

esfingolipidosis se ha descrito un aumento de la actividad quitotriosidasa plasmática. Todas ellas tienen en común la presencia de macrófagos cargados de lípidos, como consecuencia del déficit enzimático primario responsable de la enfermedad. En este sentido, la quitotriosidasa se secreta exclusivamente por los macrófagos activados y, por tanto, la actividad de dicha enzima puede interpretarse como un marcador funcional de la actividad macrofágica. Dado que los macrófagos activados contribuyen a la fisiopatología de numerosos procesos, también se han constatado incrementos, aunque más modestos, de la actividad quitotriosidasa en enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis y la leishmaniasis. Además, es bien conocido que los macrófagos desempeñan un papel clave en la aterosclerosis dado que están presentes en todas las etapas de la aterogénesis y son a la vez marcadores de inestabilidad de la placa. En este contexto, es obligatorio recordar la demostración previa de que los macrófagos de la placa de ateroma producen gran cantidad de quitotriosidasa. Por otra parte, en la enfermedad de Gaucher, el notable incremento de la actividad quitotriosidasa secundario al déficit de β -glucocerebrosidasa guarda una estrecha relación con la acumulación lipídica de los macrófagos, y la actividad quitotriosidasa declina con rapidez después de instaurar el tratamiento enzimático sustitutivo, por lo que se ha sugerido que podría ser un buen parámetro indicador de respuesta al tratamiento.

En el presente estudio se demuestra un incremento significativo de la actividad de la quitotriosidasa sérica en pacientes con enfermedad cardiovascular de localización coronaria o cerebrovascular y su relación con la gravedad de la lesión. Se trata de un estudio caso-control en el que cabe destacar la rigurosidad de los criterios de inclusión seleccionados para asegurar que todos los pacientes tenían enfermedad coronaria o cerebrovascular isquémica de tipo aterotrombótico. Además, al analizar el polimorfismo genético común que causa una deficiencia de dicha actividad enzimática (duplicación 24 pares de bases) no encuentran diferencias en la distribución alélica o genotípica entre los 3 grupos evaluados, y dicha distribución es similar a la descrita en otras poblaciones. Por tanto, las diferencias halladas en la actividad quitotriosidasa sérica en el estudio son independientes del factor genético. Es posible que en el futuro este importante artículo sea el punto de partida para considerar la actividad quitotriosidasa como un marcador de extensión o gravedad de la enfermedad aterosclerosa. Sin embargo, quedan por resolver interrogantes y limitaciones entre las que, por ejemplo, cabría citar el desconocimiento del papel fisiológico de dicha proteína, el amplio rango de variabilidad y la necesidad de un método estandarizado para la medida de la actividad quitotriosidasa, así como otra serie de cuestiones de relevancia para su utilización en la práctica clínica.

J. Pedro-Botet

3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors decrease Fas ligand expression and cytotoxicity in activated human T lymphocytes

Los inhibidores de la 3-hidroxi-metilglutaril CoA reductasa disminuyen la expresión del ligando Fas y la citotoxicidad en linfocitos T humanos activados

Blanco-Colio LM, Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, Lorz C, Díaz C, Hernández G, et al.

Circulation 2003;108:1506-13.

Los inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa reducen la mortalidad cardiovascular, aunque los mecanismos de acción no han sido completamente elucidados. Se ha establecido la presencia de células T y células apoptóticas en las placas arterioscleróticas, y uno de los marcadores de su vulnerabilidad es un contenido celular reducido. Uno de los principales mecanismos de activación de muerte celular es el sistema Fas/ligando Fas (FasL).

Estudiamos si los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden regular la expresión de FasL y la citotoxicidad en células T humanas (células Jurkat). La activación de células Jurkat con ésteres de forbol e ionomicina aumentó la expresión de FasL, efecto que fue inhibido por la atorvastatina o la simvastatina. El mevalonato y el geranilgeranilpirofosfato, pero no el farnesilpirofosfato, evitaron a su vez el efecto de la atorvastatina, indicando que la geranilación de proteínas está relacionada con la expresión de FasL. La exotoxina C3, que inactiva selectivamente proteínas Rho, también disminuyó la expresión de FasL en células T. La sobreexpresión de RhoA constitutivamente activa aumentó la expresión de FasL en células Jurkat, mientras que la sobreexpresión RhoA negativa-dominante disminuyó la expresión de FasL en células activadas, lo que indica que RhoA está implicada en la expresión de FasL. La atorvastatina también disminuyó la actividad citotóxica de las células Jurkat activadas sobre células sensibles a FasL. Finalmente, el tratamiento con atorvastatina redujo la expresión de FasL en células mononucleares de sangre periférica y placas arterioscleróticas de carótida humana.

La atorvastatina regula la expresión de FasL en células T, probablemente debido a la inhibición de la prenilación de RhoA. Estos resultados aportan nueva información sobre los mecanismos por los que la atorvastatina puede regular la actividad citotóxica de las células T y el número de células en la placa arteriosclerótica.

