

SECCIÓN MEDICINA VASCULAR. MESA REDONDA: ASPECTOS MÉDICOS DE LOS ANEURISMAS DE AORTA ABDOMINAL

Tratamiento médico de los aneurismas de aorta abdominal

G. Moñux

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Medicentro Boadilla, Boadilla del Monte, Madrid, España

Introducción

Los aneurismas de aorta abdominal (AAA) son una patología responsable de una importante morbimortalidad sobre todo entre los varones durante la sexta y séptima décadas de la vida. De esta manera, en el momento actual es una de las 15 causas más frecuente de muerte entre los varones mayores de 55 años en las sociedades occidentales¹. Sin embargo, y a pesar de su evidente importancia, poco se conoce todavía acerca de su etiopatogenia. Esto es debido a que al existir un tratamiento altamente eficaz y curativo para esta enfermedad, se han dedicado pocos esfuerzos de investigación para comprender mejor porqué se produce esta enfermedad, hasta la última década en la que parece que existe un mayor interés por el estudio de este tema.

Aunque el tratamiento quirúrgico, bien sea convencional o mediante cirugía endovascular, es muy efectivo a la hora de evitar la rotura de los AAA, no existen en la actualidad alternativas no invasivas para el manejo de esta enfermedad.

Estas posibilidades terapéuticas son particularmente escasas para el grupo probablemente más numeroso de pacientes con esta patología, aquellos en los que el aneurisma es de pequeño tamaño y, por tanto, deben esperar de forma expectante a que éste llegue a alcanzar el tamaño en el que el tratamiento quirúrgico se encuentre indicado. Estos pacientes viven habitualmente con una gran ansiedad su enfermedad, esperando a que les “llegue la hora de la cirugía”.

En los últimos años, con los avances que se han realizado en la biología vascular, y a pesar de que poco a poco se van conociendo los mecanismos por los que se forman los AAA a un nivel no sólo celular sino incluso molecular, todavía no se conoce a ciencia cierta porqué se producen los aneurismas de aorta.

Fisiopatología de los aneurismas de aorta abdominal

Para comprender cómo actúan los fármacos que actualmente están en estudio y, lo que es más importante, para buscar otros nuevos que actúen a diferentes niveles es importante conocer la fisiopatología de los AAA o, al menos, lo que conocemos de ella. Esto queda representado en la figura 1 y se puede resumir si consideramos 3 pasos en la formación de los aneurismas. El primero consiste en un estímulo que produce una reacción inflamatoria en la pared del aneurisma. En el momento actual, todavía se desconoce cuál es la causa de esta reacción inflamatoria. El segundo paso sería la

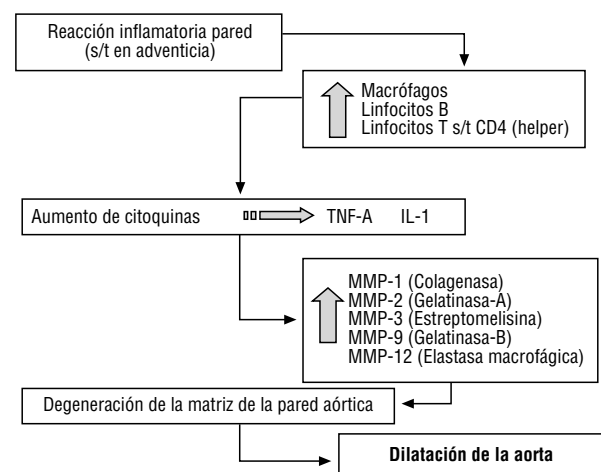


Figura 1 Esquema de la posible etiopatogenia de los aneurismas de aorta abdominal.

liberación de mediadores por las células de este infiltrado inflamatorio. El tercero sería la liberación de metaloproteasas y sus inhibidores de manera desequilibrada de forma secundaria al estímulo de los mediadores previamente liberados. Esta liberación exagerada de metaloproteasas (MMP), sobre todo la MMP-9, que no es compensada por una liberación también aumentada, aunque en menor medida de sus inhibidores², es lo que produce la destrucción de colágeno y elastina que da lugar a la formación del aneurisma. En cualquiera de estos 3 niveles teóricos podría actuar un fármaco para tratar los AAA. Junto a estos hallazgos bien conocidos están apareciendo nuevos datos que ayudan a profundizar en la patogénesis de los AAA. Por una parte se sabe que en los aneurismas se produce un cambio en el metabolismo que se hace fundamentalmente anaerobio. Esto puede ser debido a un cambio esencial en el modo de gestionar la energía del tejido aórtico o, lo que es más probable, a los cambios metabólicos que se producen en un tejido crónicamente inflamado³.

