

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, angiogénesis y cáncer

J. Martínez González y L. Badimon

Centro de Investigación Cardiovascular. CSIC/ICCC. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

En la formación de nuevos vasos intervienen las células endoteliales progenitoras circulantes (vasculogénesis) y las células endoteliales vasculares (angiogénesis). Recientemente se ha demostrado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) a dosis hipolipemiantes potencian la vasculogénesis y que, en general, a dosis bajas potencian la angiogénesis; sin embargo a dosis altas la inhiben. El mecanismo a través del cual ejercen estos efectos es independiente de su efecto hipolipemiante. En la actualidad se desconoce si parte de su efecto cardioprotector puede deberse a éstos u otros efectos pleiotrópicos. La mayoría de los estudios clínicos indican que las estatinas no incrementan la incidencia de cáncer; por el contrario, según datos del estudio 4S, estos fármacos podrían reducir la incidencia de cáncer. Sin embargo, se necesitan estudios clínicos diseñados específicamente para determinar si las estatinas pueden modular la angiogénesis y, de ese modo, afectar al crecimiento y a la propagación de tumores.

Palabras clave:

Angiogénesis. Células endoteliales progenitoras. Estatinas. Cáncer.

HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS, ANGIOGENESIS AND CANCER

Circulating endothelial progenitor cells (vasculogenesis) and vascular endothelial cells (angiogenesis) play a role in the formation of new vessels. Recently, HMG-CoA reductase inhibitors

(statins) at lipid lowering doses have been demonstrated to promote vasculogenesis and, at low doses, to promote angiogenesis; high doses, however, inhibit angiogenesis. The mechanism through which they exert these effects is independent of their lipid lowering effect. Currently, it is not known whether their cardioprotective effect could be due to these effects or to other pleiotropic effects. Most clinical studies indicate that statins do not increase the incidence of cancer; on the contrary, according to data from the 4S study, these drugs could reduce it. However, clinical studies specifically designed to determine whether statins can modulate angiogenesis and thus affect the growth and propagation of tumors are required.

Key words:

Endothelial progenitor cells. Statins. Cancer.

Introducción

La posibilidad de estimular terapéuticamente el desarrollo de nuevos vasos o el crecimiento de los ya existentes es extraordinariamente importante en órganos, como el corazón, que están amenazados por enfermedades que causan isquemia y daño tisular. De hecho, en la actualidad se ensayan diferentes estrategias para fomentar la neovascularización y garantizar el suministro de nutrientes y oxígeno al miocardio. Sin embargo, la formación de nuevos vasos es clave en el desarrollo y crecimiento de los tumores y en la propia formación de las lesiones ateroscleróticas de modo que, en estas enfermedades, la inhibición de la angiogénesis también se contempla como una posible estrategia terapéutica. En este contexto, han generado un gran interés los potenciales efectos que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) pueden ejercer sobre la formación de nuevos vasos con independencia de su acción hipolipemiante. En este capítulo revisamos el conocimiento actual sobre el efecto de las estatinas en la formación de nuevos

Correspondencia: Dr. J. Martínez González y Dra. L. Badimon. Centro de Investigación Cardiovascular. CSIC/ICCC. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España. Correo electrónico: jmartinezg@csic-iccc.santpau.es; lbadimon@csic-iccc.santpau.es

vasos y las consecuencias que pueden derivarse sobre otras enfermedades, como el cáncer, tanto desde un punto de vista mecánico como por su impacto clínico.

Angiogénesis y vasculogénesis

La formación de nuevos vasos o neovascularización tiene lugar a través de dos procesos distintos: la vasculogénesis y la angiogénesis. Por vasculogénesis se entiende la formación de nuevos vasos a partir de la agregación de células endoteliales progenitoras (CEP), que migran y se fusionan entre sí para posteriormente diferenciarse a células endoteliales (CE). El término angiogénesis define el proceso por el que las CE de vasos adultos migran y proliferan originando extensiones de los vasos preexistentes. En un principio se creía que la vasculogénesis sólo tenía lugar durante el desarrollo embrionario; sin embargo, diferentes estudios han constatado que en los organismos adultos se producen ambos procesos y que pueden ser complementarios. De hecho, se ha demostrado que en organismos adultos hay CEP circulantes¹, que estas células se incorporan a los focos de neovascularización en animales de experimentación² y que el número de CEP aumenta en respuesta a la isquemia tisular³ (fig. 1). Además, se ha demostrado que las CEP aisladas de sangre periférica pueden cultivarse *in vitro*, para ser posteriormente reimplantadas con fines terapéuticos en las áreas de interés⁴. Por

lo tanto, conviene tener presente que la angiogénesis y la vasculogénesis se producen a través de mecanismos distintos, aunque a menudo tienda a utilizarse el término «angiogénesis» para referirse genéricamente a ambos procesos de neovascularización.