COMENTARIO

Numerosas evidencias han puesto de manifiesto que la arteriosclerosis es consecuencia de un proceso inflamatorio crónico que afecta a la pared arterial. Durante este proce-

so inflamatorio se produce un aumento importante de la infiltración de linfocitos T y monocitos desde la circulación plasmática hacia la capa íntima de la pared arterial. Entre las diferentes acciones proaterogénicas de las células T adquiere gran relevancia la inducción de apoptosis, tanto sobre las células residentes (endoteliales y musculares lisas) como sobre las infiltradas (linfocitos y monocitos). La apoptosis es un proceso que puede afectar de manera muy importante a la lesión arteriosclerótica, ya que un bajo contenido celular es un factor que aumenta la vulnerabilidad a la rotura de la placa ateromatososa. El mecanismo apoptótico inducido por células T se produce a través de la activación del sistema FasL, uno de los principales mecanismos de muerte celular.

Por otra parte, las estatinas o inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa (HMG-CoA reductasa) han demostrado ser uno de los grupos de fármacos más efectivos en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Aunque gran parte de sus efectos beneficiosos son debidos a su eficacia en la reducción de la concentración plasmática de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), numerosas evidencias indican que también presentan propiedades antiarterioscleróticas independientes del potencial hipolipemiante. Estas propiedades están relacionadas con el hecho de que la inhibición de la ruta del mevalonato afecta a los procesos de modificación post-transcripcional por prenilación que son imprescindibles para el correcto funcionamiento de diversas proteínas reguladoras.

El trabajo de Blanco-Colio *et al* establece un importante nexo entre los procesos de apoptosis inducidos por linfocitos T y el efecto de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, siguiendo una interesante y fructífera línea de investigación que ha desarrollado este grupo durante los últimos años. Los autores describen que la atorvastatina y la simvastatina inhiben el conocido aumento de FasL inducido por PMA/ionomicina en células T activadas (células Jurkat), inhibición que se ve reflejada en una disminución de la actividad citotóxica de células Jurkat activadas sobre células sensibles a FasL. En una serie de elegantes experimentos, los autores estudian los mecanismos implicados en la inhibición de la expresión de FasL, y por tanto de la apoptosis, mediada por la atorvastatina.

Primero observan que el efecto inhibidor de la atorvastatina se puede revertir por la adición de mevalonato y de geranilgeranilpirofosfato (GGPP), pero no por farnesilpirofosfato (FPP). Esta observación implica que la inhibición

de la expresión de FasL está relacionada con la prenilación (geranilgeranilación, en este caso) de proteínas. En segundo lugar observan que la toxina C3 de Clostridium botulinum ejerce un efecto inhibidor similar al de la atorvastatina. Esta toxina inhibe selectivamente el grupo de proteínas Rho, perteneciente a la familia de proteínas G pequeñas, que constituyen un importante grupo de proteínas señalizadoras de membrana. Lo que relaciona claramente estas 2 últimas observaciones es que las proteínas Rho están geranilgenariladas, y que por lo tanto puede haber una relación entre la inhibición de la expresión de FasL y la inhibición de la geranilgenarilación de Rho mediadas por la atorvastatina.

Para corroborar esta hipótesis, los autores transfecaron células Jurkat con diferentes vectores que codifican para la forma salvaje (WT), una forma constitutivamente activa (Q63L) y una forma dominante negativa (N19) de RhoA. Q63L indujo la expresión de FasL en ausencia del estímulo PMA/ionomicina, mientras que N19 previno la expresión de FasL inducida por PMA/ionomicina, lo que pone de manifiesto la implicación de RhoA en la regulación de FasL. Además, la atorvastatina disminuyó la presencia de RhoA en la membrana, aumentando recíprocamente RhoA en el citosol. Este efecto es debido a que la geranilgenarilación es necesaria para el anclaje de RhoA a la membrana. Aunque el mecanismo exacto que hace que RhoA regule la expresión de FasL no es todavía conocido, los autores especulan en la discusión que puede intervenir el factor de transcripción nuclear kB (NF-kB), ya que la RhoA está envuelta en la activación del NF-kB, y éste, a su vez, regula la expresión de FasL.

Finalmente, los autores demuestran que la secuencia de eventos que observan *in vitro* puede tener una translación a la situación *in vivo*, ya que el tratamiento con atorvastatina en pacientes con arteriosclerosis carotídea durante 6 semanas antes de ser sometidos a una endarterectomía disminuyó, respecto a un grupo control, la expresión de FasL en células mononucleares periféricas y en las placas arterioscleróticas.

En resumen, el trabajo de Blanco-Colio *et al* describe un nuevo mecanismo mediante el que la atorvastatina, y probablemente también las otras estatinas, actúan sobre eventos importantes del proceso arteriosclerótico disminuyendo el riesgo cardiovascular de manera independiente del efecto hipolipemiante.

J.L. Sánchez-Quesada