Por otra parte, estudios recientes también relacionan la formación de los AAA con el estrés oxidativo mediado por un aumento de radicales libres de oxígeno y nitrógeno, que pueden dar lugar a un incremento en la producción de metaloproteasas a través de la activación del factor nuclear KappaB (un factor de transcripción nuclear involucrado en la expresión de distintos genes durante la inflamación)⁴⁻⁶.

Desde el punto de vista fisiopatológico, los AAA son una entidad compleja en cuanto a su formación, y los posibles fármacos tienen acción a varios niveles en este esquema etiopatogénico (fig. 2).

Fármacos actualmente en estudio

Doxiciclina

Las tetraciclinas fueron descubiertas en 1948 como productos de la fermentación de una bacteria, *Streptomyces aureofaciens*. Actualmente existen 3 grupos de tetraciclinas: los productos naturales, los compuestos semisintéticos y las tetraciclinas modificadas químicamente⁷. Hoy en día se sabe que las tetraciclinas poseen otros efectos además del antibiótico. Estas propiedades incluyen⁸:

- Inhibición de la inflamación: inhibe la migración de neutrófilos y quimiotaxis, inhibe la trans migración de linfocitos T, inhibe su activación, etc.⁹⁻¹¹.
- Proteólisis: las tetraciclinas y sus análogos inhiben las MMP¹¹⁻¹³.
- Angiogénesis: doxiciclina inhibe la síntesis de MMP por células endoteliales. Esta inhibición, observada en la disminución de los valores de proteína y mRNA, puede afectar a la migración de las células endoteliales durante la angiogénesis¹⁴.
- Apoptosis: experimentos recientes indican que las tetraciclinas tienen propiedades antiapoptóticas^{15,16}.

Por tanto, las tetraciclinas pueden actuar en 3 niveles diferentes: a) disminuyendo las MMP; b) disminuyendo la reacción inflamatoria, y c) debido a este efecto antiapoptótico podrían evitar, en parte, la degeneración de la matriz de la pared aórtica.

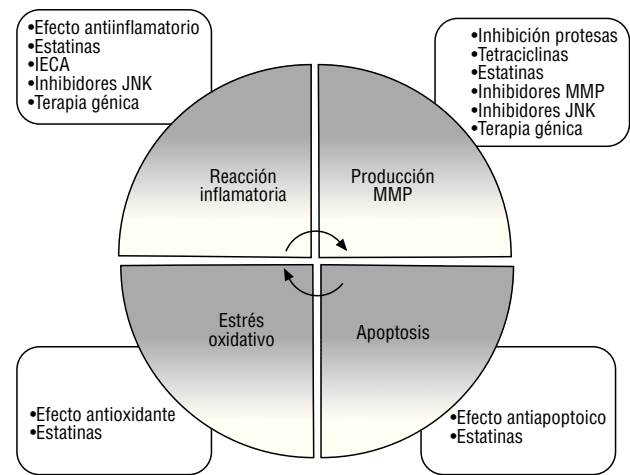


Figura 2 Niveles en los que actúan los diferentes fármacos empleados para el tratamiento médico de los aneurismas de aorta abdominal.

Los estudios realizados en AAA han sido realizados principalmente con doxiciclina. Así se ha demostrado que disminuye la expresión de MMP-2 y MMP-9 en modelos animales de AAA¹⁷.

