

circulantes hacia el interior de la pared vascular. La migración y la diferenciación celular en las capas vasculares subendoteliales son la causa de un incremento en el grosor íntima-media arterial, que se considera un marcador altamente sensible en la progresión de la aterosclerosis. Las concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleucina 1 beta (IL-1 β) y la interleucina 6 (IL-6) se asocian con la aparición de eventos cardiovasculares. La proteína C reactiva (PCR) tiene especial relevancia, ya que se ha descrito su presencia en placas de ateroma y parece estar implicada en la formación de células espumosas y en la quimiotaxis de monocitos, así como en la captación de LDL por los macrófagos. Hay multitud de ensayos clínicos que revelan la importancia de ésta como marcador pronóstico de futuros eventos cardiovasculares.

Aun existiendo evidencias de la estrecha relación entre inflamación y disfunción endotelial, no se ha descrito si ambas reflejan el mismo grado de progresión y severidad en la enfermedad aterosclerótica.

Los resultados del presente trabajo confirman estudios previos en los que se ha descrito que factores de riesgo cardiovascular, como la dislipemia, conllevan alteraciones en la función endotelial y aumento de marcadores de inflamación⁴. Sin embargo, el presente estudio ha demostrado que la inflamación y la disfunción endotelial se modifican de manera diferente en función de la existencia o no de algún evento cardiovascular. Así, los sujetos dislipémicos con enfermedad cardiovascular concomitante tienen mayores concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva, IL-6 y sVCAM que los sujetos dislipémicos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. Esta elevación en determinados parámetros inflamatorios no se relaciona con alteraciones en la función endotelial, pero sí con un aumento del grosor íntima-media carotídeo. Es importante destacar que hay otras citocinas, además de la conocida PCR, implicadas de forma directa en la progresión del proceso aterosclerótico. Estos resultados indican, en primer lugar, que la disfunción endotelial y los marcadores de inflamación no manifiestan el mismo grado en la progresión de la aterosclerosis, así como en la severidad de la enfermedad cardiovascular. Además, la elevación de ciertos parámetros de inflamación no implica necesariamente una alteración de la función endotelial, pero sí un aumento del grosor íntima-media carotídeo. Por lo tanto, estos resultados apuntan a que, una vez que aparece una disfunción endotelial en pacientes dislipémicos, la presencia de un evento cardiovascular no la empeora, al menos en los meses posteriores a la aparición del evento.

Uno de los aspectos interesantes del estudio es que ninguno de los pacientes dislipémicos incluidos en él recibía tratamientos farmacológicos para reducir las concentraciones lipídicas; esto permite evaluar la relación entre la función endotelial, los marcadores de inflamación y los eventos cardiovasculares sin la potencial confusión causada por los bien conocidos efectos pleotrópicos del tipo de medicación.

En resumen, el presente estudio indica que en pacientes dislipémicos la elevación de ciertos parámetros de infla-

mación se relaciona con un incremento del grosor íntima-media carotídeo, así como con antecedentes de eventos cardiovasculares. Además, parecen ser parcialmente independientes del perfil lipídico y del grado de disfunción endotelial.

María Miana Ortega

Bibliografía

1. López-Farré A, Farré J, Sánchez de Miguel L, Romero J, González-Fernández F, Casado S. [Endotelial dysfunction: a global response]. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51:18-22.
2. Hansson GK, Roberston L, Söderberg Nauck C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol.* 2006;1:297-329.
3. Hansson GK. Inflammatory mechanism in atherosclerosis. *J Thromb Haemost.* 2009;7:328-31.
4. Meredith IT, Plunkett JC, Worthley SG, Hope SA, Cameron JD. Systemic inflammatory markers in acute coronary syndrome: association with cardiovascular risk factors and effect of early lipid lowering. *Coron Artery Dis.* 2005;16:415-22.

