso corporal y del metabolismo energético, y tienen efectos cardiovasculares y renales, entre otros (Levin, 1998). Sus concentraciones corporales se ven afectadas por variables fisiológicas (sexo, edad, ritmos circadianos, ejercicio físico, alimentación) y patológicas (insuficiencia renal, obesidad, enfermedades cardiacas), y pueden incluso ser útiles para el diagnóstico de algunas patologías (Emdin, 2007; Krauser, 2005).

Los PN se unen a receptores específicos de la superficie celular para producir sus acciones biológicas. Los receptores A y B están acoplados a una estructura enzimática llamada guanidil-ciclasa. Los péptidos interaccionan con la porción extracelular del receptor, que además posee toda una estructura transmembrana y una cola intracitoplasmática que, al activarse, toma actividad guanidil-ciclasa y cataliza el paso de GTP a GMPc, siendo este último el segundo mensajero de los péptidos y, por tanto, el encargado de generar los efectos finales. El PNA y el PNB se unen principalmente al receptor A (NPR-A), y el PNC se une al receptor B (NPR-B). El receptor tipo C (NPR-C) no posee la cola intracitoplasmática y no produce segundo mensajero. Los tres péptidos se unen a él y su función parece ser, principalmente, la regulación de la concentración plasmática de los péptidos natriuréticos, actuando como receptor de "limpieza" (Porter, 1990; Suga, 1992).

El NPR-A se localiza principalmente en la glándula adrenal, riñón y vasos sanguíneos. En cambio el NPR-B lo hace mayoritariamente en la glándula adrenal, riñón y cerebro. Por último, el NPR-C, en el que nos centraremos a lo largo de la revisión, es más ubicuo y se encuentra principalmente en la glándula adrenal, riñón, endotelio vascular, corazón, músculo liso y adipocitos (Vanderheyden, 2004), por lo que podría tener mayores implicaciones que los anteriores en diversas situaciones fisiopatológicas.

El NPR-C tiene un único dominio

transmembrana, un dominio extracelular de 440 aminoácidos homólogo al de NPR-A y NPR-B y un dominio citoplasmático de 37 aminoácidos (Porter, 1990). El NPR-C se distribuye ampliamente en varios tejidos y células, incluidas las plaquetas, células musculares lisas vasculares, glomérulos, túbulos colectores, hipófisis, glándulas suprarrenales, corteza cerebral, cuerpo estriado del cerebro, fibras de Purkinje y células de Leydig (Anand-Srivastava, 1993). La densidad de estos receptores en la mayoría de los tejidos es mayor que la de NPR-A y NPR-B, además de ser más ubicuo, tal y como se ha comentado con anterioridad. Los mecanismos de señalización asociados con este receptor son la activación de la fosfolipasa C, la inhibición de la adenilato ciclasa y el aumento del calcio intracelular, vía proteína $G_{i,2}$ (Levin, 1993).

La comprensión de las funciones en las que está implicado este receptor podría ayudarnos a entender algunas de las enfermedades de gran prevalencia presentes en las sociedades occidentales, así como podría llevar además a la búsqueda y encuentro de un tratamiento eficaz para las mismas.

Funciones fisiológicas en patologías de gran prevalencia.

El NPR-C fue considerado originalmente como un receptor sin ningún papel fisiológico. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que este receptor se acopla al sistema de transducción de señales adenilil ciclasa/AMPc y participa en diversas funciones fisiológicas (Anand-Srivastava, 1993). La unión de PN al NPR-C lleva a la internalización y a la eliminación de los péptidos circulantes mediante degradación lisosomal. Por lo tanto, una disfunción del NPR-C resulta en una concentración plasmática de PN alterada (Suga 1992).

Hipertensión arterial.

La hipertensión arterial (HTA) es una entidad que sigue presentándose en la práctica clínica diaria, pero resulta cada vez más difícil encontrar referencias

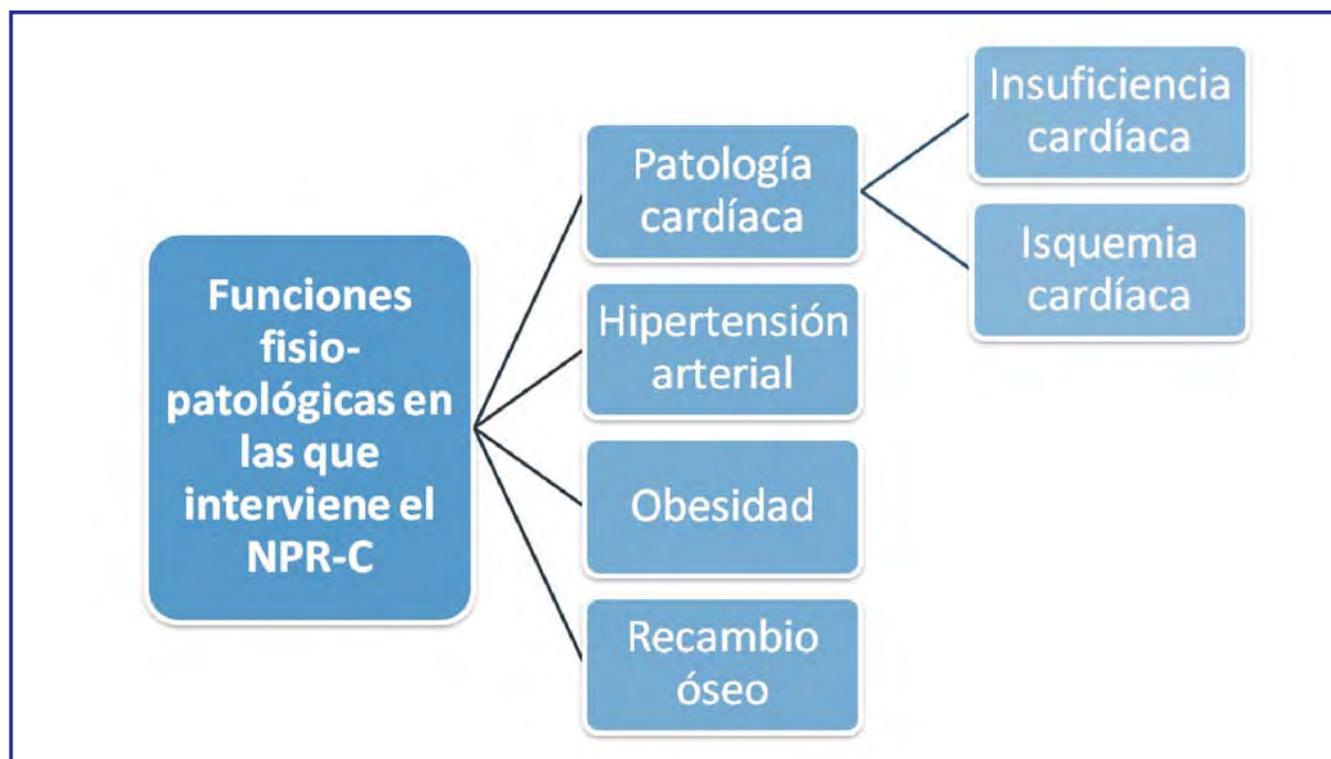


Figura 1. Principales funciones fisiopatológicas en las que está implicado el NPR-C.

dedicadas a esta dolencia. Por otro lado, nos hemos acostumbrado a encontrar expresiones como “la HTA es una dolencia infrecuente” o “la HTA está desapareciendo”, que aluden claramente a una entidad clínica en vías de extinción (Edmunds, 2000). Sin embargo, cuando reunimos los dos criterios necesarios para establecer el diagnóstico de HTA el porcentaje de diagnóstico se incrementa de una forma nada despreciable.

La prevalencia de la HTA en la población oscila entre el 1% y el 12% (Ramos, 19984; Webster, 1993); esta oscilación tan amplia es dependiente del área geográfica de la población remitida para estudio a las unidades de hipertensión o del ámbito hospitalario. En España, la incidencia de la HTA se ha mantenido constante a lo largo de las distintas décadas (0,8-0,9 pacientes/100.000 personas/año) (González, 2010), a pesar de un cambio en las formas de presentación clínica (más formas asintomáticas), porque no hemos olvidado que la realización de un fondo de ojo en toda crisis hipertensiva constituye el dato fundamental para el diagnóstico de una HTA.

En las células endoteliales, el PNA activa la generación de óxido nítrico (NO) y otros agentes vasodilatadores a través del NPR-C así como a través del NPR-A y NPR-B (Elesgaray, 2005). El NO es liberado por el endotelio vascular y contribuye a la regulación de la presión arterial y las funciones cardíaca y renal mediante sus efectos sobre el tono vascular y sobre la homeostasis hidrosalina (Moncada, 1991).

El papel exacto de la NPR-C en el desarrollo de la hipertensión arterial todavía no está claro. Cuando fisiológicamente se activa el NPR-C parece ejercer efectos vasculares protectores, lo que sugiere un papel antihipertensivo. De hecho, la señalización PNC/NPR-C

se ha demostrado como una vía fundamental en la regulación del tono vascular en las arterias mesentéricas (Villar, 2007). Otros autores han observado cómo al bloquear el receptor aumentan los niveles circulantes de PNA y se atenúa la hipertensión pulmonar inducida por la hipoxia (Jin, 1989). Un aumento en la ingesta de NaCl tiene un gran impacto en el número de NPR-C presentes en el endotelio vascular y renal (Nigase, 1997); así, la angiotensina II, la endotelina, las catecolaminas y la vasopresina reducen el número de receptores (Anand-Srivastava 2005).

Por otro lado Ju-Zhong y colaboradores (2002), encontraron que los suplementos de sal en la dieta se asocian con una reducción de los niveles de ARNm de NPR-C en el riñón de ratones. Se observó una reducción de un 60% en el ARNm renal independiente de los niveles circulantes de PNA y de los valores de presión arterial.

Obesidad.

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial, fruto de la interacción entre el genotipo y el ambiente. En países desarrollados, como el nuestro, afecta a un gran porcentaje de la población de todas las edades, condiciones sociales y sexo (Cole, 2000). Su prevalencia ha aumentado, y continúa aumentando alarmantemente tanto en nuestra sociedad como en países de economía en transición, hasta adquirir proporciones epidémicas. De hecho es considerada la gran epidemia del siglo XXI. La obesidad aumenta de manera sustancial no sólo el riesgo de diabetes, síndrome metabólico y de enfermedad cardiovascular, sino también de ciertos tipos de cáncer y otras enfermedades muy prevalentes, de tal manera que se ha convertido en la segunda causa de mortalidad prematura y evitable después del tabaco (García-Lorda,

2006). Los pacientes con obesidad mórbida presentan también un aumento de la mortalidad total y sufren una gran estigmatización y discriminación social, ya que este trastorno mórbido muchas veces no es considerado como una verdadera enfermedad. En la población infantil y juvenil española (2-24 años), de acuerdo con los resultados del estudio ENKID y DORICA o DRECE (Aranceta, 2005; Cole, 2000; Rubio, 2006), la prevalencia de obesidad se estima en un 13,9% y la de sobrepeso en un 12,4%. En conjunto, sobrepeso y obesidad suponen el 26,3% de la población. Por otro lado, la obesidad es significativamente más prevalente en varones (15,6%) que en mujeres (12,0%).

En cuanto a la implicación del NPR-C en esta patología, conviene señalar que las personas obesas y con sobrepeso tienen menores concentraciones plasmáticas de PN que los individuos con un índice de masa corporal normal (IMC = 20-25), siendo aproximadamente un 20% inferiores las concentraciones (Wang, 2004). El NPR-C está altamente expresado en los adipocitos y el tejido adiposo, lo que sugiere que los adipocitos participan en la eliminación de los PN de la circulación sanguínea (Sarnazi, 1996). Su expresión está regulada por la dieta; así, la dieta hiperlipídica estimula la expresión y el ayuno y la dieta hipocalórica la suprimen (Sarnazi, 1995). Por otro lado, la insulina, hormona antilipolítica, estimula la expresión de NPR-C (Nakatsuji, 2010), por lo que se puede establecer una clara asociación receptor-enfermedad.

En las mujeres, los estrógenos son los principales responsables de la regulación del desarrollo y depósito de grasa en el tejido adiposo. Las mujeres postmenopáusicas suelen experimentar un incremento en los depósitos de grasa (Ley, 1992) que se correlacionan con bajas concentraciones plasmáticas de 17 β -estradiol (Ferrara, 2002), lo que contribuye al desarrollo de diversas enfermedades crónicas, como la hipertensión arterial. La terapia de reemplazo hormonal disminuye el tejido adiposo visceral (Munoz, 2002). El estrógeno también induce un aumento de las concentraciones circulantes de PNA en mujeres postmenopáusicas (Maffei, 2001). Recientemente, se ha demostrado que el PNA está involucrado en la reducción de la presión arterial inducida por el tratamiento con 17 β -estradiol (Levin, 1998), que actuará a través de NPR-A o del NPR-C. Más aún, otros autores también han observado que los receptores de los PN en el tejido adiposo se encuentran bajo el control de los estrógenos, muy relacionados con el sobrepeso y las alteraciones postmenopáusicas (Belo, 2008).