En el estudio de Liu et al¹⁸, en el que se exponían cultivos de células de la pared de AAA a doxiciclina, se demostró cómo ésta inhibía la expresión de MMP-2 activa y latente, así como disminuía la producción de MMP-9 en el tejido aórtico a unas concentraciones similares a las que se consiguen con la terapéutica normal con este fármaco. En un ensayo clínico en fase II con éste se demostró la buena tolerancia a medio plazo y una disminución de los valores de MMP-9 sérica; sin embargo, no se encontró una disminución significativa en el tamaño de los aneurismas sometidos a esta terapéutica¹⁹. Otro estudio, en cambio, sí mostró cómo el tratamiento durante 6-12 meses frenaba la tasa de crecimiento de estos aneurismas²⁰.

Bartola et al, sugirieron como una posible opción de tratamiento en el futuro la administración localizada de doxiciclina en el tejido aórtico²¹. En este trabajo, la administración de doxiciclina en perfusión periaórtica disminuyó el crecimiento del aneurisma tanto o más que la doxiciclina sistémica, a dosis menores y, por tanto, con menor riesgo de efectos adversos. Los autores la proponen como nueva estrategia de tratamiento a considerar en el futuro en forma de *stents* liberadores del fármaco. Más tarde, en el año 2009, aparecieron trabajos en los que se mostró que, además de este efecto, también producía una disminución de las células inflamatorias presentes en la pared del aneurisma y que probablemente esto haría que mejorase el desbalance proteolítico²².

Estatinas

Otro grupo de fármacos en estudio son las estatinas, dados sus efectos no sólo sobre la reducción del colesterol sino también como moduladoras de la expresión de moléculas en la pared arterial que puedan influir en los mecanismos inflamatorios, siendo éstos parte de los denominados efectos pleiotrópicos de las estatinas.

Bellosta et al²³ demostraron que la fluvastatina era capaz de inhibir la producción de MMP-9 en un 30% en los cultivos celulares de arteria humana. Kalela et al²⁴ demostraron que el tratamiento con pravastatina en individuos jóvenes disminuía los valores de MMP-9 sérica.

Otra de las estatinas estudiadas, aunque ahora retirada del mercado, ha sido la cerivastatina. In vitro se demostró la supresión de la producción de varias moléculas inflamatorias, incluidas las metaloproteasas²⁵. Esta molécula se ha demostrado capaz de reducir los valores de MMP-9 en la pared de los AAA mediante la supresión de la activación de los neutrófilos y macrófagos en la pared de éstos²⁶. Recientemente se han publicado 2 estudios con modelos animales: en el año 2005, Steinmetz y colaboradores mostraron cómo el tratamiento con sinvastatina disminuía el crecimiento de aneurismas experimentales en ratones normo e hipercolesterolémicos, sin afectarse los valores de colesterol sérico²⁷. Además, se observó que la elastina de la pared aórtica se mantenía preservada en los ratones tratados con sinvastatina, así como las células musculares lisas, a pesar de la presencia de células inflamatorias. Se produjo una disminución relativa de MMP-9 y un aumento de TIMP-1.

En 2006, en un modelo de AAA experimental en ratas, también se observó que el tratamiento con sinvastatina disminuía el desarrollo de AAA y reducía los valores de MMP-9 y factor nuclear- κ B²⁸. En este estudio se detectó una disminución de la expresión de varios genes relacionados con inflamación, remodelación de la matriz extracelular y estrés oxidativo. Además, la disminución era independiente de los valores de colesterol ya que era similar en ratas hiper y normocolesterolémicas.

Shiraya et al mostraron también como la atorvastatina era capaz de disminuir el crecimiento de los AAA en un modelo animal a través de la inhibición de la migración de macrófagos. En este estudio, no se observó una disminución de las MMP excepto de la MMP-12 (macrofágica). Esto junto a la inhibición que se observó de la expresión de la ICAM y la MCP-1 llevó a esta conclusión²⁹.

Sukhija et al y Schouten et al publicaron 2 trabajos en los que se valoraba el efecto del tratamiento con estatinas en pacientes en seguimiento por AAA. En ambos, el tratamiento con estatinas se asocia de forma significativa con una disminución en la velocidad de expansión del aneurisma^{30,31}.