Las estatinas normalizan la disminución de la lisil oxidasa vascular inducida por factores de riesgo proaterogénicos

Statins normalize vascular lysyl oxidase down-regulation induced by proatherogenic risk factors

Rodríguez C, Alcludia JF, Martínez González J, Guadall A, Raposo B, Sánchez-Gómez S, Badimón L

Cardiovasc Res. 2009;83:595-603.

Objetivos. Las estatinas son fármacos hipolipemiantes ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades vasculares. Estudios clínicos y experimentales han demostrado que las estatinas mejoran la función endotelial por mecanismos tanto dependientes como independientes de la disminución de las concentraciones de colesterol. Este grupo ha descrito previamente que la disfunción endotelial inducida por factores de riesgo y citocinas proinflamatorias se relaciona con una reducción en los valores de lisil oxidasa (LOX), enzima clave en la integridad de la matriz extracelular y en la integridad vascular. El objetivo del estudio fue analizar si las estatinas son capaces de normalizar la disminución en la expresión de LOX inducida por factores de riesgo proaterogénicos.

Métodos y resultados. Las estatinas (atorvastatina y simvastatina), utilizadas a concentraciones farmacológicas, modularon la actividad transcripcional de LOX, contrarrestando la regulación negativa (en ARNm, proteína y actividad) inducida por el factor de necrosis tumoral alfa

(TNF α) en células endoteliales porcinas, bovinas y humanas. El geranilgeraniol, pero no el farnesol, revirtió este efecto, lo que apunta a la participación de las proteínas geranilgeraniladas. Asimismo, inhibidores de RhoA/Rho-cinasa contrarrestaron también el efecto producido por TNF α , así como la mutación dominante negativa para RhoA mimetizó el efecto de las estatinas. Las estatinas fueron capaces de contrarrestar la disminución en la expresión de LOX inducida por concentraciones aterogénicas de LDL, así como de prevenir el incremento de la permeabilidad endotelial inducido por estas lipoproteínas. Finalmente, en un modelo de hipercolesterolemia en cerdos, se observó que las estatinas eran capaces de normalizar la expresión de LOX inducida por las concentraciones plasmáticas elevadas de LDL.

Conclusiones. Estos resultados indican que las estatinas son capaces de normalizar la expresión vascular de LOX inducida por factores de riesgo proaterogénicos mediante mecanismos dependientes de la vía RhoA/Rho-cinasa. Por lo tanto, la modulación de LOX por las estatinas podría contribuir a la protección vascular y a la reducción del riesgo cardiovascular asociado a este tipo de fármacos.

COMENTARIO

La dislipemia, junto con la hipertensión y la diabetes, es un factor de riesgo en el proceso aterosclerótico, desencadenante de eventos cardiovasculares. La aterosclerosis es un proceso complejo que incluye diversas alteraciones fisiopatológicas como la disfunción endotelial, el estrés oxidativo, la inflamación, el aumento de factores de coagulación, hiperagregabilidad plaquetaria e hipofibrinólisis, y se la considera causa, en gran medida, de la morbimortalidad cardiovascular total.

Las estatinas son fármacos hipolipemiantes ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Estos fármacos inhiben la conversión de HMG-CoA a mevalonato, y éste es uno de los pasos limitantes en la biosíntesis del colesterol y otros intermediarios isoprenoides. El efecto hipolipemiante de las estatinas, principalmente, es hepático mediante un efecto dual: el incremento del aclaramiento de LDL plasmáticas y la reducción de la biosíntesis endógena de colesterol. No obstante, son bien conocidas las acciones pleotrópicas de estos fármacos independientemente de la disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol, como la mejora de la función endotelial y sus efectos antiinflamatorios. Aunque los mecanismos de estas acciones todavía no están bien definidos, la disminución de la biodisponibilidad de los intermediarios isoprenoides y la consiguiente inactivación de GTPasa parece tener relación con estos efectos.

La lisil oxidasa (LOX) es una enzima dependiente de cobre que inicia las acciones de entrecruzamiento entre el colágeno y la elastina, y es esencial para el mantenimiento de las características elásticas del tejido conectivo del sistema cardiovascular, entre otros¹.