La reducción de la expresión del NPR-C en el tejido adiposo incrementa los efectos lipolíticos y la movilización de la grasa inducido por el efecto de los PN (Sengenès, 2002). En el tejido adiposo, la expresión génica de NPR-C es mayor en obesos hipertensos que en obesos normotensos (Dessi-Fulgheri, 1997). En cuanto a variaciones genéticas se ha observado cómo una pequeña variación en un alelo de este gen puede incrementar el riesgo de sobrepeso, obesidad -especialmente obesidad abdominal- (Sarzani, 2004), al igual que ocurre

con la presión arterial (Pitzalis, 2003).

Patología cardíaca.

Las alteraciones del metabolismo lipídico son muy frecuentes en España y su prevalencia ha aumentado en los últimos años (Villar-Alvarez, 2007). Así, mientras que a comienzos de la década pasada el 18% de los sujetos de entre 35 y 64 años tenía un colesterol plasmático \geq 250 mg/dL (el 58% con colesterol \geq 200 mg/dL) (Banegas, 1993), en un metaanálisis publicado en 2005 la cifra de sujetos con colesterol \geq 250 mg/dL alcanzaba el 23% (Medrano, 2005).

Las guías europeas de prevención cardiovascular recomiendan emplear las tablas SCORE para el cálculo del riesgo cardiovascular (Graham, 2007; Yusuf, 2004). Estas tablas tienen en cuenta la edad, el sexo, la presión arterial sistólica, el hábito tabáquico y, en cuanto a los lípidos, el colesterol total o el cociente colesterol total/cHDL. No obstante, estas tablas pueden tener sus limitaciones, ya que no implica de igual manera tener estos parámetros a una persona que tenga normopeso u obesidad, o un paciente con obesidad central o distribuida. Parece que el aumento de los lípidos sanguíneos, la HTA, la diabetes mellitus y el tabaquismo son los mayores factores asociados a patologías cardíacas; no obstante, tan sólo explican el 50% del total de individuos que acaban teniendo una patología cardíaca (Canto, 2003). Parece ser que hay otros factores muy importantes, como obesidad central y la inactividad física, que aumentan considerablemente el riesgo para padecer una enfermedad cardíaca (Hackam, 2003).

Siguiendo con patologías cardíacas, como lo son la aterosclerosis coronaria y el infarto de miocardio, la unión del PNC a NPR-C podría contribuir a mantener la perfusión coronaria del miocardio. La activación de este mecanismo molecular protege contra el daño por isquemia/reperfusión, reduciendo el tamaño de la zona infartada (Hobbs, 2004). En este sentido, puede ser considerado como un mecanismo que participa en la regulación del flujo sanguíneo y la perfusión tisular, y por lo tanto participar en la homeostasis cardiovascular, ya que ambos mecanismos son esenciales para limitar el daño causado por un infarto agudo de miocardio y de este modo salvar la función del órgano.

El fallo de isquemia/reperfusión consiste en una disfunción microvascular que implica una reducción de vasodilatadores derivados del endotelio, como el ya citado NO y prostaciclina, que resulta en una constricción y disminución de la perfusión capilar, incremento del flujo y extravasación vascular, así como obstrucción de leucocitos (Verma, 2002). Por otro lado, en sitios de estenosis arterial también se expresan NPR-C en mayor cantidad, así como en la superficie luminal de la placa aterosclerótica (Liu, 2010; Naruko, 2005).

En corazones humanos con insuficiencia cardíaca también se puede observar un incremento en la expresión de este receptor (Naruko, 1997), así como en las

plaquetas de estos pacientes (Cabiati, 2010), que puede ser regulado al menos en parte por el incremento de las catecolaminas. Los agonistas de los receptores β -adrenérgicos disminuyen de manera significativa tanto la expresión como la densidad de los NPR-C (Yoshimoto, 1998).

Recambio óseo.

Normalmente el hueso está en un continuo recambio, sin modificar su integridad anatómica y estructural, que se efectúa para reparar daños y para adaptar la microarquitectura ósea según los cambios de fuerzas biomecánicas.

La primera fase del recambio óseo, o de activación, es un fenómeno que se lleva a cabo en las llamadas unidades básicas multicelulares (UBC). Previamente hay un reclutamiento en las UBC de precursores osteoclastos de las líneas de los fagocitos mononucleares. Posteriormente empieza la diferenciación al unirse varias de estas células generándose una grande y multinucleada, la cual continúa con un proceso de activación y de generación de un borde en cepillo en la membrana celular adyacente a la matriz ósea. Después del reclutamiento, la diferenciación y la activación del osteoclasto, empieza la segunda fase, o fase de resorción. En el hueso cortical se genera un defecto en forma de túnel y en el hueso trabecular en forma de laguna. Existe luego una fase de aparente inactividad, o fase de reversión, que termina al iniciarse la activación osteoblástica, denominada fase de formación. Los osteoblastos que están en la superficie ósea se transforman en células de revestimiento y los que están dentro de la matriz en osteocitos (Cabañas, 2002).

En particular, entre los PN, el PNC es el que está más involucrado en la modulación de la proliferación, diferenciación y síntesis de la matriz de los condrocitos, y lo hace a través del NPR-B (Yasoda, 2004). De hecho, las alteraciones del PNC o del gen NPR-B conducen a alteraciones del crecimiento óseo. En cuanto al papel del NPR-C en la regulación del recambio óseo, parece jugar un papel importante en las últimas etapas de la formación del hueso (Kaneki, 2008).

Conclusiones

Se ha publicado una gran cantidad de datos sobre el metabolismo y la degradación de los PN. A partir de estos, queda claro que NPR-C es un receptor específico que interviene en la degradación de PN. Sin embargo, las últimas investigaciones hablan de la implicación del incremento de la vida media de los PN en ciertas enfermedades, con lo que la degradación del péptido natriurético puede ser más importante que se había supuesto anteriormente. Aunque este receptor claramente internaliza y degrada los péptidos natriuréticos, el sistema de transporte molecular no se conoce. Por último, queda por ver si las investigaciones

científicas básicas sobre la degradación del PN encuentran respuesta a la clínica. Sólo el tiempo dirá si la investigación sobre el metabolismo del PN se traduce en mejores opciones terapéuticas para los pacientes.

La búsqueda de moléculas agonistas y antagonistas que interaccionen con estos receptores podría ayudar al tratamiento de ciertas patologías como la hipertensión arterial, obesidad y alteraciones cardíacas entre otras, tal y como se ha observado en algunas patentes (Simari, 2010; Skowrońska, 2010). El mayor conocimiento de NPR-C y su relación con las enfermedades de gran prevalencia ayudaría a disminuir el número de afectados lo cual supondría una disminución del gasto público así como una mejora en la calidad de vida en las sociedades occidentales.

Bibliografía

- Anand-Srivastava MB, Trachte GJ (1993) Atrial natriuretic factor receptors and signal transduction mechanisms. *Pharmacol Rev* 45:455-97.
- Anand-Srivastava MB (2005) Natriuretic peptide receptor-C signalling and regulation. *Peptides* 26:1044-59.
- Aranceta Bartrina J, Serra Majem L, Pérez Rodrigo C, Foz Sala M, Moreno Esteban B y Grupo Colaborativo SEEDO (2005) Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)* 125:460-6.
- Banegas JR, Villar F, Perez C, Jimenez R, Gil E, Muniz J, y col (1993) Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pub* 67:419-45.
- Belo NO, Ram Sairam M, dos Reis AM (2008) Impairment of the natriuretic peptide system in follitropin receptor knockout mice and reversal by estradiol: implications for obesity-associated hypertension in menopause. *Endocrinology* 149:1399-406.
- Cañas CA (2002) Fisiopatología del recambio óseo. *Revista colombiana de menopausia* 8(1):33-46.
- Cabiati M, Campan M, Caselli C, Prescimone T, Giannessi D, Del Ry S (2010) Sequencing and cardiac expression of natriuretic peptide receptors A and C in normal and heart failure pigs. *Regul Pep* 162:12-7.
- Canto JG, Iskandrian AE (2003) Major risk factors for cardiovascular disease: debunking the "only 50%" myth. *JAMA* 290:947-9.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH (2000) Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 320:1240-3.
- Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Tamburrini P, Moraca A, Espinosa E, Cola G, y col (1997) Plasma atrial natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor gene expression in adipose tissue of normotensive and hypertensive obese patients. *J Hypertens* 15:1695-9.
- Edmunds E, Beevers DG, Lip GY. What has happened to malignant hypertension? A disease no longer vanishing. *J Hum Hypertens*. 2000;14:159-61.
- Elesgaray R, Costa MA, Caimi M, Balaszczuk AM, Arranz CT (2005) Participación del receptor NPR-C en la activación de la óxido nítrico sintasa inducida por el péptido natriurético auricular en corazón, arteria aorta y riñón. *Rev Argent Cardiol* 73(2):102-6.
- Emdin M, Passino C, Prontera C, Fontana M, Poletti R, Gabutti A, y col (2007) Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP for early diagnosis of heart failure. *Clin Chem* 53(7):1289-97.
- Ferrara MC, Lynch NA, Nicklas BJ, Ryan AS, Berman DM (2002)

- Differences in adipose tissue metabolism between postmenopausal and perimenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4166-70.
- García-Lorda P, Bulló M, Balanzà R, Salas-Salvadó J (2006) C-reactive protein, adiposity and cardiovascular risk factors in a Mediterranean population. *Int J Obes* 30:468-74.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, y col (2007) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 28:2375-414.
- González R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M (2010) Longterm renal survival in malignant hipertensión. *Nephrol Dial Transplant* 25:3266-72.
- Hackam DG, Anand SS (2003) Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA* 290:932-40.
- Hobbs A, Foster P, Prescott C, Scotland R, Ahluwalia A (2004) Natriuretic peptide receptor-C regulates coronary blood flow and prevents myocardial ischemia/reperfusion injury. Novel cardioprotective role for endothelium-derived C-type natriuretic peptide. *Circulation* 110:1231-5.
- Jin H, Chen Y-F, Yang RH, Oparil S (1989) Atrial natriuretic factor in NaCl-sensitive and NaCl-resistant spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 14:404-12.
- Ju-Zhong S, Shi-Juan C, Erum MH, Suzanne O, Yiu-Fai C (2002) NPR-C receptor expression in kidney independently of Dietary salt supplementation selectively downregulates ANP. *Am J Physiol Renal Physiol* 282: F220-7.
- Take T, Kitamura H, Adachi Y, Yoshioka T, Watanabe T, Matsushita H, y col (2009) Chronically elevated plasma C-type natriuretic peptide level stimulates skeletal growth in transgenic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297:E1339-48.
- Kaneki H, Kurokawa M, Ide H (2008) The receptor attributable to C-type natriuretic peptide-induced differentiation of osteoblasts is switched from type B- to type C-natriuretic peptide receptor with aging. *J Cell Biochem* 103:753-64.
- Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish AL, y col (2005) Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J* 149(4):744-50.
- Levin ER (1993) Natriuretic peptide-C receptor: more than a clearance receptor. *Am J Physiol* 264:E483-9.
- Levin E, Gardner D, Samson W (1998) Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 339:321-8.
- Ley C, Lees B, Stevenson J (1992) Sex and menopause-associated changes in body-fat distribution. *Am J Clin Nutr* 55:950-4.
- Liu Y, Abendschein D, Woodard GE, Rossin R, McCommis K, Zheng J, y col (2010) Molecular imaging of atherosclerotic plaque with (64)Cu-labeled natriuretic peptide and PET. *J Nucl Med* 51:85-91.
- Maffei S, Del Ry S, Prontera C, Clerico A (2001) Increase in circulating levels of cardiac natriuretic peptides after hormone replacement therapy in post-menopausal women. *Clin Sci* 101:447-53.
- Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M (2005) Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)* 124:606-12.
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA (1991) Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43:109-42.
- Munoz J, Derstine A, Gower BA (2002) Fat distribution and insulin sensitivity in postmenopausal women: influence of hormone replacement. *Obes Res* 10:424-31.
- Nakatsuji H, Maeda N, Hibuse T, Hige A, Hirata A, Kuroda Y, y col (2010) Reciprocal regulation of natriuretic peptide receptors by insulin in adipose cells. *Biochem Biophys Res Commun* 392:100-5.
- Naruko T, Ueda M, Haze K (1997) Natriuretic peptide receptor expression in human failing hearts. *Circulation* 96(1):1476.
- Naruko T, Itoh A, Haze K, Ehara S, Fukushima H, Sugama Y, y col (2005) C-type natriuretic peptide and natriuretic peptide receptors are expressed by smooth muscle cells in the neointima after percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis* 181:241-50.
- Nigase M, Ando K, Katafuchi T, Hirose S, Fujita T (1997) Role of natriuretic peptide receptor type C in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Hypertension* 30:177-83.
- Ramos O (1984) Malignant hypertension: the Brazilian experience. *Kidney Int* 25:209-17.
- Rubio MA, Gómez de la Cámara A, Del Campo J, Jurado C, García JD, Gómez-Gerique JA, y col (2006) Prevalencia de obesidad en España tras 14 años de seguimiento de la cohorte DRECE. *Endocr Nutr* 53(1):86.
- Pitzalis MV, Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Iacoviello M, Forleo C, Lucarelli K, y col (2003) Allelic variants of natriuretic peptide receptor genes are associated with family history of hypertension and cardiovascular phenotype. *J Hypertens* 21:1491-6.
- Porter JG, Arfsten A, Fuller F, Miller JA, Gregory LC, Lewicki JA (1990) Isolation and function expression of the human atrial natriuretic peptide clearance receptor cDNA. *Biochem Biophys Res Commun* 171:796-803.
- Sarzani R, Paci MV, Zingaretti CM, Pierleoni C, Cinti S, Cola G, y col (1995) Fasting inhibits natriuretic peptides clearance receptor expression in rat adipose tissues. *J Hypertens* 13:1241-6.
- Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci MV, Espinosa E, Rappelli A (1996) Expression of atrial natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest* 19:581-5.
- Sarzani R, Strazzullo P, Salvi F, Iacone R, Pietrucci F, Siani A, y col (2004) Natriuretic peptide clearance receptor alleles and susceptibility to abdominal adiposity. *Obes Res* 12:351-6.
- Sengene's C, Zakaroff-Girard A, Moulin A, y col (2002) Natriuretic peptide-dependent lipolysis in fat cells is a primate specificity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283:R257-65.
- Serra-Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L (2003) Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 121:725-32.
- Simari, RD, Pan S, Burnett JC, Chen HH, Potter LR (2010) Natriuretic peptide receptor-c agonists. United States Patent Application 20100311660.
- Skowrońska M, Zielińska M, Albrecht J. (2010) Stimulation of natriuretic peptide receptor C attenuates accumulation of reactive oxygen species and nitric oxide synthesis in ammonia-treated astrocytes. *J Neurochem* 115(4):1068-76.
- Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, y col (1992) Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 130:229-39.
- Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M (2004) Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 15;6(3):261-8.
- Verma S, Fedak PW, Weisel RD, y col (2002) Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation* 105:2332-6.
- Villar IC, Panayiotou CM, Sheraz A, Madhani M, Scotland RS, Nobles M, y col (2007) Definitive role for natriuretic peptide receptor-C in mediating the vasorelaxant activity of C-type natriuretic peptide and endothelium-derived hyperpolarising factor. *Cardiovasc Res* 74:515-25.

