

Primera reunión de jóvenes investigadores en riesgo vascular

Cerler, Huesca, 22-23 de febrero de 2002

Organizado por la Societat Catalana d'Hipertensió Arterial

ENDOTELIO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Disfunción endotelial en la hipertensión arterial esencial y su relación con el fenómeno de la sensibilidad a la sal

M. Larrousse, E. Bragulat, M. T. Antonio, W. Jiménez, A. Coca y A. de la Sierra
Unidad de Hipertensión Arterial.
Institut d'Investigacions Biomèdiques
August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic.
Universitat de Barcelona.

Fundamento. El NaCl constituye un factor importante en el desarrollo de hipertensión arterial (HTA), aunque la respuesta presora a la sobrecarga de sal varía de manera notable entre los individuos. Esta heterogeneidad, también conocida como fenómeno de sensibilidad a la sal, se ha relacionado con alteraciones del sistema renina angiotensina, sistema nervioso simpático, transporte transmembranario de sodio y, de forma más reciente, de la función reguladora de la célula endotelial. La célula endotelial desempeña un papel fundamental en el mantenimiento del tono vascular, así como en la homeostasis hidrosalina y hemodinámica que se produce tras la ingesta de sal. En ratas normotensas el elevado consumo de sal da lugar a un aumento en la excreción urinaria de nitritos y nitratos, sin que se aprecien cambios significativos en la presión arterial (PA). En cambio, en la HTA experimental inducida por la sal las ratas Dahl/Rapp sensibles a la sal, en comparación con sus homólogas resistentes, muestran un descenso en la concentración plasmática de nitritos-nitratos (NO_x) que se acompaña de un incremento significativo de la PA. Esta anómala respuesta de las ratas sensibles a la sal en condiciones de sobrecarga salina puede prevenirse con la administración previa de L-arginina, precursor del óxido nítrico (NO). Este hecho sugiere la existencia de una relación entre la vía de la L-arginina-NO, el elevado consumo de sal y la PA. Por su parte, la HTA esencial se asocia a un déficit en la vasodilatación mediada por el endotelio, así como una produc-

ción deficiente de metabolitos derivados del NO. Por el contrario, el efecto de la ingesta de sal sobre la función endotelial en los pacientes hipertensos con sensibilidad al efecto presor de la sal son poco conocidas.

Objetivo. Evaluar las alteraciones en la función de la célula endotelial inducidas por el consumo de sal en hipertensos esenciales caracterizados en función de la presencia de sensibilidad o resistencia a la sal.

Métodos. Se han incluido 60 pacientes hipertensos esenciales de ambos sexos, con una media de 42 años, sometidos a ingesta de baja (50 mmol/día) y elevada (250 mmol/día) de sal, evaluando los cambios en los productos derivados del endotelio. La evaluación de la función endotelial se ha realizado mediante pletismografía de oclusión venosa frente a infusiones intraarteriales de acetilcolina, nitroprusiato sódico y el inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, L-NMMA.

Resultados. En el conjunto de los pacientes estudiados una elevada ingesta de sal induce un descenso significativo en la concentración plasmática de nitratos ($p < 0,001$) y de endotelina ($p = 0,005$). Los pacientes sensibles a la sal muestran un descenso estadísticamente significativo de la excreción urinaria de nitratos ($p = 0,045$) inducido por la ingesta de sal. Finalmente, el estudio mediante pletismografía muestra que los pacientes sensibles a la sal presentan una menor vasodilatación dependiente del endotelio inducida por acetilcolina ($p = 0,008$) en comparación con los resistentes a la sal. Además, la infusión de L-NMMA induce un menor descenso en la respuesta vasodilatadora a acetilcolina en los pacientes sensibles a la sal ($p = 0,013$).

Conclusiones. La ingesta de una dieta rica en sal ejerce, en los pacientes hipertensos un efecto inhibitorio sobre la secreción de la célula endotelial. Además, los pacientes sensibles a la sal presentan mayores alteraciones en la función de la célula endotelial. Estos resultados apoyan la existencia de una relación entre la disfunción endotelial y el desarrollo de la hipertensión sensible a la sal.

