

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A reductasa, atorvastatina y simvastatina, inducen apoptosis en células musculares lisas vasculares mediante la regulación a la baja en la expresión de Bcl-2 y en la prenilación de Rho A

3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, induce apoptosis of vascular smooth muscle cells by downregulation of Bcl-2 expression and Rho A prenylation

L.M. Blanco-Colio, A. Villa, M. Ortego,
M.A. Hernández-Presa, A. Pascual, J.J. Plaza
y J. Egido

Atherosclerosis 2002;161:17-26

El mecanismo por el cual los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa inducen apoptosis de las células musculares lisas vasculares (CMLV) es desconocido. En el presente trabajo demostramos que el tratamiento de CMLV con simvastatina y atorvastatina inhibió la expresión de Bcl-2 de forma dependiente del tiempo y la dosis, mientras que la expresión de Bax no se vio modificada. Este efecto fue revertido por mevalonato (100 µmol/l), farnesilpirofosfato (5 µmol/l) o geranilgeranylpirofosfato (5 µmol/l), lo que sugiere la participación de la prenilación de proteínas. El tratamiento de CMLV con estatinas lipofílicas se asoció con una disminución en la prenilación de p-21 Rho, y mevalonato, farnesilpirofosfato (F-PP) y geranilgeranylpirofosfato (G-PP) revirtieron la prenilación a valores basales. Además, la sobreexpresión de Q63L Rho A, activa de forma constitutiva, previno parcialmente la apoptosis inducida por estatinas y la regulación a la baja de Bcl-2. Investigamos también la participación de caspasas (proteasas) en la apoptosis inducida por estatinas. El tratamiento de CMLV con estatinas lipofílicas indujo la activación de la caspasa-9, la primera caspasa en la vía mitocondrial. La coincubación de CMLV con el inhibidor de caspasas ZVAD-fmk (100 µmol/l) inhibió de forma significativa la apoptosis inducida por estatinas lipofílicas. Estos resultados indican que la apoptosis inducida por estatinas lipofílicas se produce a través de la regulación a la baja de Bcl-2 por Rho GTPasas y sugieren un posible nuevo mecanismo de acción para dichos fármacos en la regulación del número de células presentes en las lesiones ateroscleróticas.

COMENTARIO

En el momento actual, la lucha contra la arteriosclerosis, especialmente su prevención, se basa en la reducción de la colesterolemia por varios procedimientos, entre los que se encuentran el ejercicio regular, la limitación del colesterol en la dieta y el tratamiento farmacológico para inhibir la absorción intestinal y la síntesis hepática de colesterol.

La introducción de los inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa (estatinas) ha revolucionado el tratamiento farmacológico de las dislipidemias debido a su elevada eficacia y tolerancia. Actualmente, las estatinas más utilizadas desde un punto de vista clínico son la lovastatina, la pravastatina, la simvastatina, la fluvastatina y la atorvastatina. El mecanismo de acción de estos fármacos se basa en la inhibición competitiva y reversible de la transformación del hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) en mevalonato, que es el precursor de los esterolos celulares, como el colesterol, y también de los lípidos isoprenoides. Entre estos últimos se encuentra el dolicol, necesario para la glucosilación de proteínas, las ubiquinonas de la cadena respiratoria mitocondrial, la isopentenil adenina, que interviene en la modificación de ciertas formas de ARNt, y los isoprenoides farnesil y geranilgeranylpirofosfato, que participan en la modificación posttraduccional de ciertas proteínas, en particular de las proteínas G, como la familia de proteínas Ras o Rho. No debe resultar extraño, por tanto, que las estatinas, además de su capacidad para inhibir la síntesis hepática de colesterol, también sean capaces de modificar otras funciones celulares. En los últimos 5 años han aparecido múltiples estudios que ponen de manifiesto que las estatinas pueden tener efectos protectores adicionales sobre el aparato cardiovascular que son independientes de su capacidad de reducción de los valores plasmáticos de colesterol¹.

En este trabajo los autores amplían el conocimiento de los efectos de las estatinas sobre las células musculares lisas analizando el fenómeno de apoptosis o muerte celular fisiológica. En algunos estudios previos otros autores habían descrito que las estatinas inducen apoptosis en una variedad de estirpes celulares, y el mismo grupo de investigadores había observado este fenómeno en el músculo liso². En este trabajo se aportan datos sobre los mecanismos celulares responsables de la apoptosis. Se indica, por una parte, que las estatinas reducen los valores de la proteína antiapoptótica Bcl-2 a través de la inhibición de la isoprenilación de Rho A

y, por otra, que las estatinas activan una proteína proapoptótica, la caspasa-9, por un mecanismo independiente. Estos efectos se observan con atorvastatina y simvastatina pero no con pravastatina, utilizándose en general concentraciones elevadas pero con controles, en los que se pone de manifiesto que el efecto también tiene lugar a concentraciones más próximas al rango terapéutico. Una cuestión importante, de la que el trabajo es una muestra más, es el hecho de que las proteínas Ras y Rho se sitúan en una encrucijada básica para el gobierno de muchas funciones celulares, de modo que algunos procesos fundamentales regulados por la pared vascular, como el tono vasodilatador o la angiogénesis, pueden verse interferidos por la inhibición de la isoprenilación de estas proteínas G de bajo peso molecular³⁻⁵.

Se debe reconocer la cautela de los autores a la hora de hacer cualquier extrapolación de estos efectos a la clínica que hiciera concebir el posible uso de estatinas en stents para prevenir fenómenos de reestenosis. Sin embargo, el reconocimiento de mecanismos moleculares novedosos amplía, sin duda, el horizonte conceptual y posiblemente terapéutico de esta familia de fármacos de efectos pleiotrópicos, con frecuencia mal explicados.

S. Lamas

Bibliografía

1. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. Lancet 1996;348:1079-82.
2. Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortega M, Alonso C, Plaza JJ, Egido J. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. Circulation Res 1998;83:490-500.
3. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. J Biol Chem 1998;273:24266-71.
4. Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Soria E, Lamas S. Involvement of Rho GTPases in the transcriptional inhibition of pre-proendothelin-1 gene expression by Simvastatin in vascular endothelial cells. Circulation Res 2000;87:616-22.
5. Urbich C, Dernbach E, Zeiher AM, Dimmeler S. Double-edged role of statins in angiogenesis signaling. Circulation Res 2002;90:737-44.