Villar-Alvarez F, Banegas Banegas JR, Donado Campos J, Rodriguez Artalejo F (2007) Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Sociedad Española De Arteriosclerosis. Disponible en: <http://www.searteriosclerosis.com/web/contenidos/secciones/71/informe-sea-2007>.

Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF, y col (2004) Impact of Obesity on Plasma Natriuretic Peptide Levels. *Circulation*. 109:594-600.

Webster J, Petrie JC, Jeffers TA, Lovell HG (1993) Accelerated hypertension. Patterns of mortality and clinical factors affecting outcome in treated patients. *QJM* 86:485-93.

Yasoda A, Komatsu Y, Chusho H, Miyazawa T, Ozasa A, Miura M, y col (2004) Overexpression of CNP in chondrocytes rescues achondroplasia through a MAPK-dependent pathway. *Nat Med* 10:80-6.

Yoshimoto T, Naruse M, Irie K, Tanabe A, Seki T, Tanaka M, y col (1998) Beta-adrenoceptor antagonist propranolol potentiates hypotensive action of natriuretic peptides. *Eur J Pharm* 351:61-6.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, y col (2004) INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364:937-52.



CONOCIENDO A LOS *Two-pore channels*: NUEVOS ACTORES EN LOS MECANISMOS DE SEÑALIZACIÓN DEL ION Ca^{2+}

Regis Bobe, José J. López.

INSERM U770, Hôpital de Bicêtre – Université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre (France)

Autor para remitir correspondencia: Dr. José J López.

U770 Inserm - 80, rue du Général Leclerc - 94276 LE KREMLIN-BICETRE CEDEX France

Teléfono: 0149595649/50 - Fax: 0146719472 - E-mail: jose-javier.lopez@inserm.fr



Los canales TRP han sido recientemente descritos como el canal-receptor sensible a NAADP responsable de la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares de naturaleza ácida. El conocimiento de sus propiedades estructurales, biofísicas y bioquímicas nos permitirá obtener más información sobre la regulación de la homeostasis de dicho ion, así como de las funciones celulares que regula.

Los incrementos en la concentración citosólica de calcio ($[Ca^{2+}]_c$) regulan una gran diversidad de procesos celulares específicos, como la contracción muscular, la secreción, el metabolismo celular, la excitabilidad neuronal, la proliferación, el crecimiento celular, la transcripción génica y los cambios en el estado redox. Como ningún tipo celular puede sintetizar Ca^{2+} , los agonistas celulares inducen incrementos en la $[Ca^{2+}]_c$ mediante vías de señalización en las que segundos mensajeros intracelulares activarán canales permeables para Ca^{2+} situados en la membrana de los depósitos intracelulares: el retículo endoplasmático (RE) y depósitos de naturaleza ácida, tales como los lisosomas, endosomas y vesículas secretoras (Berridge y col.; 2003, Machaca; 2010, Sharif-Naeini y col.; 2010). El inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) y la ADPribosa-cíclica (ADPrc) son los dos segundos mensajeros más investigados y sus vías de señalización están ampliamente descritas en diversos trabajos. Sin embargo, poco se conoce de los mecanismos de síntesis y señalización del ácido nicotínico adenina dinucleótido fosfato (NAADP), a pesar de ser el segundo mensajero más potente capaz de movilizar Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares, al ser efectivo incluso a concentraciones más bajas que el IP_3 y la ADPrc (Cancela y

col.; 1999). Sobre su síntesis, diversos estudios proponen una reacción de intercambio de bases en la que se reemplaza la nicotinamida por un ácido nicotínico en la estructura de la molécula de β -nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (β -NADP), reacción que está catalizada por enzimas ADP-ribosilciclasas, como CD38, que también está implicada en la síntesis de la ADPrc (Aarhus y col.; 1995). A diferencia del IP_3 y el ADPrc, el NAADP no libera Ca^{2+} desde el RE, sino que lo hace desde los depósitos de naturaleza ácida (Lee y Aarhus; 1995, Churchill y col.; 2002, Lopez y col.; 2005, Dionisio y col.; 2011).

Tanto el receptor del IP_3 (IP_3R) como el receptor de la ADPrc, o receptor de la rianodina (RyR), están situados en la membrana del RE, mientras que el receptor del NAADP (NAADPR) está localizado en la membrana de los depósitos ácidos (Berridge y col.; 2003, Lopez y col.; 2005, Zhu y col.; 2010b). Aunque las propiedades estructurales, biofísicas y bioquímicas tanto del IP_3R como del RyR han sido descritas en numerosos estudios desde su identificación, a finales de la década de los 80 (Mikoshiba; 2007, Hamilton y Serysheva; 2009, Lanner y col.; 2010, Taylor y Tovey; 2010, Zhang y col.; 2011), no ha sido hasta

2009 cuando se llevó a cabo la identificación del NAADPR como canal con dos poros (TPC, del inglés “two-pore channels”) (Calcraft y col.; 2009). Otros canales, como los receptores de potencial transitorio sensible a mucopolipinas TRPML1 (Bargal y col.; 2000, Zhang y col.; 2009), a melastina TRPM2 (Lange y col.; 2009), a vaniloideas TRPV2 (Saito y col.; 2007) y los receptores del ATP P2X₄ (Qureshi y col.; 2007), también han sido propuestos en organelas de naturaleza ácida, al igual que el NAADPR.

Los canales TPC fueron descritos por primera vez en el año 2000 en células animales y un año más tarde en células vegetales (Ishibashi y col.; 2000, Furuichi y col.; 2001). Deben su nombre a que en su estructura presentan dos dominios homólogos de seis regiones transmembrana cada uno (S1-S6), similares a los canales de potasio dependientes de voltaje (KV), y cada dominio forma un poro en la región que une S5 y S6. Los TPCs están considerados como el paso evolutivo intermedio entre los Kv de un dominio con 6 regiones transmembrana y los canales de Ca²⁺/Na⁺ dependientes de voltaje de cuatro dominios con 6 regiones transmembrana (Ishibashi y col.; 2000). Sin embargo, los TPCs, a diferencia de estos otros canales dependientes de voltaje, no se localizan en la membrana plásmica, sino en la membrana de los depósitos ácidos intracelulares de Ca²⁺. Existe poca información sobre sus mecanismos de regulación; en un reciente estudio se ha demostrado que, al igual que sucede en los canales de Ca²⁺/Na⁺ dependientes de voltaje, la glicosilación de tres aminoácidos próximos a la región del poro disminuye la actividad de los canales TPCs (Hooper y col.; 2011).

Estudios de genómica comparativa demuestran la existencia de tres genes (TPCN1-3) que codifican tres isoformas de TPCs (TPC1-3) en el reino animal, que se separaron en las primeras fases de la evolución. Así, en la mayoría de los deuterostomados, como anfibios, peces, aves y mamíferos, se ha descrito la presencia de las tres isoformas de TPCs, mientras que los insectos carecen de TPCNs y algunas especies de animales inferiores carecen de TPCN2. Dentro de los mamíferos, vacas, caballos y perros conservan la expresión de las tres isoformas de canales TPC, mientras que la mayoría de los roedores presentan la delección completa o parcial del TPCN3. En primates, el gen TPCN3 está considerado como un pseudogén debido a la presencia de mutaciones en su secuencia, que provocan la aparición de codones de parada de la transcripción dando lugar a una proteína no funcional. Incluso los primates superiores, como los humanos y los chimpances, carecen de más del 50% de la secuencia del gen, sugiriendo que esta pérdida del gen TPCN3 en humanos ha sido un paso relativamente reciente en la evolución (Arredouani y col.; 2010, Brailoiu y col.; 2010, Patel y col.; 2010, Zhu y col.; 2010a, Zhu y col.; 2010b).

En algunas especies de animales inferiores, como los erizos de mar, anfibios o ascidias y en protozoos como los coanoflagelados, se ha descrito la presencia de las isoformas TPC4 y TPC5, si bien TPCN4 está considerada

como una duplicación del gen TPCN3 que tuvo lugar en una fase temprana en la evolución. Mientras que en plantas tan solo se ha descrito un TPCN que codifica a la isoforma vegetal de TPC1, que no tiene un elevado grado de homología con el TPC1 animal e incluso presenta dos dominios EF-hand de unión a Ca²⁺, que no están presentes en los TPC1 de animales (Zhu y col.; 2010b). El hecho de que la gran mayoría de insectos y de algas verdes no expresen ninguna de las isoformas de TPC indica que estos canales, a pesar de aparecer pronto en la evolución, no son esenciales para la supervivencia de todas las especies animales. Sin embargo, tras su reciente identificación como receptores del NAADP, se les ha relacionado con muchas de las funciones previamente adscritas al NAADP y a su receptor.

En mamíferos, el NAADP regula una variedad de funciones celulares primarias como la secreción en células acinares pancreáticas (Cancela y col.; 1999, Arredouani y col.; 2010), la contracción cardíaca (Macgregor y col.; 2007), la contracción de células musculares lisas (Kinnear y col.; 2004), la diferenciación celular (Brailoiu y col.; 2006), la activación de los linfocitos T (Berg y col.; 2000), la liberación de neurotransmisores en neuronas (Brailoiu y col.; 2003) y la activación de las plaquetas (Lopez y col.; 2006). Así, estudios recientes demuestran la participación de los canales TPCs en la contracción de células musculares lisas y en la diferenciación de células musculares esqueléticas (Aley y col.; 2010a, Aley y col.; 2010b, Tugba Durlu-Kandilci y col.; 2010).

Diversos estudios han puesto de manifiesto que los canales TPC son los responsables de la liberación de Ca²⁺ desde los depósitos ácidos que provoca incrementos locales en la [Ca²⁺]_i, necesarios para los procesos de transporte vesicular y secreción dentro del sistema endolisosomal (Ruas y col.; 2010). Además, en el caso del TPC2, pero no en el del TPC1, esta liberación de Ca²⁺ induce la activación de los canales IP₃R y RyR, provocando la liberación de Ca²⁺ desde el RE mediante un mecanismo denominado liberación de Ca²⁺ inducida por Ca²⁺ (CICR, del inglés “calcium-induced calcium release”) permitiendo la amplificación y la modulación de su señal (Brailoiu y col.; 2009, Dionisio y col.; 2011). Este fenómeno, que ya se había descrito previamente en la modulación de la actividad de IP₃R y RyR (Endo; 2009), podría explicar porqué varios autores describen al NAADP como un activador de los canales RyR (Brailoiu y col.; 2006, Gerasimenko y col.; 2006).