Efectos vasculares directos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa: preservación de la función endotelial

J. Martínez-González, B. Raposo, C. Rodríguez y L. Badimon
Centro de Investigación Cardiovascular, IIBB/CSIC-HSCSP, Barcelona.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) reducen la mortalidad asociada a eventos coronarios tanto en prevención primaria como secundaria. Aunque su acción farmacológica fundamental es la reducción de los niveles de colesterol plasmático (lipoproteínas de baja densidad, LDL), se ha observado que la función endotelial de los pacientes mejora incluso antes de que se produzca un efecto hipolipidemiante significativo. En la biología de la pared vascular desempeña un papel clave el óxido nítrico (NO) producido por la enzima NO sintasa endotelial (eNOS o NOSIII). El NO ejerce per se prácticamente todas las funciones vasoprotectoras que se le atribuyen al endotelio. Nuestro grupo ha demostrado que concentraciones aterogénicas de LDL reducen significativamente los niveles de eNOS en células endoteliales humanas en cultivo a través de un efecto a nivel transcripcional. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que estabilizan el ARN mensajero de eNOS en células en las que los niveles de esta enzima están deplecionados, revierten dicha inhibición producida por las LDL. Por otra parte, el incremento de la dilatación mediada por flujo (FMD) en respuesta a acetilcolina en las arterias de pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (hFH) nos ha permitido constatar de forma indirecta el temprano incremento de la producción de NO producido por las estatinas. Dicha mejora de la función endotelial se asoció con una reducción significativa de los niveles circulantes de E-selectina (molécula de adhesión específica del endotelio), que no se correlacionó con la reducción de los niveles de lípidos plasmáticos. Por otra parte, en el modelo porcino hemos determinado que dos estatinas que no producen efectos hipolipidemiante equivalentes son igualmente capaces de reducir el estado proinflamatorio inducido por una dieta aterogénica, lo que se traduce en la reducción de los niveles de la proteína-1 quimiotáctica para monocitos (MCP-1) en la pared de las arterias de dichos animales. Los mecanismos responsables de los efectos vasculares de las estatinas están siendo investigados; en ellos parecen desempeñar un papel clave proteínas que incorporan postraduccionalmente grupos isoprenoides (farnesil y geranilgeranil-pirofosfato). Dichas proteínas están implicadas en los mecanismos que regu-

lan la proliferación celular, la reactividad plaquetar y la trombosis o la formación de células espumosas, procesos todos ellos inhibidos por las estatinas. Por tanto, la eficacia clínica de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede deberse al menos en parte a un efecto dual sobre la pared vascular: pasivación de las lesiones y preservación de la función endotelial.

Identificación de nuevos genes regulados por LDL en el endotelio

C. Rodríguez, B. Raposo, J. Martínez-González y L. Badimon
Centro de Investigación Cardiovascular, IIBB/CSIC-HSCS. Barcelona.