Todas las estatinas valoradas previamente son de tipo lipofílicas. Se han realizado estudios con la finalidad de valorar el mecanismo de acción de estos fármacos a la hora de reducir la actividad de las MMP, sin encontrar de momento una causa evidente para esta disminución. Así, Hurks et al³² compararon el patrón de moléculas inflamatorias y mediadores inflamatorios en la pared de los aneurismas de aorta de pacientes tratados con sinvastatina y atorvastatina sin encontrar diferencias frente a los pacientes que no tomaban estos fármacos. Sin embargo, en este estudio no se valoraron los valores de MMP-12, por lo que no entra en contradicción con la teoría de la inhibición de la migración de macrófagos.

Otra estatina, en este caso hidrofílica, la pravastatina, ha demostrado que también puede tener efectos sobre la evolución de los aneurismas de aorta. En un estudio, la pravastatina indujo un aumento de la producción del inhibidor tisular de las MMP de tipo 1 en cultivos celulares de pared aneurismática sometidos a este fármaco, sin modificar los

valores de MMP. Con ello se intentaría restablecer el equilibrio entre MMP y sus inhibidores en la pared aórtica inhibiéndose, por tanto, la destrucción de las proteínas de matriz que se producen en los AAA³³. Además, en este estudio se pudo observar como también se producía una inhibición del estado apoptótico establecido en los aneurismas, medido en términos de cociente Bax-Bcl2. Este mecanismo antiapoptótico se ha descrito de forma similar con la atorvastatina³⁴.

A modo de resumen, el mecanismo por el cual las estatinas pueden ser útiles a la hora de controlar el crecimiento de los AAA, no está todavía bien definido. Parece claro, que este efecto es un efecto pleiotrópico independiente de la reducción de los valores de colesterol y que tiene que ver más con la disminución del status inflamatorio en la pared del aneurisma, la posible reducción en la expresión de las MMP y el efecto antiapoptótico, antioxidante y potenciador de TIMP de algunas estatinas.

Inhibidores sintéticos de las metaloproteasas

Dado que las MMP juegan un papel primordial en el desarrollo de los aneurismas, es lógico pensar que el uso de inhibidores sintéticos de las MMP puede disminuir el crecimiento de los AAA. BB-94 o batimastat es un inhibidor de amplio espectro de las MMP que ha sido eficaz en el control de la respuesta inflamatoria y MMP vista en ratas^{35,36}.

En un estudio realizado en 1999 en AAA experimentales en ratas, BB-94 disminuyó la expansión del aneurisma. Además se observó un efecto no sólo como inhibidor directo de las MMP sino también disminuyendo la respuesta inflamatoria vista en los aneurismas, algo que no había sido documentado en los modelos animales tratados con doxiciclina. Este segundo modo de acción podría estar relacionado con las alteraciones que tienen lugar en los mecanismos de *feedback* de la degradación de la MEC³⁷.

El empleo a largo plazo del batimastat se ve limitado por su falta de biodisponibilidad. El marimastat, de segunda generación, sí es activo por vía oral, pero posee un 30% de efectos secundarios a nivel osteomusculr. Se ha estudiado en modelos experimentales humanos de hiperplasia intimal y aneurismas³⁸. Estos fármacos, si bien prometedores desde el punto de vista conceptual, no han conseguido evolucionar para ser una opción terapéutica y han quedado relegados por otras opciones.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Los inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) son fármacos frecuentemente empleados para el control de la presión arterial. Algunos estudios han mostrado que pueden tener un cierto efecto sobre la evolución natural de los AAA. Su posible mecanismo de acción no está claro, y de forma curiosa se ha visto como diferentes fármacos de este grupo actúan de forma diferente para controlar los aneurismas en modelos animales. Sí se ha visto como la administración angiotensina-II a animales de experimentación provoca una disminución de la cantidad de elastina de la aorta e induce la producción de aneurismas³⁹. Además, la

administración de IECA a pacientes con un aneurisma establecido produce un aumento de la producción sistémica del colágeno y disminuye el engrosamiento de la pared arterial⁴⁰. Liao et al⁴¹ demostraron como diferentes IECA podían producir una disminución en la degradación de la elastina en el AAA, sin inducir cambios en el estado inflamatorio de la pared pero, sin embargo, estos cambios no se producían con un ARA-II como el losartán.

Por otra parte, Alsac et al han mostrado como un IECA, el perindopril, es capaz de disminuir en modelos experimentales el crecimiento de los AAA no sólo por las alteraciones en la elastina antes descritas, sino también mediante una inhibición de la síntesis de MMP⁴².