Sin embargo, el vaciamiento del Ca²⁺ almacenado en estos depósitos ácidos provoca también la alcalinización de su lumen, causando la pérdida de su función (Morgan y Galione; 2007). De esta forma, un polimorfismo de un solo nucleótido en la secuencia del TPCN2 humano, que origina variantes no sinónimas del gen, se ha asociado con el color del pelo en poblaciones del norte de Europa (Sulem y col.; 2008). Esta mutación provoca la alcalinización del lumen del melanosoma debido a la disfunción del TPC2 y altera la síntesis de melanina y su transporte hacia el queratinocito (Morgan y

Galione; 2007, Ito y Wakamatsu; 2010). En este sentido, se ha sugerido que mutaciones en el gen TPCN2 podrían relacionarse con las enfermedades de Gaucher y Niemann-Pick, caracterizadas por un desorden en la función y en el almacenamiento lisosomal, al contener una cantidad excesiva de lípidos en su interior debido a la inhibición de enzimas lisosomales sensibles al pH (Zhu y col.; 2010b). Esta pérdida de actividad lisosomal, junto con la alteración de los mecanismos de transporte y fusión vesicular, podrían ser la causa del potencial tumoral del gen TPCN2, el cual está sobreexpresado en tumores primarios humanos (Huang y col.; 2006, Zhu y col.; 2010b).

Por lo tanto, establecer el mecanismo de señalización molecular mediado por el NAADP y las propiedades estructurales, biofísicas y bioquímicas de los canales TPCs nos permitirá conocer con más precisión la regulación y modulación de las funciones celulares primarias mediadas por incrementos en $[Ca^{2+}]_i$, así como la función del sistema endolisosomal, tanto en condiciones fisiológicas como en condiciones fisiopatológicas. Con ello aumentaremos nuestro conocimiento de la patogénesis de algunas enfermedades humanas asociadas y, razonablemente, de su tratamiento.

Agradecimientos

Los trabajos de los autores que se mencionan en este artículo han sido financiados por el Ministerio Educación y Ciencia (Proyecto BFU2010-21043-C02-01) y por la beca postdoctoral (POS0922) de la Junta de Extremadura percibida por J.J. López.

Bibliografía

- Aarhus, R., Graeff, R. M., Dickey, D. M., Walseth, T. F., and Lee, H. C. (1995) ADP-ribosyl cyclase and CD38 catalyze the synthesis of a calcium-mobilizing metabolite from NADP. *J Biol Chem* 270, 30327-30333
- Aley, P. K., Mikolajczyk, A. M., Munz, B., Churchill, G. C., Galione, A., and Berger, F. (2010a) Nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate regulates skeletal muscle differentiation via action at two-pore channels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 19927-19932
- Aley, P. K., Noh, H. J., Gao, X., Tica, A. A., Brailoiu, E., and Churchill, G. C. (2010b) A functional role for nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate in oxytocin-mediated contraction of uterine smooth muscle from rat. *J Pharmacol Exp Ther* 333, 726-735
- Arredouani, A., Evans, A. M., Ma, J., Parrington, J., Zhu, M. X., and Galione, A. (2010) An emerging role for NAADP-mediated Ca^{2+} signaling in the pancreatic beta-cell. *Islets* 2, 323-330
- Bargal, R., Avidan, N., Ben-Asher, E., Olender, Z., Zeigler, M., Frumkin, A., Raas-Rothschild, A., Glusman, G., Lancet, D., and Bach, G. (2000) Identification of the gene causing mucopolipidosis type IV. *Nat Genet* 26, 118-123
- Berg, I., Potter, B. V., Mayr, G. W., and Guse, A. H. (2000) Nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate (NAADP⁺) is an essential regulator of T-lymphocyte Ca^{2+} -signaling. *J Cell Biol* 150, 581-588
- Berridge, M. J., Bootman, M. D., and Roderick, H. L. (2003) Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4, 517-529
- Brailoiu, E., Churamani, D., Cai, X., Schrlau, M. G., Brailoiu, G. C., Gao, X., Hooper, R., Boulware, M. J., Dun, N. J., Marchant, J. S., and Patel, S. (2009) Essential requirement for two-pore channel 1 in NAADP-mediated calcium signaling. *J Cell Biol* 186, 201-209
- Brailoiu, E., Churamani, D., Pandey, V., Brailoiu, G. C., Tuluc, F., Patel, S., and Dun, N. J. (2006) Messenger-specific role for nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate in neuronal differentiation. *J Biol Chem* 281, 15923-15928
- Brailoiu, E., Hooper, R., Cai, X., Brailoiu, G. C., Keebler, M. V., Dun, N. J., Marchant, J. S., and Patel, S. (2010) An ancestral deuterostome family of two-pore channels mediates nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate-dependent calcium release from acidic organelles. *J Biol Chem* 285, 2897-2901
- Brailoiu, E., Patel, S., and Dun, N. J. (2003) Modulation of spontaneous transmitter release from the frog neuromuscular junction by interacting intracellular Ca^{2+} stores: critical role for nicotinic acid-adenine dinucleotide phosphate (NAADP). *Biochem J* 373, 313-318
- Calcraft, P. J., Ruas, M., Pan, Z., Cheng, X., Arredouani, A., Hao, X., Tang, J., Rietdorf, K., Teboul, L., Chuang, K. T., Lin, P., Xiao, R., Wang, C., Zhu, Y., Lin, Y., Wyatt, C. N., Parrington, J., Ma, J., Evans, A. M., Galione, A., and Zhu, M. X. (2009) NAADP mobilizes calcium from acidic organelles through two-pore channels. *Nature* 459, 596-600
- Cancela, J. M., Churchill, G. C., and Galione, A. (1999) Coordination of agonist-induced Ca^{2+} -signalling patterns by NAADP in pancreatic acinar cells. *Nature* 398, 74-76
- Churchill, G. C., Okada, Y., Thomas, J. M., Genazzani, A. A., Patel, S., and Galione, A. (2002) NAADP mobilizes Ca^{2+} from reserve granules, lysosome-related organelles, in sea urchin eggs. *Cell* 111, 703-708
- Dionisio, N., Albarran, L., Lopez, J. J., Berna-Erro, A., Salido, G. M., Bobe, R., and Rosado, J. A. (2011) Acidic NAADP-releasable Ca^{2+} compartments in the megakaryoblastic cell line MEG01. *Biochim Biophys Acta* 1813, 1483-1494
- Endo, M. (2009) Calcium-induced calcium release in skeletal muscle. *Physiol Rev* 89, 1153-1176
- Furuichi, T., Cunningham, K. W., and Muto, S. (2001) A putative two pore channel AtTPC1 mediates Ca^{2+} flux in Arabidopsis leaf cells. *Plant Cell Physiol* 42, 900-905
- Gerasimenko, J. V., Sherwood, M., Tepikin, A. V., Petersen, O. H., and Gerasimenko, O. V. (2006) NAADP, cADPR and IP₃ all release Ca^{2+} from the endoplasmic reticulum and an acidic store in the secretory granule area. *J Cell Sci* 119, 226-238
- Hamilton, S. L., and Serysheva, II. (2009) Ryanodine receptor structure: progress and challenges. *J Biol Chem* 284, 4047-4051
- Hooper, R., Churamani, D., Brailoiu, E., Taylor, C. W., and Patel, S. (2011) Membrane topology of NAADP-sensitive two-pore channels and their regulation by N-linked glycosylation. *J Biol Chem* 286, 9141-9149
- Huang, X., Godfrey, T. E., Gooding, W. E., McCarty, K. S., Jr., and Gollin, S. M. (2006) Comprehensive genome and transcriptome analysis of the 11q13 amplicon in human oral cancer and synteny to the 7F5 amplicon in murine oral carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 45, 1058-1069
- Ishibashi, K., Suzuki, M., and Imai, M. (2000) Molecular cloning of a novel form (two-repeat) protein related to voltage-gated sodium and calcium channels. *Biochem Biophys Res Commun* 270, 370-376
- Ito, S., and Wakamatsu, K. (2010) Human hair melanins: what we have learned and have not learned from mouse coat color pigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res.* doi: 10.1111/j.1755-1471.2010.00755.x.
- Kinnear, N. P., Boittin, F. X., Thomas, J. M., Galione, A., and Evans, A. M. (2004) Lysosome-sarcoplasmic reticulum junctions. A trigger zone for calcium signaling by nicotinic acid adenine dinucleotide

phosphate and endothelin-1. *J Biol Chem* 279, 54319-54326

Lange, I., Yamamoto, S., Partida-Sanchez, S., Mori, Y., Fleig, A., and Penner, R. (2009) TRPM2 functions as a lysosomal Ca^{2+} -release channel in beta cells. *Sci Signal* 2, ra23

Lanner, J. T., Georgiou, D. K., Joshi, A. D., and Hamilton, S. L. (2010) Ryanodine receptors: structure, expression, molecular details, and function in calcium release. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2, a003996

Lee, H. C., and Aarhus, R. (1995) A derivative of NADP mobilizes calcium stores insensitive to inositol trisphosphate and cyclic ADP-ribose. *J Biol Chem* 270, 2152-2157

Lopez, J. J., Camello-Almaraz, C., Pariente, J. A., Salido, G. M., and Rosado, J. A. (2005) Ca^{2+} accumulation into acidic organelles mediated by Ca^{2+} - and vacuolar H^+ -ATPases in human platelets. *Biochem J* 390, 243-252

Lopez, J. J., Redondo, P. C., Salido, G. M., Pariente, J. A., and Rosado, J. A. (2006) Two distinct Ca^{2+} compartments show differential sensitivity to thrombin, ADP and vasopressin in human platelets. *Cell Signal* 18, 373-381

Macgregor, A., Yamasaki, M., Rakovic, S., Sanders, L., Parkesh, R., Churchill, G. C., Galione, A., and Terrar, D. A. (2007) NAADP controls cross-talk between distinct Ca^{2+} stores in the heart. *J Biol Chem* 282, 15302-15311

Machaca, K. (2010) Ca^{2+} signaling, genes and the cell cycle. *Cell Calcium* 48, 243-250

Mikoshiba, K. (2007) IP_3 receptor/ Ca^{2+} channel: from discovery to new signaling concepts. *J Neurochem* 102, 1426-1446

Morgan, A. J., and Galione, A. (2007) NAADP induces pH changes in the lumen of acidic Ca^{2+} stores. *Biochem J* 402, 301-310

Patel, S., Marchant, J. S., and Brailoiu, E. (2010) Two-pore channels: Regulation by NAADP and customized roles in triggering calcium signals. *Cell Calcium* 47, 480-490

Qureshi, O. S., Paramasivam, A., Yu, J. C., and Murrell-Lagnado, R. D. (2007) Regulation of P2X4 receptors by lysosomal targeting, glycan protection and exocytosis. *J Cell Sci* 120, 3838-3849

Ruas, M., Rietdorf, K., Arredouani, A., Davis, L. C., Lloyd-Evans, E., Koegel, H., Funnell, T. M., Morgan, A. J., Ward, J. A., Watanabe, K., Cheng, X., Churchill, G. C., Zhu, M. X., Platt, F. M., Wessel, G. M., Parrington, J., and Galione, A. (2010) Purified TPC isoforms form

NAADP receptors with distinct roles for Ca^{2+} signaling and endolysosomal trafficking. *Curr Biol* 20, 703-709

Saito, M., Hanson, P. I., and Schlesinger, P. (2007) Luminal chloride-dependent activation of endosome calcium channels: patch clamp study of enlarged endosomes. *J Biol Chem* 282, 27327-27333

Sharif-Naeini, R., Folgering, J. H., Bichet, D., Duprat, F., Delmas, P., Patel, A., and Honore, E. (2010) Sensing pressure in the cardiovascular system: Gq-coupled mechanoreceptors and TRP channels. *J Mol Cell Cardiol* 48, 83-89

Sulem, P., Gudbjartsson, D. F., Stacey, S. N., Helgason, A., Rafnar, T., Jakobsdottir, M., Steinberg, S., Gudjonsson, S. A., Palsson, A., Thorleifsson, G., Palsson, S., Sigurgeirsson, B., Thorisdottir, K., Ragnarsson, R., Benediktsdottir, K. R., Aben, K. K., Vermeulen, S. H., Goldstein, A. M., Tucker, M. A., Kiemenev, L. A., Olafsson, J. H., Gulcher, J., Kong, A., Thorsteinsdottir, U., and Stefansson, K. (2008) Two newly identified genetic determinants of pigmentation in Europeans. *Nat Genet* 40, 835-837

Taylor, C. W., and Tovey, S. C. (2010) IP_3 receptors: toward understanding their activation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2, a004010

Tugba Durlu-Kandilci, N., Ruas, M., Chuang, K. T., Brading, A., Parrington, J., and Galione, A. (2010) TPC2 proteins mediate nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate (NAADP)- and agonist-evoked contractions of smooth muscle. *J Biol Chem* 285, 24925-24932

Zhang, F., Jin, S., Yi, F., and Li, P. L. (2009) TRP-ML1 functions as a lysosomal NAADP-sensitive Ca^{2+} release channel in coronary arterial myocytes. *J Cell Mol Med* 13, 3174-3185

Zhang, S., Fritz, N., Ibarra, C., and Uhlen, P. (2011) Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor subtype-specific regulation of calcium oscillations. *Neurochem Res* 36, 1175-1185

Zhu, M. X., Ma, J., Parrington, J., Calcraft, P. J., Galione, A., and Evans, A. M. (2010a) Calcium signaling via two-pore channels: local or global, that is the question. *Am J Physiol Cell Physiol* 298, C430-441

Zhu, M. X., Ma, J., Parrington, J., Galione, A., and Evans, A. M. (2010b) TPCs: Endolysosomal channels for Ca^{2+} mobilization from acidic organelles triggered by NAADP. *FEBS Lett* 584, 1966-1974



ESTIMULOS DE HIPOXIA INTERMITENTE: NUEVAS PERSPECTIVAS PARA MEJORAR EL RENDIMIENTO DEPORTIVO, LA SALUD Y EL MANTENIMIENTO DEL PESO CORPORAL EN LOS DEPORTISTAS



Urdampilleta A.