La disfunción endotelial asociada a la hipercolesterolemia desempeña un papel fundamental en la iniciación y progresión del proceso aterosclerótico, ya que el endotelio no sólo actúa como barrera selectiva controlando el intercambio de macromoléculas entre sangre y tejidos circundantes, sino que regula el tono vascular y el equilibrio trombosis/fibrinólisis. La alteración de la expresión génica provocada por concentraciones elevadas de LDL contribuye al desarrollo del proceso aterosclerótico. La técnica de differential display nos ha permitido la identificación y el clonaje de genes regulados por concentraciones aterogénicas de LDL en células endoteliales. Entre éstos se encuentran la lanosterol 14 α -demetilasa (CYP51), la C4-esterol metil oxidasa (ERG25) y la lisil oxidasa (LO). La CYP51 y la ERG25 están implicados en las etapas postsqualeno de la síntesis del colesterol y su nivel de expresión disminuye en presencia de LDL. El efecto de las LDL sobre la expresión de estos genes es transcripcional y en éste se encuentra implicado la sterol regulatory element binding-2 (SREBP-2). Concretamente tanto los niveles de expresión de este factor de transcripción como su capacidad de interacción con las secuencias reguladoras SRE del promotor de la CYP51 disminuyen en presencia de LDL. Por su parte, el nivel de expresión de la LO, una enzima involucrada en la maduración de la matriz extracelular, también disminuye en células endoteliales incubadas con concentraciones aterogénicas de LDL a través de un mecanismo transcripcional. La inhibición de la LO, tanto por LDL como por un inhibidor específico de esta enzima, produce un incremento en la permeabilidad endotelial. Por tanto, la modulación de la LO por LDL contribuiría a la disfunción endotelial asociada a la hipercolesterolemia. En concordancia con los resultados obtenidos *in vitro*, el nivel de expresión de CYP51, ERG25, SREBP-2 y LO disminuye también *in vivo* en la pared vascular de cerdos hi-

percolesterolémicos. Por tanto, la alteración de la regulación del metabolismo lipídico, así como de la estructura de la matriz extracelular a nivel endotelial podría estar asociada al desarrollo de la lesión vascular y estos genes podrían constituir futuras dianas terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica.

Oxidación lipídica y arteriosclerosis

J. Girona Tell, A. Cabré, J.C. Vallvé,
J. Ribalta y L. Masana

Unitat de Recerca de Lípids i Arteriosclerosi.
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut.
Hospital Universitari Sant Joan de Reus. IRCIS.
Universitat Rovira i Virgili. Reus.

La arteriosclerosis es una enfermedad compleja en la que participan varios factores. Uno de los mecanismos patogénicos de la lesión aterosclerótica es la oxidación lipídica. Las partículas lipoproteicas, especialmente las LDL, alcanzan la zona subendotelial, quedando retenidas en la matriz extracelular. El ambiente presente en la íntima arterial favorece un estado de estrés oxidativo en el que los mecanismos oxidantes son más importantes que los antioxidantes. Durante la oxidación lipídica se crea un gran número de moléculas derivadas de dicho proceso con una importante actividad biológica. Nuestro grupo ha contribuido al conocimiento de las moléculas responsables de las acciones biológicas de la oxidación lipoproteica. Hemos caracterizado las lipoproteínas oxidadas *in vitro* en cuanto a su composición en aldehídos, productos finales derivados de la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados. El compuesto cuantitativamente mayoritario presente en las lipoproteínas oxidadas es el hexanal, si bien el aldehído apolar con mayor actividad biológica es el 2,4-decadienal. Hemos analizado el efecto de distintos tipos de aldehídos en función de su estructura sobre la expresión de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-1 β . Los resultados muestran que los aldehídos más apolares disminuyen la expresión de TNF- α en macrófagos humanos al mismo tiempo que adquieren propiedades citotóxicas. Estudios recientes de nuestro grupo muestran que estos productos tienen una acción protrombótica, aumentando la expresión del factor tisular en células musculares lisas a través de la modulación de la unión del factor de transcripción AP-1 al promotor del gen. Otros trabajos del grupo se basan en estudiar el posible efecto antioxidante de fármacos con acciones pleiotrópicas. Los resultados de estos trabajos muestran que la simvastatina inhibe la oxidación de las LDL y HDL *in vitro*. Además, el tratamiento con el fármaco aumenta los niveles de vitamina E y disminuye el contenido en aldehídos apolares indicando que la simvastati-

na, además de ser un fármaco con acción hipolipidemiante, se acompaña de un claro efecto antioxidante. Actualmente, y basándonos en la hipótesis de qué condiciones genéticas influyen en el grado de oxidabilidad lipídica en la pared arterial, se ha iniciado un estudio sistemático de las variaciones genéticas que pueden condicionar fenotipos más o menos resistentes a la oxidación lipídica en la pared vascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.