En los últimos años, se ha atribuido a esta enzima nuevas acciones biológicas, como migración celular, adhesión,

transformación y regulación génica. Asimismo, se ha asociado un patrón de expresión/actividad diferente de esta enzima con diversos procesos patológicos, en que destaca el posible papel de LOX en la función cardiovascular².

Estudios previos de este mismo grupo han descrito que tanto las concentraciones aterogénicas de LDL³ como las de citoquinas proinflamatorias (TNF α)⁴ reducen la expresión y la actividad de LOX en células endoteliales y en la pared vascular. Estos resultados mantienen la hipótesis de que la regulación de LOX podría participar en las alteraciones de la función endotelial inducidas por factores de riesgo aterosclerótico. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de las estatinas en las alteraciones observadas.

Los resultados obtenidos muestran que, en células endoteliales, las estatinas (simvastatina y atorvastatina), en concentraciones similares a las utilizadas en la práctica clínica, contrarrestan la inhibición de la expresión (ARNm y proteína) y la actividad enzimática de LOX causada por el TNF α . Estos resultados indican que dichos fármacos interfieren en los mecanismos celulares que regulan la expresión de LOX.

El efecto de las estatinas se revirtió en presencia de geranilgeraniol y fue mimetizado por inhibidores específicos de RhoA/ROCK (toxina B/Y-27632), lo que indica un importante papel de los intermediarios isoprenoides en la expresión de LOX, y cobra especial relevancia la vía RhoA/ROCK en la regulación de la expresión de esta enzima, siendo el PKC uno de sus efectores. Previamente se describió la importancia de esta vía en la mejora de la función endotelial producida por las estatinas, ya que se encuentra implicada en el aumento de eNOS y la disminución de pre-proendotelina 1 inducida por estos fármacos en células endoteliales.

Además, las estatinas fueron capaces de prevenir la reducción en la expresión y la actividad de LOX producida por concentraciones aterogénicas de LDL y de contrarrestar parcialmente el aumento de permeabilidad endotelial causado por estas lipoproteínas.

Asimismo, en un modelo de hipercolesterolemia animal se ha demostrado que las estatinas normalizan la expresión vascular de LOX sin observarse cambios en las concentraciones plasmáticas de LDL, lo que indica un novedoso papel de LOX, asociado con la mejora de la función endotelial, producido por estos fármacos por medio de mecanismos independientes de la disminución en las concentraciones plasmáticas de colesterol.

En resumen, se ha demostrado que un aumento en la transcripción es el mecanismo principal para la normalización de la expresión de LOX causada por las estatinas. Estos fármacos son capaces de interferir con vías de señalización que modulan la expresión génica y la función vascular. Estos resultados proporcionan la primera evidencia de que el control farmacológico de LOX mediante estatinas podría contribuir a las acciones vasculares beneficiosas de estos fármacos y a la reducción del riesgo cardiovascular obtenido con este tipo de terapia.

María Miana Ortega

Bibliografía

1. Kagan HM, Li W. Lysyl oxidase: properties, specificity and biological roles inside and outside of the cell. *J Cell Biochem.* 2003;88:660-72.
2. Hornstra Ik, Birge S, Starcher B, Bailey AJ, Mecham RP, Shapiro SD. Lysyl oxidase is required for vascular and diaphragmatic development in mice. *J Biol Chem.* 2002;278:14387-93.
3. Rodriguez C, Raposo B, Martínez-González J, Casani L, Badimon L. Low density lipoproteins down-regulates lysyl oxidase in vascular endothelial cells and the arterial wall. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1409-14.
4. Rodriguez C, Alcuía JF, Martínez-González J, Raposo B, Badimon L. Lysyl oxidase (LOX) down-regulation by TNF α : a new mechanism underlying TNF α -induced endothelial dysfunction. *Atherosclerosis.* 2008;196:558-64.