En un estudio realizado por Hackman et al⁴³ se observó como la ingesta de IECA producía una disminución en la tasa de ruptura de los aneurismas de aorta. Este efecto se comprobó que era independiente de la disminución de la presión arterial.

Sin embargo, en el caso de los IECA, también hay estudios que muestran cómo pueden aumentar su tasa de crecimiento. Así Sweeting et al, en un estudio en 1.700 pacientes procedentes de Reino Unido, Small Aneurysms Trial, mostró como la tasa de crecimiento de éstos fue superior en los pacientes que se encontraban en tratamiento con IECA⁴⁴. Estos hallazgos hacen que sea recomendable realizar estudios prospectivos aleatorizados que aclaren los beneficios de esta terapéutica y de pie a estandarizar vías clínicas.

Otras opciones farmacológicas en estudio

Junto a estos fármacos descritos previamente se están iniciando nuevas vías de investigación que abren nuevas dianas terapéuticas. Entre estas moléculas se encuentran los inhibidores de la c-jun n-terminal kinasa, los agentes anti-inflamatorios, los inhibidores de la degranulación de los mastocitos y la terapia génica.

Inhibidores de la c-jun n-terminal kinasa

Recientemente se están realizando estudios, no centrados en la inhibición de las MMP sino en inhibir una de las proteínas que actúa como molécula de señal para la producción de MMP. Se trata de la c-jun n-terminal kinasa, que es una molécula intracelular que regula esta señal. Yoshimura et al demostraron que el bloqueo farmacológico sistémico de esta molécula podría bloquear la progresión del AAA e incluso promover su regresión en modelos animales⁴⁵.

Inhibidores de la degranulación de los mastocitos

Parece que los mastocitos pueden jugar un lugar importante en la fisiopatología de los AAA. Así, el cromoglicato disódico, un inhibidor de la degranulación de los mastocitos, produce una reducción en la expansión aórtica de un 40% en un modelo animal de AAA, en relación con una reducción del reclutamiento de mastocitos y macrófagos en la pared aórtica⁴⁶. Por otra parte, un estabilizador de los mastocitos, el tranilast que es un fármaco empleado en procesos alérgicos como el asma bronquial, indujo una disminución en el desarrollo de AAA inducidos por $ClCa^{2+}$ en ratas⁴⁷. No obstante, el papel de esta diana terapéutica está en una

fase inicial de desarrollo que necesita de nuevas investigaciones.

Terapia génica

La expresión génica se puede regular a 2 niveles. El más importante se localiza a nivel de la transcripción del ADN, aunque también puede haber un cierto grado de regulación postranscripcional. La transcripción de los genes se regula por medio de proteínas reguladoras conocidas como factores de transcripción. Una de las estrategias que se están desarrollando para la inhibición de la expresión genética son las técnicas de competición transcripcional. Se basan en crear una secuencia de nucleótidos sintética que se una de forma competitiva al sitio de unión del factor transcripcional, impidiendo así la expresión del gen correspondiente^{48,49}.

El grupo de Morishita et al⁵⁰ ha desarrollado una línea de investigación muy prometedora basada en esta estrategia. Dado que en el desarrollo de los AAA tienen un papel preponderante tanto los procesos inflamatorios como la degradación de las proteínas de la matriz estructural, han desarrollado de forma experimental secuencias de nucleótidos que bloqueen de forma selectiva el sitio de unión de NF κ B, que es un conocido factor transcripcional de genes asociados a procesos inflamatorios. Este factor, además de regular de forma directa la expresión de metaloproteasas, regula la expresión de numerosas citocinas. Mediante la adición de los nucleótidos creados de forma artificial, en cultivos in vitro de AAA se han inhibido la producción de MMP⁵¹ y el desarrollo de AAA en modelos animales de AAA inducidos por elastasa^{52,53}.

Futuro del tratamiento médico de los aneurismas de aorta abdominal

Hasta el momento, las estrategias farmacológicas que se han empleado se centran en el bloqueo de la producción de MMP, o en la disminución del estado inflamatorio o el estrés oxidativo. Se han empleado fármacos diversos como las estatinas, antibióticos, IECA, sin que a día de hoy ninguno de ellos haya demostrado, con estudios suficientemente potentes, su utilidad real.