Departamento de Farmacia y Ciencias de los Alimentos. Universidad del País Vasco (UPV-EHU).

Departamento de Educación Física y Deportiva. Universidad del País Vasco (UPV-EHU)

Asesoramiento Nutricional y Deportivo. Sección de Servicios de Hipoxia Intermitente, Centro Nutricional y de Salud K2.

Autor para remitir la correspondencia: Aritz Urdampilleta

Email: aritzurdampi@hotmail.com

Paseo de Universidades nº 7,

01007- Vitoria- Gasteiz (Alava)

Facultad de Farmacia

Universidad del País Vasco (UPV-EHU)

La eficacia de la hipoxia intermitente en la mejora del rendimiento físico está suficiente demostrada. No obstante a partir de los 3000 m de altitud se pierde mucho la potencia. Cada 1000 m de altitud se pierde 7% de la potencia. Durante los últimos años se le ha dado más importancia a los mecanismos fisiológicos involucrados y mecanismos moleculares inducidos en respuesta ante los estímulos hipóxicos. El factor HIF-1 es la principal molécula involucrada ante la hipoxia pero, a la vez, se inducen otras muchas moléculas, entre ellas el factor endotelial y la eritropoyetina. Al parecer estas moléculas son cardio y neuroprotectoras, dado que ayudan al mantenimiento de la salud. Además, se ha observado que la hipoxia produce un aumento simpático adrenal, además de ser anorexígena y capaz de regular el peso corporal al disminuir las concentraciones de serotonina y leptina sanguíneas basales. Por otra parte, se sabe que realizando actividad física en hipoxia disminuye la sensibilidad a la insulina y aumentan los transportadores de glucosa GLUT4, lo cual podría ser muy interesante para las patologías de gran prevalencia como la diabetes o la obesidad. Esto hace pensar que la hipoxia intermitente podría ser usada como un arma muy eficaz en clínica, así como para mantener la salud de los deportistas y disminuir el peso corporal.

Introducción.

La hipoxia intermitente.

La hipoxia es, en último término, una disminución del abastecimiento de oxígeno a las células, que altera el metabolismo y la producción de energía en los organismos aerobios. En situaciones de concentraciones de oxígeno ambiental del 20,5-20,9% (normoxia), hay una relación equilibrada entre la aportación de oxígeno y la demanda o necesidad del mismo. No obstante, en condiciones de hipoxia se altera este ratio, hay una menor disponibilidad de oxígeno (disminución de la presión parcial de oxígeno), y se producen variaciones en la demanda. Así, una situación inductora de hipoxia es el aumento de la demanda y el cambio de disponibilidad de oxígeno, como sucede en los ejercicios físicos de alta intensidad.

La exposición hipóxica en el ser humano puede clasificarse de distintas maneras, pero principalmente se hace de acuerdo al tiempo en que se mantiene en esta condición. Así, según la duración del estado hipóxico, podemos diferenciar otros tres subgrupos de hipoxia: aguda, crónica e intermitente. En hipoxia intermitente (IH) se producen ciclos alternativos de hipoxia y normoxia. En ciertos casos se trata de conseguir las mismas adaptaciones que se consiguen en hipoxia crónica, habiendo un menor tiempo de exposición hipóxico para evitar los efectos secundarios perjudiciales de la hipoxia crónica.

En el campo del deporte, y dentro del marco de los métodos utilizados para la mejora del rendimiento deportivo, el entrenamiento en hipoxia intermitente (IHT) es uno de los estímulos más novedosos utilizado para la preparación de los deportistas, especialmente de resistencia aeróbica.

Según la metodología descrita por Stray-Gundersen (Levine, 1997; Stray-Gundersen 2001) "Vivir arriba y entrenar abajo" hay 13 estudios que muestran

mejoras en el VO_{2max} de los deportistas. No obstante, hay discrepancias metodológicas por lo que es difícil llegar a la conclusión de que dormir en altura y entrenar a nivel del mar mejoren el VO_{2max} (Rodríguez, 2002 y Rodríguez, 2007). Debido a estas investigaciones se ha aumentado, en los últimos años, la utilización de los estímulos de hipoxia intermitente para la mejora del rendimiento deportivo. Dentro de los estímulos de hipoxia intermitente podemos diferenciar: 1) Exposiciones pasivas a situaciones de hipoxia hipobárica (HI) o normobárica (HN), llamadas como HIE. 2) Entrenamientos en hipoxia intermitente (IHT). El primero es más utilizado en el campo de la salud y el segundo en el alto rendimiento deportivo, aunque últimamente parece ser que este último puede tener aplicaciones tanto para la clínica como para la salud y el deporte (Urdampilleta, 2010 y 2011b).

La hipoxia intermitente y mejora de rendimiento deportivo

En los últimos años, se han publicado estudios que demuestran que con los IHT se dan adaptaciones periféricas, justificando la mejora del rendimiento deportivo (Geiser, 2001, Meeusen, 2001; Roels, 2007, Zoll, 2006). Diferentes autores (Rodríguez, 2002; Wilber, 2007) han realizado aportaciones interesantes sobre los métodos de hipoxia utilizados para el rendimiento deportivo, concluyendo que al entrenar en situaciones de hipoxia elevadas pueden darse adaptaciones más interesantes si estos estímulos se controlan adecuadamente.

Algunos autores afirman que el factor limitante para el rendimiento es la capacidad anaeróbica y que se requieren grandes intensidades de entrenamiento a una tolerancia alta con grandes lactacidemias (Friedman, 2007, Juel, 2004). Parece ser que entrenar en hipoxia a grandes intensidades puede aportar muchos beneficios en varios

deportes (Martino, 1996; Ogita, 1999), ya que cada vez se compete a unas potencias más elevadas.

La necesidad de aplicar nuevos métodos de entrenamiento intensivos (Calbet, 2006) que aumenten las posibilidades adaptativas de los deportistas altamente entrenados, y así seguir aumentando su competencia, nos

lleva a argumentar la hipótesis de las potenciales aplicaciones que pueden tener estos estímulos.

Parece existir un acuerdo consensuado sobre los beneficios de la IHT en el metabolismo aeróbico (Levine, 1992; Saltin; 1996; Terrados, 1988; Wilber, 2001). No obstante, según un estudio realizado por Clark y

	Entrenamiento a nivel del mar		Entrenamiento en hipoxia intermitente	
	Exposiciones pasivas en hipoxia intermitente (IHE)		Entrenamiento activo en HI (IHT)	
	12-18h/	1-5 h/ día 4000-6000m	90-180' / 3-4 sesiones/semana 2300-4000m	30-90' / 3-5 sesiones/ semana 3000-5500m
Secreción de EPO	Aumento	Mucho aumento	¿	¿
Reticulocitos	Aumento o =	Mucho aumento o =	Aumento o =	Aumento o =
Hematocrito	Aumento o =	Aumento	Aumento o =	¿
[Hg]	Aumento o =	Aumento	Aumento o =	=
Masa eritrocitaria	Aumento o =	=	¿	¿
VO ₂ max	=	Aumento o =	=	=
Umbral Anaerobio (UAN)	¿	Aumento	Aumento o =	Aumento
Capac. Anaerobia	¿	¿	¿	Aumento
Rendimiento*	Aumento o =	Aumento o =	Aumento o =	Aumento o =
Modelos	Modelo LH-TL		Modelo LL-TH	
Investigadores	Hahn, 2001, Richalet, 2008	Hamlin, 2008; Rodriguez, 2000	Terrados, 1988; Hendriksen, 2003; Geiser, 2001	Dufour, 2006; Ponsot, 2006; Vogt, 2001; Zoll, 2006;
Efectos positivos	Aumento de la serie roja.	Mantenimiento de la series roja y Hg.	Adaptaciones moleculares a nivel periférico. Aumento de encimas oxidativos.	Adaptaciones moleculares a nivel periférico + mejora de la capacidad anaerobia. Aumento de los GLUT4.
	Todos los estímulos de hipoxia producen secreción de Epo (especialmente con 2 -3 horas de exposición por encima de los 4000m) , según la carga hipóxica más o menos, disminuyendo sus niveles a las 3 horas después de la exposición.			
Limitaciones	Puede disminuir la masa muscular, poner en peligro el sistema		Disminuye la potencia de los entrenamientos considerablemente, perdiendo especificidad (Clark, 2007).	Volúmenes de entrenamiento reducidos.
Aplicaciones	Deportistas o alpinistas que quieren ir a montañas altas para entrenar o ascender montañas. Disminución de la SaO ₂ a altitudes concretas. Cuando los deportistas tienen que competir en altitudes superiores a los 2000m		Realizar volúmenes de entrenamiento (PPG) para mejorar eficiencia metabólica	Puesta a punto (PE y PC), para conseguir adaptaciones musculo-metabólicas específicas para la competición

Tabla I. Modelos de exposición a la hipoxia (IHE) y entrenamiento en hipoxia (IHT) y eficacia demostrada.

*PPG= Periodo Preparatorio General; PE=Periodo Específico; PC= Periodo Competitivo

colaboradores (Clark, 2007) en situaciones de hipoxia hay un aumento ligero de las cadencias de pedaleo en el ciclismo (102 r.p.m. a 200 m, 107 rpm a 2200 m) y a partir de los 3000 m se pierde la cadencia de pedaleo, disminuyendo a su vez la potencia de pedalada. Hay una pérdida de potencia de 7% por 1000 m de ascenso de altitud a partir de los 3000 m. Esto sugiere que por encima de los 3000 m no se debería planificar entrenamientos específicos de competición, a no ser que la competición se realice en altura o se programen entrenamientos interválicos.

Katayama y colaboradores (2003) alegan que 3 semanas de IHT son suficientes para mejorar el rendimiento anaeróbico a nivel del mar. De la misma manera, ciertos autores (Meeusen, 2001; Vogt, 2001) coinciden que el IHT mejora el rendimiento anaeróbico, ya que se da un aumento del metabolismo glucolítico (en condiciones submáximas) en condiciones de hipoxia. La conclusión de estos estudios es que se necesita aumentar mucho la carga de entrenamiento a nivel del mar para aumentar la capacidad anaeróbica, muchas veces con riesgo a sobreentrenamiento por el aumento de la intensidad muscular. Mientras que en hipoxia *per se*, podemos conseguir, con menor potencia a nivel muscular (más o menos cadencia), que exista una activación importante del metabolismo anaeróbico (Juel, 2003).

También se han encontrado mejoras en el pico máximo de la potencia en los test Wingate realizados (Friedman, 2007; Hendriksen, 2003), argumentando que en hipoxia hay un mayor incremento de liberación de energía por las vías anaeróbicas en las últimas fases del test Wingate. Otros alegan que en hipoxia aumenta considerablemente el estrés celular y esto hace que el metabolismo reaccione con una mayor adaptación ante las altas demandas del metabolismo energético anaeróbico (Noakes, 2000; Vogt, 2001).

Sabemos que dentro del programa de entrenamiento de muchos deportes (natación, remo, esquí, ciclismo o en atletismo, en diferentes disciplinas) es de vital importancia la mejora del metabolismo anaeróbico (Juel, 2004; Ogita, 1999), ya que suele ser el factor limitante del rendimiento en deportes que se compiten a consumos de oxígeno máximos (Vogt, 2001).