La investigación, dentro del estudio de los AAA, debe centrarse en llegar a conocer cuál es la causa primera que produce el infiltrado inflamatorio que da lugar a la cascada de acontecimientos ya conocida que acaba con la formación del aneurisma de aorta. Si se encuentra esta causa primera, estaremos en condiciones no sólo de tratar los aneurismas inhibiendo su crecimiento sino incluso induciendo su regresión.

En este sentido, los estudios sobre expresión proteica de los aneurismas pueden ayudarnos a determinar nuevas moléculas proteicas que puedan actuar como mediadores o inductores del infiltrado inflamatorio, y las nuevas estrategias de terapia génica nos abren nuevos caminos de investigación que deben ser potenciados.

Éste es un tema apasionante, en el que merece la pena que se haga un esfuerzo por parte de todos los que se dedican a la investigación y todos los que puedan aportar ideas para hacer que los AAA dejen de ser una de las más implantes causas de muerte entre los varones mayores de 55 años en los países civilizados.

Bibliografía

- Deaths: Preliminary Data for 2005. Natl Vital Stat Rep 2007. Available online.
- Brophy CM, Marks WH, Reilly JM, Wilson MD. Decreased tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) in abdominal aortic aneurysm tissue: a preliminary report. *J Surg Res.* 1991;50:653-7.
- Modrego J, López-farré AJ, Martínez López I, Muela M, Macaya C, Serrano FJ, et al. Expression of cytoskeleton and energetic metabolism-related proteins at human abdominal aortic aneurysms sites. *J Vasc Surg.* 2012;55:1124-33.
- Miller FJ, Sharp WJ, Fang X, Oberley LW, Oberley TD, Weintraub NL. Oxidative stress in human abdominal aortic aneurysms: a potential mediator of aneurysmal remodeling. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:560-5.
- Mc Cormick ML, Gavrila D, Weintraub NL. Role of oxidative stress in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:461-9.
- Zhang J, Schmidt J, Ryschich E, Mueller-Schilling M, Schumaker H, Allemberg JR. Inducible nitric oxide synthase is present in human aortic aneurysms and promotes vascular injury. *J Vasc Surg.* 2003;38:360-7.
- Nelson ML. Chemical and biological dynamics of tetracyclines. *Adv Dent Res.* 1998;12:5-11.
- Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:258-65.
- Martin RR, Warr GA, Couch RB, Yeager H, Knight V. Effects of tetracyclines on leukotaxis. *J Infect Dis.* 1974;129:110-6.
- Brundula V, Rewcastle NB, Metz LM, Bernard CC, Yong VW. Targeting leukocyte MMPs and transmigration: minocycline as a potential therapy for multiple sclerosis. *Brain.* 2002;125:1297-308.
- Kloppenborg M, Breedveld FC, Terwiel J, Mallee C, Dijkman BAC. Minocycline in active rheumatoid arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *Arthritis Reum.* 1994;37:629-36.
- Golub LM, Lee HM, Leher G, Nemiroff A, Mc Namara TF, Kaplan R. Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes: preliminary observations and a proposed new mechanism of action. *J Periodont Res.* 1983;18:516-26.
- Golub LM, Ramamurthy NS, McNamara TF, Grenwald RA, Rifkin BR. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown: new therapeutic implications for an old family of drugs. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1991;2:297-321.
- Hanemaaijer J, Visser H, Koolwijk P, Sorsa T, Salo T, Golub LM. Inhibition of MMP synthesis by doxycycline and chemically modified tetracyclines (CMTs) in human endothelial cells. *Adv Dent Res.* 1998;12:114-8.
- Yrjanheikki J, Keinänen R, Pellikka M, Hokfelt T, Koistinaho J. Tetracyclines inhibit microglial activation and are neuroprotective in global brain ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:12769-74.
- Yrjanheikki J, Tikka T, Keinänen R, Goldstein G, Chan PH, Koistinaho J. A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:13496-500.
- Pyo R, Lee JK, Shipley JM, Curci JA, Mao D, Ziporin SJ. Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase (gelatinase B) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest.* 2000;105:1641-9.
- Liu J, Xiong W, Baca-Ragen L, Nagase H, Baxter BT. Mechanism of inhibition of matrix metalloproteinase-2 expression by doxycycline in human aortic smooth muscle cells. *J Vasc Surg.* 2003;38:1376-83.
- Baxter BT, Pearce WH, Waltke EA, Littoy FN, Hallet JW, Ken KC. Prolonged administration of doxycycline in patients with small asymptomatic abdominal aortic aneurysms: report of a prospective (phase II) multicenter study. *J Vasc Surg.* 2002;36:1-12.
- Mosorin M, Juvonen J, Biancari F, Satta J, Surcel HM, Leinonen M. Use of doxycycline to decrease the growth rate of abdominal aortic aneurysms: a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *J Vasc Surg.* 2001;34:606-10.
- Bartola MA, Parodi FE, Chu J, Pagano MB, Mao D, Baxter BT. Localized administration of doxycycline suppresses aortic dilatation in a experimental mouse model of abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc surg.* 2006;20:228-36.
- Lindemann JH, Abdul-Hussien H, Van Bockel JH, Wolterbeck R, Kleemann R. Clinical trial of doxycycline for matrix metalloproteinase-9 inhibition in patients with an abdominal aortic aneurysm: doxycycline selectively depletes aortic wall neutrophils and cytotoxic T cells. *Circulation.* 2009;119:2209-16.
- Bellosta S, Via D, Canavesi M, Pfister P, Fumagalli R, Paoletti R, et al. HMGCoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1671-8.
- Kalela A, Laaksonen R, Lehtimäki T, Koivu TA, Hoyhtya M, Janatuinen T. Effect of pravastatin in mildly hypercholesterolemic young men on serum matrix metalloproteinases. *Am J Cardiol.* 2001;88:173-5.
- Aikawa M, Rabkin A, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation.* 2001;103:276-83.
- Nagashima H, Aoki Y, Sakuta A, Aomi S, Ishizuka N. A 3HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses production of matrix metalloproteinase-9 in human abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg.* 2002;36:158-63.
- Steinmetz EF, Buckley C, Shames ML, Ennis TL, Vanvickel-Chavez SJ, Mao D. Treatment with simvastatin suppresses the development of experimental abdominal aortic aneurysms in normal and hypercholesterolemic mice. *Ann Surg.* 2005;241:92-101.
- Kalyanasundaram A, Elmore JR, Mazaner JR, Golden A, Franklin DP, Galt SW. Simvastatin suppresses experimental aortic aneurysm expansion. *J Vasc Surg.* 2006;43:117-24.
- Shiraya S, Miyake T, Aoki M, Yoshikazu F, Ohgi S, Nishimura M, et al. Inhibition of development of experimental aortic abdominal aneurysm in rat model by atorvastatin through inhibition of macrophage migration. *Atherosclerosis.* 2009;202:34-40.
- Sukhija R, Aronow WS, Sandhu R, Kakar P, Babu S. Mortality and size of abdominal aortic aneurysms at long term follow up of patients not treated surgically and treated with and without statins. *Am J Cardiol.* 2006;97:279-80.
- Schouten O, Van Laanen JHH, Boersma E, Vidakovic R, Feringa HHH, Dulkengrun M. Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;32:21-6.
- Hurks R, Hoefer IE, Vink A, Pasterkamp G, Schoneveld A, Kerver M, et al. Different effects of commonly prescribed statins on abdominal aortic aneurysm wall biology. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39:569-76.
- Mateos-Cáceres PJ, López-Farré AJ, Morata PC, Ramos-Mozo P, Macaya C, Serrano FJ, et al. Pravastatin increases the expression of the tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and the oncogene Bax in human aortic abdominal aneurysms. *Can J Physiol Pharmacol.* 2008;86:431-7.
- Schweitzer M, Mitmaker B, Obrand D, Sheiner N, Abraham C, Dostanic S, et al. Atorvastatin mediates increases in intraluminal BAX and BAK expression in human end-stage abdominal aortic aneurysm. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009;87:915-22.
- Rasmussen HS, McCann PP. Matrix metalloproteinases inhibition as a novel anticancer strategy: a review with special focus on batimastat and marimastat. *Pharmacol Ther.* 1997;75:69-75.