La teoría del entrenamiento afirma que por procesos adaptativos al entrenamiento las exigencias físicas deben ser cada vez mayores y provocar desequilibrios

homeostáticos cada vez mayores, para provocar continuas adaptaciones (Calbet, 2006). Este aspecto es mucho más marcado en el deporte de alto rendimiento (ARD), con deportistas muy adaptados a su especialidad, que requieren métodos cambiantes, agresivos o específicos que provoquen desequilibrios continuos y a la vez mejoras continuas para seguir aumentando su estado físico (Bosco, 1986; Noakes, 2000; Verhoshansky, 2001).

Se ha demostrado que en situaciones de hipoxia, especialmente cuando la intensidad del ejercicio es alto, así como en series interválicas, se produce un aumento en la expresión de ARNm de ciertas proteínas como la fosfofructocinasa, enzima clave en la glucólisis (Hoppeller, 2001; Vogt, 2001). Esto nos lleva a la hipótesis que el ciclo de hipoxia-hiperoxia muscular, que se da en los ejercicios de fuerza resistencia habituales, no es suficiente para activar al máximo el metabolismo glucolítico y que necesita otro tipo de estímulo añadido para seguir aumentando las adaptaciones del ejercicio.

De aquí surge la iniciativa de indagar las respuestas metabólicas o fisiológicas frente a la hipoxia intermitente, y la posibilidad de poder prescribir las exposiciones a la hipoxia intermitente como nuevo medio de entrenamiento para mejorar y optimizar la capacidad y potencia lácticas (Melissa, 1997).

Se ha especulado que especialmente los ejercicios de alta intensidad en condiciones de hipoxia llevan a adaptaciones que influyen en la regulación al alza del factor HIF-1, molécula con grandes funciones fisiológicas, para compensar la disponibilidad reducida de oxígeno, disminuyendo ésta, por el contrario, con los ejercicios de resistencia (Hoppeller, 2001; Lundby, 2005; Voght, 2001). En esta línea también se ha observado en ratones que el daño muscular y la resistencia a la fatiga se ven afectados en las células musculares cuando no expresan el factor HIF-1 (Mason, 2007), lo cual demuestra que las adaptaciones musculares añadidas requieren un aumento en la concentración del factor HIF-1, inducido especialmente con los entrenamientos de alta intensidad en situaciones de hipoxia.

Siguiendo esta línea, proponemos que entrenar en hipoxia intermitente a altas intensidades puede tener más aplicaciones en las condiciones que se proponen en la tabla 2.

Esta propuesta de entrenamiento en hipoxia intermitente no tiene solamente como objetivo mejorar el

Altitud (m)	Frec./sem	Duración sesión	Ejercicios y carácter del esfuerzo	Niveles de SaO ₂ %	Duración programa
4000-5500	3-4	60-90'	Ejercicios en circuito de pesas: Circuitos de 4-6 ejercicios de 20-40 rep. (1-1/2 rep/seg.) + Ejercicio mixto específico, con picos máximos de FC al 85-90%. Rec. Bajar hasta 120-130p.	75-80% en ejercicio 85-90 en reposos	3-6

Tabla 2. Propuesta de modelo de IHT para la mejora del rendimiento físico en los deportistas

rendimiento deportivo, sino que el mantenimiento del peso corporal y la salud cardiovascular han de ser prioritarios en los deportistas de ARD. Para valorar la importancia de estos estímulos para la mejora de la salud cardiovascular analizaremos más profundamente los mecanismos fisiológicos compensatorios en respuesta a la hipoxia y sus aplicaciones en la salud.

Hipoxia intermitente para la mejora de la salud.

Uno de los métodos complementarios para la mejora de rendimiento deportivo, y especialmente para el mantenimiento de la salud de los deportistas, es la hipoxiterapia. Estudios experimentales han observado que puede tener múltiples aplicaciones en patologías en las que haya problemas en el aparato respiratorio, sistema nervioso (Siren, 2001; Zhu, 2005), sistema cardiovascular (West, 2008; Zong, 2004) o sistema inmunitario (Belikoya, 2006; Wang, 2007).

Estos hallazgos pueden ser muy interesantes para aquellos deportes que pongan en peligro el sistema inmunitario, como los deportes de resistencia de larga duración, así como los deportistas que requieran perder peso, en aquellos deportes que compiten por categorías de pesos, sin tener tantas repercusiones en su salud.

Es importante exponer los mecanismos compensatorios fisiológicos que ocurren para hacer frente a las situaciones agudas y subagudas de hipoxia, para entender sus aplicaciones en la salud del deportista.

Exposiciones a la hipoxia intermitente (IHE)

Se ha observado que el factor HIF-1 ayuda a regular el funcionamiento mitocondrial. Esto puede ser muy interesante ya que sabemos que en las patologías de gran prevalencia empiezan a fallar estas funciones a la hora de obtener energía, situación que se podría mejorar con la IHE (Solanini, 2010).

Dormir en hipoxia afecta en el funcionamiento hormonal y se producen supercompensaciones a nivel molecular para aumentar la cantidad de oxígeno en el organismo (Amardottir, 2009). Una de las moléculas inducidas por el factor HIF-1 es la eritropoyetina (Epo). Se ha demostrado que la Epo produce neuroprotección y es cardioprotector (Siren, 2001; West, 2008; Zong, 2004).

Se ha observado que en estancias a altitudes superiores a 4000 m disminuye la glucosa sanguínea (Brooks, 1991). Otros investigadores han visto que aumentan los transportadores GLUT-4 (Chiu, 2004; Chou, 2004) aumentando la utilización de la glucosa por el músculo y mejora la sensibilidad a la insulina (Azevedo, 1995; Steil, 1995). Por otra parte, se observa que la hemoglobina glucosilada (HbA1c) disminuye después de estancias en altura tal como se ha observado en sujetos obesos (Lippl, 2010). A la vez, los IHE ayudan a controlar la glucemia a corto-medio plazo (Louis, 2009).

La actividad física y la hipoxia tienen efectos aditivos en la mejora de la sensibilidad a la insulina (Mackencie, 2011) al aumentar los transportadores de glucosa en el músculo entrenado (Chiu, 2004; Chou, 2004); estos resultados mejoran cuando la intensidad de la

actividad muscular es mayor (Holloszy, 2005).

No obstante, con el entrenamiento en hipoxia intermitente parece ser que hay muchos más efectos beneficiosos, al darse adaptaciones a nivel muscular así como metabólico.

Entrenamientos en hipoxia intermitente (IHT).

Las aplicaciones de la IHT en situaciones fisiopatológicas son varias (Asanov, 2006, Kolesnikova, 2003), y puede ser otros de los métodos no farmacológicos para mejorar la salud en estos pacientes, sin tantos riesgos secundarios (Ischuk, 2007). Tal como han descrito, con la actividad física intensa se consiguen mayores beneficios en el funcionamiento mitocondrial (Dausin, 2008); estudios realizados con IHT demuestran que ésta aumenta la capacidad física en un 10% en ancianos (West, 2008).

La respuesta ventilatoria ante la hipoxia aumenta en actividades submáximas e induce un precondicionamiento a estados hipóxicos, siendo más alta la saturación de oxígeno (SaO₂) durante la actividad física en hipoxia así como durante el sueño (Hetzler, 2009, Prommer, 2007; Urdampilleta, 2010), lo cual tendría aplicaciones directas para preparar a alpinistas que quieren ir a expediciones de 8000 m, así como para realizar entrenamientos en altitud con unas intensidades más elevadas. Por otra parte, es eficaz en pacientes asmáticos y pacientes con apnea del sueño, al aumentar los niveles de hemoglobina y capacidad pulmonar de la difusión de CO₂ (Vogtel, 2010).

En el sistema cardiovascular, el EHT aumenta el diámetro de las arteriolas (Ischuk, 2007). Se ha demostrado que disminuye la tensión arterial en pacientes hipertensos (Lippl, 2010, Serebrovscaya, 2008; Shatilo, 2008), produciendo un efecto hipotensivo (Donina, 2008). Hay evidencia suficiente que el HIT disminuye el riesgo cardiovascular (Bailey, 2000; Burtscher, 2004; Korkushko, 2005 y 2010).

En cuanto al sistema inmunológico, este entreno aumenta el estatus antioxidativo, incrementando los niveles de enzimas antioxidantes como el SOD (Kolesnikova, 2003), y disminuyendo la peroxidación lipídica (Belicova, 2006). Aunque con la actividad física aumenta los procesos inflamatorios y secreción de citoquinas como IL-6 y IL-10, disminuyen los niveles de IL-1β (Wang, 2007).

Futuras perspectivas: Hipoxia intermitente para el mantenimiento y pérdida de la grasa corporal en los deportistas.

Si bien es cierto que en las expediciones a elevadas altitudes se produce una pérdida de peso muy grande, disminuyendo tanto en el componente grasa como el muscular (Westerterp, 1994), esta pérdida puede ser por el efecto termorregulador frente a los fríos intensos en las montañas (5-37 °C bajo cero), por las bajas ingestas energéticas y por la hipoxia, que a la vez induce una mayor activación simpático-adrenal (Calbet, 2009). Estudios realizados en Cerro Pasco (Perú) por encima de los

4300 m, demostraron que en estancias superiores a 1 mes había pérdidas de hasta un 15% de la masa corporal, así como incrementos en el hematocrito de un 40% e hipertrofia del ventrículo izquierdo en un 100%. A la vez, especialmente por encima de los 4000 m, se produce una cierta anorexia (Westerterp, 1994; Shukla, 2005), que puede ser la causa de un aumento de la pérdida de peso corporal.

En estudios con animales se ha observado que las variaciones de oxígeno e hipoxia en el aire ambiente producen cambios en la composición corporal (Ling, 2008; Quintero, 2009).

La ingesta de alimentos y el apetito están regulados por la serotonina y esta tiene mucha importancia en la regulación del peso corporal; se ha visto que la administración de ésta produce anorexia (Gonzales, 1980). A la vez que la serotonina, la leptina también tiene una implicación directa en la ingesta alimentaria y en la regulación del peso corporal (Bailey, 2000; Trayhurn,

1999). Se ha visto que situaciones de hipoxia se reducen las concentraciones de leptina, así como la glucemia basal (Kelly, 2010). Estos hallazgos nos hacen pensar que los estímulos de hipoxia intermitente pueden ser muy útiles para los deportes en la que el factor limitante del rendimiento sea el peso corporal y su uso puede ser de gran interés en los deportistas que compiten por categorías de peso.

Conclusiones finales.

Es importante conocer que a partir de los 3000 m en los entrenamientos continuos con deportistas de élite no se puede mantener una adecuada potencia (Clark, 2007), por lo que es necesario optimizar el modelo de entrenamiento a partir de estos estados hipoxicos en los deportistas (Bernardi, 2001; Millet, 2010). No obstante, se necesita entrenar a intensidades más altas en hipoxia (entre 3000-4500 m) para generar más respuestas

Sistema respiratorio	Sistema cardiovascular	Mecanismos celulares y metabólicos	Regulación del peso corporal
Hiperventilación (Wenger, 2000)	Aumenta la frecuencia cardiaca (Antezana, 1994; Gonzalez, 1998)	Aumenta la expresión del factor HIF-1 y factor endotelial (VEGF) (Semenza, 2002; Werger, 2000)	Disminuyen los niveles de leptina basal (Kelly, 2010)
Incremento de la difusión de O ₂ y CO ₂ (Vogtel, 2010)	Aumenta la vasodilatación repiférica (Ishchuk, 2003)	Produce angiogenesis (Carmeliet, 2005; Ferrara, 2005)	Aumenta el sistema adrenergico (Louis, 2009, Villians, 2007)
Incremento de la reserva de CO ₂ durante el sueño (Katayama, 2000)	Aumenta el diametro de las arteriolas (Ishchuk, 2003)	Incremento de encimas glucolíticos y número de mitocondrias (Fenkey, 2006)	Se mantiene elevadas los niveles de noradrenalina post-tratamiento (Lippl, 2010)
Aumenta la SaO ₂ (Prommer, 2007)	Aumenta la afinidad de Hg-O ₂ (Cerrelelli, 2003)	Aumenta el transporte de O ₂ , Fe y glucosa (Prabbhakar, 2001)	Aumentan los niveles de serotonina sanguínea (Gonzales, 1980)
Aumenta la respuesta ventilatoria durante el ejercicio físico (Hetzler, 2009)	Normaliza la presión sanguínea (Bailey, 2000; Shatilo, 2008)	Mejora la sensibilidad a la insulina (Mackencie, 2011)	Disminuye el apetito (Shukla, 2005, Westerterp, 1994)
Mejora la función respiratoria (Katayama, 2009)	Produce protección cardiovascular (West, 2008; Zoll, 2006)	Aumenta los transportadores de glucose GLUT-4 (Chiu, 2004; Chou, 2004)	Aumenta la pérdida de peso corporal (Lippl, 2010)

Tabla 3. Mecanismos fisiológicos compensatorios en respuesta a la hipoxia.

adaptativas, tanto metabólicas como celulares (Friedman, 2007; Juel, 2004; Roels, 2007; Wilber, 2007; Zoll, 2006). Esto nos lleva a pensar que hay que cambiar la idea de los entrenamientos en altura y buscar aplicaciones más concretas para entrenar cualidades específicas en diferentes fases de la temporada en los deportistas.