36. Taraboletti G, Garofalo A, Belotti D. Inhibition of angiogenesis and murine hemangioma growth by batimastat a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:293-8.
37. Bigatel DA, Elmore JR, Carey DJ, Cizmeci G, Franklin DP, Youkey JR. The matrix metalloproteinases BB-94 limits expansion of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1999;29:130-9.
38. Porter KE, Loftus MJ, Peterson M, Bell PR, London NJ, Thomson MM. Marimastat inhibits neointimal thickening in a model of human vein graft stenosis. *Br J Surg.* 1998;85:1373-7.
39. Tham DM, Martin-McNulty B, Wang YX, Da Cunha V, Wilson DW, Athanassios CN, et al. Angiotensin II injures the arterial wall causing increased aortic stiffening in apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;283:R1442-9.
40. Claridge MW, Hobbs SD, Quick CR, Day NE, Bradbury AW, Wilkins AB. ACE inhibitors increase type III collagen synthesis: a potential explanation for reduction in acute vascular events by ACE inhibitors. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;28:67-70.
41. Liao S, Miralles M, Kelley BJ, Curci JA, Borhani M, Thompson RW. Suppression of experimental abdominal aortic aneurysms in the rat by treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Vasc Surg.* 2001;33:1057-64.
42. Alsac JM, Journe C, Louedec L, Dai J, Julia P, Fabiani JN, et al. Downregulation of remodelling enzymatic activity induced by an angiotensin-converting enzyme inhibitor (perindopril) reduces the degeneration of experimental abdominal aortic aneurysms in a rat model. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011; doi:10.1016/j.ejvs.2010.12.007.
43. Hackam DG, Thiruchelvam D, Redelmeier DA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and aortic rupture: a population-based case-control study. *Lancet.* 2006;368:659-65.
44. Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, Greenhalgh RM, Powell JT. Use of angiotensin converting enzyme inhibitors is associated with increased growth rate of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2010;52:1-4.
45. Yoshimura K, Aoki H, Ikeda Y, Fujii K, Akiyama N, Furutani A, et al. Regression of abdominal aortic aneurysm by inhibition of c-Jun N-terminal kinase. *Nat Med.* 2005;11:1330-8.
46. Sun J, Sukhova GK, Yang M, Wolters PJ, McFarlane LA, Libby P, et al. Mast cells modulate the pathogenesis of elastase-induced abdominal aortic aneurysms in mice. *J Clin Invest.* 2007;117:3359-68.
47. Tsuruda T, Jato J, Hatakeyama K, Kojima K, Yano M, Yano Y, et al. Adventitial mast cells contribute to pathogenesis in the progression of abdominal aortic aneurysms. *Cir Res.* 2008;102:1368-77.
48. Latchman DS. Transcription factor mutations and disease. *New Eng J Med.* 1996;334:28-33.
49. Morishita R, Higashiyama J, Tomita N, Ogihara T. Application of transcription factor decoy strategy as a means of gene therapy and study of gene expression in cardiovascular disease. *Cir Res.* 1998;82:1023-8.
50. Miyake T, Morishita R. Pharmacological treatment of abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Res.* 2009;83:436-43.
51. Miyake T, Aoki M, Masaki H, Kawasaki T, Oishi M, Kataoka K, et al. Regression of abdominal aortic aneurysm by simultaneous inhibition of nuclear factor kappaB and ets in a rabbit model. *Circ Res.* 2007;101:1175-84.
52. Nakashima H, Aoki M, Miyake T, Kawasaki T, Iwai M, Jo N, et al. Inhibition of experimental abdominal aortic aneurysms in the rat by using of decoy oligodeoxynucleotides suppressing activity of NFkB and transcription factors. *Circulation.* 2004;109:132-8.
53. Miyake T, Aoki M, Nakashima H, Kawasaki T, Oishi M, Kataoka K, et al. Prevention of abdominal aortic aneurysms by simultaneous inhibition of NFkB and ets using chimeric decoy oligonucleotides in a rabbit model. *Gene Ther.* 2006;13:695-704.