Por otra parte, realizar actividad física en hipoxia aumenta el número de mitocondrias en mayor medida que el entrenamiento en normoxia, además de aumentar la densidad capilar (Pittler, 2005), incrementar el número de enzimas oxidativas y lipólisis (Roels, 2007), la eficiencia mitocondrial para la utilización energética, la regulación del pH y el lactato (Lecoultre, 2010) y aumento del rendimiento muscular (Vogt, 2001) y físico (Beidleman, 2008; Ponsot, 2006; Urdampilleta, 2011a).

Parece ser que el factor HIF-1 es el responsable principales de los mecanismos involucrados en la protección celular y la supercompensación (Marxwell, 2005; Semenza, 2002); entre ellas el factor endotelial (VEGF) y la eritropoyetina (Epo) son moléculas inducidas indirectamente a través del HIF-1 que tienen efectos vasodilatadores, de angiogenesis y protección cardiovascular (Prabhakar, 2001).

Por otra parte, parece ser que la hipoxia ayuda a perder peso corporal, a través de una mayor estimulación simpático-adrenal, así como disminución del apetito actuando sobre las concentraciones de serotonina y leptina. Las concentraciones de noradrenalina siguen aumentadas hasta 1 mes después del tratamiento hipóxico (Lippl, 2010); esto hace que incluso sea útil para mantener el peso perdido. Si a la pérdida de peso corporal observada en las expediciones de las montañas y en ratas de laboratorio, le añadimos el estímulo de actividad física, podríamos solventar en gran medida la pérdida de masa muscular que se ha observado hasta ahora.

Sabemos que los atletas de ARD, con el objetivo de aumentar el rendimiento deportivo, pueden hipotecar la salud, así como el sistema inmunitario, por seguir dietas muy estrictas o volúmenes altos de entrenamiento, lo que hace que los estímulos de hipoxia intermitente puedan en gran medida proteger la salud de los deportistas, ya que hemos visto que aumenta el sistema inmunitario así como la salud cardiovascular. Sería de gran utilidad emplear estos métodos en periodos de puesta a puntos de los deportistas (7-20 días antes de las competiciones principales) o en los periodos de transición, para recuperar la salud cuanto antes.

Bibliografía

- Asanov AO (2006) Changes in the ventilation function of the lungs in elderly people during adaptation to periodic hypoxia. *Ukr Pulm J* 2:68-69.
- Bailey DM, Davies B, Baker J (2000) Training in hypoxia: modulation of metabolic and cardiovascular risk factors in men. *Med Sci Sport Exerc* 32:1058-1066.
- Beidleman BA, Muza SR, Fulco CS, Cymerman A, Sawka MN, Lewis SF, Skrinar GS (2008) Seven intermittent exposures to altitude improves exercise performance at 4300 m. *Med. Sci. Sports Exerc* 40:141-148.
- Belikova MV, Asanov EO (2006) Effects of intermittent normobaric hypoxic training of the lipid peroxidation intensity and antioxidant system state in the blood plasma in essentially healthy people of different ages. *Problems of Aging and Longevity* 2:128-131.
- Bernardi L (2001) Interval hypoxic training. *Adv Exp Med Biol* 502:377-399.
- Bosco, C. Rusko, H. Hirvonen, J (1986). The effect of extra load conditioning on muscle performance in athletes. *Med Sci sports Exer* 18, 4: 415-419.
- Burtscher M, Pachinger O, Ehrenbourg I, Mitterbauer G, Faulhaber M, Pühringer R, et al (2004) Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease. *Int J Cardiol* 96:247-254.
- Calbet JA, Robach P, Lundby C (2009) The exercise heart at altitude. *Cell Mol Life Sci* 66(22):3601-3613.
- Calbet, JA. Efectos del Entrenamiento en la Altitud (2006). IX Jornadas sobre medicina y deporte de alto nivel. Madrid.
- Chiu LL, Chou SW, Cho YM, Ho HY, Ivy JL, Hunt D, et al (2004) Effect of prolonged intermittent hypoxia and exercise training on glucose tolerance and muscle GLUT4 protein expression in rats. *J Biomed Sci* 11:838-846.
- Chou SW, Chiu LL, Cho YM, Ho HY, Ivy JL, Ho CF, et al (2004) Effect of systemic hypoxia on GLUT-4 protein expression in exercise rats heart. *Jpn J Physiol* 54:357-363.
- Clark SA, Bourdon PC, Schmidt W, Singh B, Cable G, Onus KJ et al. (2007) The effect of acute simulated moderate altitude on power, performance and pacing strategies in well-trained cyclists. *Eur J Appl Physiol* 102(1):45-55.
- Daussin FN, Zoll J, Ponsot E, Dufour SP, Doutreleau S, Lonsdorfer E et al (2008)
- Donina ZhA, Lavrova IN, Tikhonov MA (2008) Effects of intermittent hypoxic training on orthostatic reactions of the cardiorespiratory system. *Bull Exp Biol Med* 145: 61-664.
- Dufour SP, Ponsot E, Zoll J, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Geny B, Lampert E, Flück M, Hoppeler H, Billat V, Mettauer B, Richard R, Lonsdorfer J. (2006) Improvement in aerobic performance capacity. *J Appl Physiol*. 100(4):1238-48.
- Ferrara N, Kerbel RS (2005) Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 438:967-974.
- Friedmann B, Frese F, Menold E, Bärtsch P (2007). Effects of acute moderate hypoxia on anaerobic capacity in endurance-trained runners. *European Journal of Applied Physiology* 101(1):67-73.
- Geiser J, Vogt M, Billeter R, Zuleger C, Belforti F, Hoppeler H (2001). Training high-living low: changes of aerobic performance and muscle structure with training at simulated altitude. *Int J Sports Med* 22:57985.
- Gonzales GF (1980) Serotonin blood levels under several physiological situations. *Life Sciences* 27:647-650.
- Hahn AG, Gore CJ. (2001) The effect of altitude on cycling performance: a challenge to traditional concepts. *Sports Med*. 31(7):533-57.
- Hamlin MJ, Hinckson EA, Wood MR, Hopkins WG. (2008) Simulated rugby performance at 1550-m altitude following adaptation to intermittent normobaric hypoxia. *J Sci Med Sport*. 11(6):593-9.
- Hendriksen, JJ. Meeuwssen, T (2003). The effect of intermittent training in hypobaric on sea level a cross over study in humans. *Eur J Appl Physiol* 88(4-5): 396-403
- Hetzler RK, Stickley CD, Kimura IF, LaBotz M, Nichols AW, Nakasone KT et al (2009) The effect of dynamic intermittent hypoxic conditioning on arterial oxygen saturation. *Wilderness Environ Med Spring* 20:26-32.

- Holloszy JO (2005) Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 99:338-343.
- Hoppeler H, Klossner S, Vogt M (2008) Training in hypoxia and its effects on skeletal muscle tissue. *Scand J Med Sci Sports* 18:38-49.
- Hoppeler H, Vogt M (2001) Muscle tissue adaptations to hypoxia. *J Exp Biol* 204:3133-3139.
- Ishchuk VO (2007) Safety and efficacy of the intermittent normobaric hypoxic training of elderly patients with eschismic heart disease. *J Acad Med Sci Ukraine* 13:374-384.
- Juel C, Lundby C, Sander M, Calbert J, Van Hall G (2003). Human skeletal muscle and erythrocyte proteins involved in acid-base homeostasis: adaptations to chronic hypoxia. *J Physiol* 548 (2):639-48.
- Juel, C. Klarskov, C. Nielsen, J. Krstrup, P. Mohr, M. Bangsbo, J (2004). Effect of high intensity intermittent training on lactate and H⁺ release from human skeletal muscle. *Am j. Physiol Endocrinol Metab* 286(2):245-251.
- Katayama K, Matsuo H, Ishida K, Mori S, Miyamura M. (2003) Intermittent hypoxia improves endurance performance and submaximal exercise efficiency. *High Alt Med Biol* 4:291-304.
- Kelly KR, Williamson DL, Fealy CE, Kriz DA, Krishnan RK, Huang H, et al (2010) Acute altitude-induced hypoxia suppresses plasma glucose and leptin in healthy humans. *Metab* 59:200-205.
- Kolesnikova EE, Safronova OS, Serebrovskaya TV (2003) Age-related peculiarities of breathing regulation and antioxidant enzymes under intermittent hypoxic training. *J Physiol Pharmacol* 54:20-24.
- Korkushko OV, Pysaruk AV, Lyshnevs'ka Vlu, Asanov EO, Chebotar'ov MD (2005) Age peculiarities of cardiorespiratory system reaction to hypoxia. *Fiziol Zh* 51:11-17.
- Korkushko OV, Shatilo VB, Ishchuk VA (2010) Effectiveness of intermittent normobaric hypoxic trainings in elderly patients with coronary artery disease. *Adv Gerontol* 23:476-482.
- Lecoultre V, Boss A, Tappy L, Borrani F, Tran C, Schneiter P et al (2010) Training in hypoxia fails to further enhance endurance performance and lactate clearance in well-trained men and impairs glucose metabolism during prolonged exercise *Exp Physiol* 95:315-330.
- Levine BD, Stray-Gundersen J. (1997) Living high-training low^{II}: effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. *J Appl Physiol* 83(1):102-112.
- Ling Q, Sailan W, Ran J, Zhi S, Cen L, Yang X et al (2008) The effect of intermittent hypoxia on bodyweight, serum glucose and cholesterol in obesity mice. *Pak J Biol Sci* 11:869-875.
- Lippl FJ, Neubauer S, Schipfer S, Lichter N, Tufman A, Otto B et al (2010) Hypobaric Hypoxia Causes Body Weight Reduction in Obese Subjects. *Obesity* 184:675-681.
- Louis M, Punjabi NM (2009) Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol* 106:1538-1544.
- Lundby C, Gassmann M, Pilegaard H (2005) Regular endurance training reduces the exercise induced HIF-1 α and HIF-2 α mRNA expression in human skeletal muscle in normoxic conditions. *Eur J Appl Physiol* 96(4):363-9.
- Mackenzie R, Maxwell N, Castle P, Brickley G, Watt P (2011) Acute hypoxia and exercise improve insulin sensitivity (S(I) (2*)) in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 27:94-101.
- Martino M, Myers K, Bishop P (1996). Effects of 21 days training at altitude on sea-level anaerobic performance in competitive swimmers. *Med.Sci. Sports Exerc* 27 S5: 127-32.
- Marxwell PH (2005). Hypoxia-inducible factor as a physiological regulator. *Exp Physiol* 90:791-797.
- Mason S, Johnson RS (2007) The role of HIF-1 in hypoxic response in the skeletal muscle. *Adv Exp Med Biol.* 2007;618:229-44.
- Meeusen T, Hendriksen IJ, Holewijn M (2001). Training-induced increases in sea-level performance are enhanced by acute intermittent hypobaric hypoxia. *Eur J Appl Physiol* 84:283-90.
- Melissa L, MacDougall JD, Tarnopolsky MA, Cipriano N, Green HJ (1997). Skeletal muscle adaptations to training under normobaric hypoxic versus normoxic conditions. *Med Sci Sports Exerc* 29: 238-243.
- Millet GP, Roels B, Schmitt L, Woorons X, Richalet JP (2010) Combining hypoxic methods for peak performance. *Sports Med* 40(1):1-25.
- Noakes TD (2000). Physiological models to understand exercise fatigue and the enhance athletic performance. *Scand J Med sci sports* 10(3):123-140.
- Ogita, F. Tobata, I (1999). The effects of high-intensity intermittent training under a hypobaric hypoxia condition on anaerobic capacity and maximal oxygen uptake. In: *Biomechanics and Medicine of Swimming VIII*, edited by Keskinen, KL. Komi, PV, Hollander, AP. Jyväskylä. Finland: Gummerus Printing. p. 423-427.
- Pittler MH, Ernst E (2005) Complementary therapies for reducing body weight: a systematic review. *Int J Obes* 25:1030-1038.
- Ponsot E, Dufour SP, Zoll J, Doutrelau S, N Guessan, Geny B et al (2006) Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. Improvement of mitochondrial properties in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 100:1249-1257.
- Prabhakar NR (2001) Oxygen sensing during intermitent hypoxia: cellular to molecular mechanisms. *J Appl Physiol* 90:1986-1994.
- Prommer N, Henicke K, Viola T, Cajjal J, Behn C, Smichdt WF (2007) Long-term intermittent hypoxia increases O₂-transport capacity but not VO₂max. *High Alt Med Biol* 8:225-235.
- Quintero P, Milagro FI, Campion, Martinez JA (2009) Impact of oxygen availability on body weight management. *Medical Hypotesis* 74:901-907.
- Richalet JP, Gore CJ. (2008) Live and/or sleep high:train low, using normobaric hypoxia. *Scand J Med Sci Sports.* 18 (1):29-37.
- Rodríguez FA, Murio J, Casas H, Viscor G, Ventura JL. (2002) Intermittent hypobaric hypoxia enhances swimming performance and maximal aerobic power in trained swimmers. IX World Symposium Biomechanics and Medicine in Swimming. Saint Etienne.
- Rodríguez FA, Truijens MJ, Townsend NE, Stray-Gundersen J, Gore CJ, Levine BD. (2007) Performance of runners and swimmers after four weeks of intermittent hypobaric hypoxic exposure plus sea level training. *J Appl Physiol.* 103(5):1523-35.
- Rodríguez FA, Ventura JL, Casas M, Casas H, Pagés T, Rama R, Ricart A, Palacios L, Viscor G. (2000) Erythropoietin acute reaction and haematological adaptations to short, intermittent hypobaric hypoxia. *Eur J Appl Physiol.* 82(3):170-7.
- Roels B, Thomas C, Bentley DJ, Mercier J, Hayot M, Millet G (2007) Effects of intermittent hypoxic training on amino and fatty acid oxidative combustion in human permeabilized muscle fibers *J Appl Physiol* 102:79-86.
- Saltin B (1996). Exercise and the environment: focus on altitude. *Res Q Exercise Sport* 67:1-10.
- Semenza G (2002) Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1. *Biochem Pharmacol* 64:993-998.
- Serebrovskaya TV, Manukhina EB, Smith ML, Dwney HF, Mallet RT (2008) Intermittent Hypoxia: cause of or therapy for systemic hypertension? *Exp Biol Med* 233:627-650.
- Shatilo VB, Korkushko OV, Ischuk VA, Downey HF, Serebrovskaya TV (2008) Effects of intermittent hypoxia training on exercise performance, hemodynamics and ventilation in healthy senior men.

Hight Alt Med Biol 9:43-52.

Shukla V, Singh SN, Vats P, Singh VK, Singh SB, Banerjee PK (2005) Ghrelin and leptin levels of sojourners and acclimatized lowlanders at high altitude. *Nutr Neurosci* 8: 161-165.

Siren AL, Ehrenreich H (2001) Erythropoetin: a novel concept for neuroprotection. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251: 179-184.

Stray-Gundersen J, Chapman RF, Levine BD. (2001) Living high-training low" altitude training improves sea level performance in male and female elite runners. *J Appl Physiol* 91(3):1113-20.

Terrados N, Melichna J, Sylven C, Jansson E, Kaiser L. Effects of training at simulated altitude on performance and muscle metabolic capacity in competitive road cyclists. *Eur J App Physiol* 1988;57:203-9.

Training at high exercise intensity promotes qualitative adaptations of mitochondrial function in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 104:1436-1441.

Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV (1999) Leptin: fundamental aspects. *Int J Obesity* 23:22-28.

Urdampilleta A (2010) Eficacia de un programa de ejercicio físico en hypoxia intermitente en la mejora de la fuerza-resistencia aeróbica específica e inespecífica. Vicente del Haro (coord.) 2011, 1:179-84. Editado por: COE y Sanitas. ISBN: 978-84-693-8091-8.

Urdampilleta A, Gomez-Zorita S, Martínez-Sanz JM, Roche E (2011) Eficacia de un programa de ejercicio físico en hypoxia intermitente en la mejora de la fuerza-resistencia aeróbica específica e inespecífica. *Revista Española de Educación Física y Deportes* 2:7-14.

Urdampilleta A, Gonzalez-Muniesa P, Portillo MP, Martínez JA (2011) Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity. *Journal of Physiology and Biochemistry* (aceptado).

Verhoshansky, Y (2001). *Teoría y Metodología del entrenamiento deportivo*. Ed. Paidotribo.

Vogt M, Puntschart A, Geiser J, Zuleger C, Billeter R, Hoppeler H (2001) Molecular adaptations in human skeletal muscle to endurance training under simulated hypoxic conditions. *J Appl Physiol* 91:173-182.

Vogtel M, Michels A (2010) Role of intermittent hypoxia in the treatment of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 10:206-13.

Wang B, Wood IS, Trayhurn P (2007) Dysregulation of the expression and secretion of inflammation-related adipokines by hypoxia in human adipocytes. *Pflugers Arch* 455:479-492.

Werger RH (2000) Mammalian oxygen sensing, signalling and gene regulation. *J Exp Biol* 203:1253-1263.

West MB, Rocosh G, Obal D, Yelayuthan M, Xan YT, Hill BG et al (2008) Cardiac myocyte-specific expression of inducible nitric oxide synthase protects against ischemia/reperfusion injury by preventing mitochondrial permeability transition. *Circulation* 118:1970-1978.

Westerterp KR, Kayser B, Wouters L, Le Trong JL, Richalet JP (1994) Energy balance at high altitude of 6542 m. *J Appl Physiol* 77:862-866.

Wilber RL (2001). Currents trends in altitude training. *Sport Med* 31(4):249-65.

Wilber RL (2007) Application of altitude/ hypoxic training by elite athletes. *Med Sci Sports Exerc* 39:1610-1624.

Zhu LL, Zhao T, Li H, Zhao H, Wu L, Ding A et al (2005) Neurogenesis in the adult rat brain after intermittent hypoxia. *Brain Research* 1005:1-6.

Zoll J, Ponsot E, Dufour S, Doutreleau S, Ventura-Clapier R, Vogt M et al (2006) Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. Muscular adjustments of selected gene transcripts. *J Appl Physiol* 100:1258-1266.

Zong P, Setty W, Sun R, Martinez JD, Tune IV, Ehrenburg EN et al (2004) Intermittent hypoxic training protects canine myocardium from infarction. *Esp Biol Med* 229:806-812.





LIBROS RECOMENDADOS



TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CHANNELS

Shahidul Islam

Serie: Advances in Experimental Medicine and Biology Volume 704

Editorial Springer

ISBN 978-94-007-0264-6

Nominado por Isaac Jardín Polo, Departamento de Fisiología. Universidad de Extremadura.

En este libro editado por el Dr. Shahidul Islam, del Karolinska Institutet, se revisa, a lo largo de 52 capítulos escritos por un centenar largo de especialistas procedentes de los más diversos departamentos universitarios e institutos de investigación, la variedad y la complejidad de la señalización celular mediada por receptores de potencial transitorio (TRP). La familia de los TRPs engloba una gran variedad de subfamilias: TRPC, TRPM, TRPV, TRPA, TRPP, TRPML, la familia TRPN presente en invertebrados y la TRPY expresada en levaduras, que median la transducción de numerosos procesos sensoriales como la termocepción, la recepción de feromonas, la regulación del tono vascular y la nocicepción. Estos canales también median flujos catiónicos en las células, regulando procesos vitales como la agregación plaquetaria, la contracción muscular, la secreción, la regulación génica, la diferenciación celular y procesos de apoptosis y muerte celular. Esta extensa y bien documentada revisión, que la editorial *Springer* acaba de poner en el mercado de literatura científica, permite al lector especializado poner al día sus conocimientos, tanto de la biología básica de estos canales como de su importante papel en algunas patologías con incidencia alta en la población humana. Con este libro, el propio editor espera “...further intensify research in the field of the TRP channels in the context of understanding human physiology and pathogenesis of human diseases.”

Contenido:

1. Structural Biology of TRP Channels
2. Functional and Structural Studies of TRP Channels Heterologously Expressed in Budding Yeast
3. Natural Product Ligands of TRP Channels
4. Synthetic Modulators of TRP Channel Activity
5. Study of TRP Channels by Automated Patch Clamp Systems
6. TRPC2: Of Mice But Not Men
7. TRPM1: New Trends for an Old TRP
8. The Non-selective Monovalent Cationic Channels TRPM4 and TRPM5
9. TRPM7, the Mg²⁺ Inhibited Channel and Kinase
10. TRPM8 in Health and Disease: Cold Sensing and Beyond
11. TRPML1
12. TRPML2 and the Evolution of Mucolipins.
13. The TRPML3 Channel: From Gene to Function
14. TRPV5 and TRPV6 in Transcellular Ca²⁺ Transport: Regulation, Gene Duplication, and Polymorphisms in African Populations
15. The TRPV5 Promoter as a Tool for Generation of Transgenic Mouse Models
16. TRPP Channels and Polycystins
17. TRP Channels in Yeast
18. *C. elegans* TRP Channels
19. Investigations of the In Vivo Requirements of Transient Receptor Potential Ion Channels Using Frog and Zebrafish Model Systems
20. TRP Channels in Parasites
21. Receptor Signaling Integration by TRP Channelsomes
22. Gating Mechanisms of Canonical Transient Receptor Potential Channel Proteins: Role of Phosphoinositols and Diacylglycerol
23. The TRPC Ion Channels: Association with Orai1 and STIM1 Proteins and Participation in Capacitative and Non-capacitative Calcium Entry
24. Contribution of TRPC1 and Orai1 to Ca²⁺ Entry Activated by Store Depletion
25. Primary Thermosensory Events in Cells
26. Thermo-TRP Channels: Biophysics of Polymodal
27. Complex Regulation of TRPV1 and Related Thermo-TRPs: Implications for Therapeutic Intervention
28. Voltage Sensing in Thermo-TRP Channels
29. TRP Channels as Mediators of Oxidative Stress
30. Regulation of TRP Signalling by Ion Channel Translocation Between Cell Compartments
31. Emerging Roles of Canonical TRP Channels in Neuronal Function
32. TRP Channels and Neural Persistent Activity
33. Role of TRP Channels in Pain Sensation
34. TRPV1: A Therapy Target That Attracts the Pharmaceutical Interests

- 35. Expression and Function of TRP Channels in Liver Cells
- 36. Expression and Physiological Roles of TRP Channels in Smooth Muscle Cells
- 37. TRPM Channels in the Vasculature
- 38. Molecular Expression and Functional Role of Canonical Transient Receptor Potential Channels in Airway Smooth Muscle Cells
- 39. TRP Channels in Skeletal Muscle: Gene Expression, Function and Implications for Disease
- 40. TRP Channels in Vascular Endothelial Cells
- 41. TRP Channels in the Cardiopulmonary Vasculature
- 42. TRP Channels of Islets
- 43. Multiple Roles for TRPs in the Taste System: Not Your Typical TRPs
- 44. Roles of Transient Receptor Potential Proteins (TRPs) in Epidermal Keratinocytes
- 45. TRP Channels in Urinary Bladder Mechanosensation
- 46. The Role of TRP Ion Channels in Testicular Function
- 47. TRP Channels in Female Reproductive Organs and Placenta
- 48. Oncogenic TRP Channels
- 49. TRPV Channels in Tumor Growth and Progression
- 50. The Role of Transient Receptor Potential Channels in Respiratory Symptoms and Pathophysiology
- 51. TRP Channels and Psychiatric Disorders
- 52. Transient Receptor Potential Genes and Human Inherited Disease



Sistema Oxylet

Sistema modular para la medición del Metabolismo Respiratorio, Ingesta y Actividad en animales de laboratorio

Panlab | HARVARD
APPARATUS



Metabolismo
Ingesta
Actividad



¡Consulte nuestra amplia gama de equipos para fisiología experimental!



www.panlab.com

A Breakthrough in Scientific Digital Cameras



ORCA-Flash2.8

La cámara incorpora un sensor avanzado CMOS ref. FL-280, que permite alta velocidad (45 fps), bajo ruido (3 electrons r.m.s.) y alta resolución (3.63 μm pixel size) simultáneamente. Además su precio es más bajo que el de las cámaras CCD. Todo ello la convierte en la cámara ideal para fisiología, Ca, y fluorescencias débiles.

CONTÁCTENOS PARA UNA DEMOSTRACIÓN

Características:

- 2.8-megapixel scientific CMOS image sensor
- Alta velocidad
- Bajo ruido
- Alta resolución



<http://sales.hamamatsu.com/flash28>

HAMAMATSU
PHOTON IS OUR BUSINESS

Tel 93 582 44 30 • Email infospain@hamamatsu.es

ORCA-D2 Dual CCD Camera



Dual wavelength imaging óptima y sencilla

- Para doble longitud de onda o imagen multifocal en el rango de 400 a 950 nm
- Una única cámara con dos CCD de alta QE (70%)
- Bloques de filtros intercambiables de forma muy sencilla
- Alta sensibilidad, 12 bits, alta resolución de 1280 x 960 pixels y bajo ruido
- Tiempos de exposición y puntos de enfoque independientes para cada CCD
- Velocidad de 11 pares de imágenes por segundo sin binning.
- Para FRET, TIRF, Ratio, BF+Fluo combinado, Confocal, etc.



<http://sales.hamamatsu.com/orcad2/>

HAMAMATSU
PHOTON IS OUR BUSINESS

Tel 93 582 44 30 • Infospain@hamamatsu.es