Efecto de las estatinas sobre la vasculogénesis

Varios estudios han demostrado que dosis terapéuticas de estatinas promueven la movilización de CEP de la médula ósea, aumentan el número de estas células que circulan en sangre periférica y potencian su incorporación a los focos isquémicos. El incremento de las concentraciones circulantes de CEP se ha observado tanto en animales de experimentación como en pacientes con cardiopatía isquémica⁵⁻⁷. Dos grupos independientes demostraron de forma prácticamente simultánea que, en animales de experimentación, el tratamiento con estatinas aumentaba los valores de CEP circulantes^{5,6}. En uno de estos estudios se utilizaron ratones a los que se les había trasplantado médula ósea procedente de un ratón que expresaba constitutivamente el gen que codifica para la enzima β -galactosidasa controlado por un promotor específico del endotelio⁵. En este modelo se demostró claramente que al cabo de pocas semanas de tratamiento con estatinas se promovía la movilización de CEP de la médula que se incorporaban a los focos de neovascularización inducidos en la córnea, donde estas

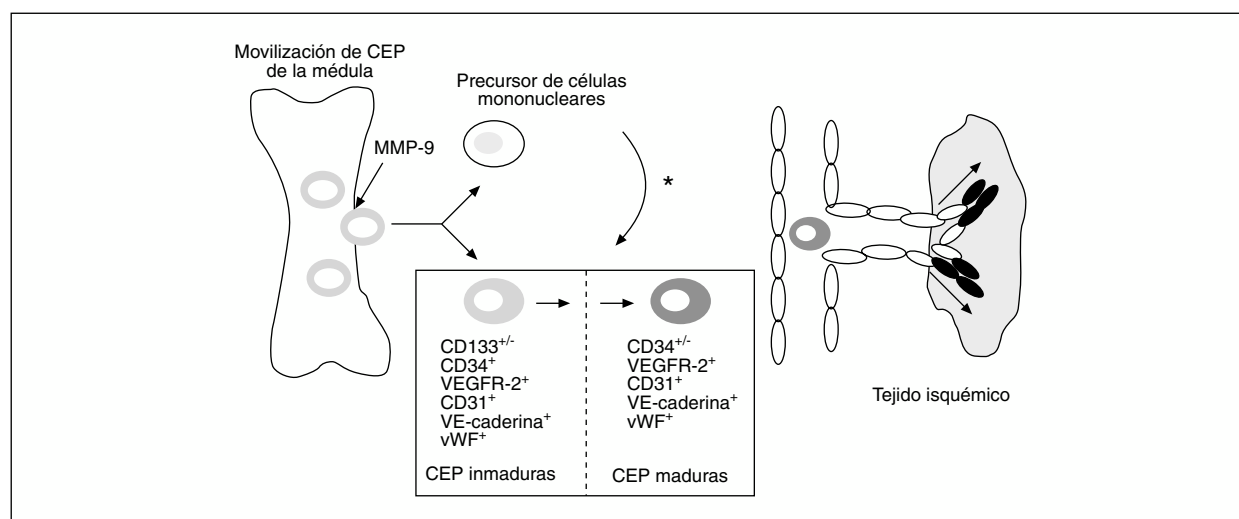
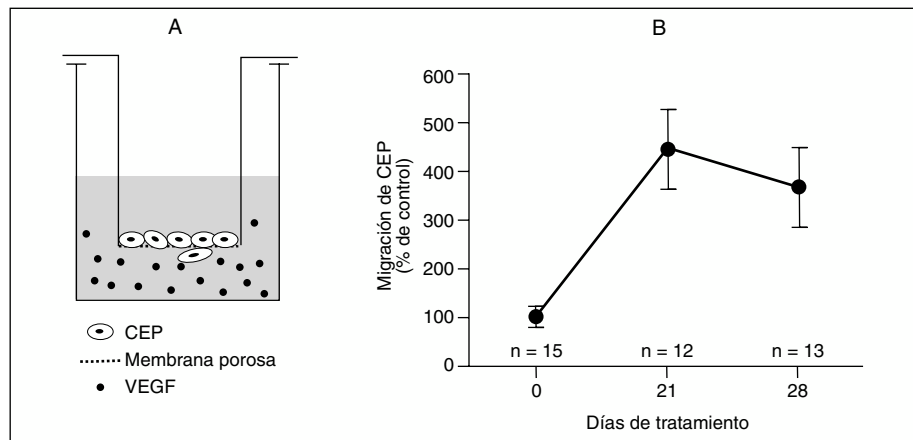


Figura 1. Procesos de movilización de células endoteliales progenitoras (CEP) y vasculogénesis. La movilización de las CEP de la médula ósea es un proceso complejo, regulado por diferentes factores, en el que desempeña un papel crítico la metaloproteasa 9 (MMP-9). De este modo se genera un precursor común del que derivarán las células hematopoyéticas y las CEP. Las CEP circulantes experimentan un proceso de maduración en el que pierden ciertos marcadores que poseían en la médula ósea, como CD133, y conservan otros como CD34, VEGFR-2, CD31, VE-caderina y Wwf; se indica la posible transformación de células del linaje monocítico a CEP, por tratarse de uno de los potenciales efectos que se han descrito para las estatinas⁶.

Figura 2. El tratamiento con estatinas aumenta la capacidad migratoria de las células endoteliales progenitoras (CEP). A) Se muestra el sistema (cámara de Boyden modificada) utilizado para determinar la capacidad de migración de las CEP a través de una membrana porosa en respuesta a VEGF. B) Gráfica que muestra la capacidad de migración de CEP procedentes de pacientes con cardiopatía isquémica antes del tratamiento con atorvastatina (día 0) y al cabo de 3 y 4 semanas del tratamiento. Modificado de Vasa et al⁷.



células se detectaban fácilmente mediante una tinción específica para la enzima β -galactosidasa.

En un estudio publicado también el año 2001 por Vasa et al⁷ se demuestra que al tratar pacientes con cardiopatía isquémica con una dosis terapéutica de atorvastatina (40 mg/día) aumentaban de forma significativa los valores de CEP en sangre periférica. Este efecto se observó al cabo de tan sólo unas semanas de tratamiento (de hecho, se multiplican por 3 a las 3 semanas). La atorvastatina también aumentó aproximadamente en un 40% el número de CEP en voluntarios sanos. Además, al aislar y cultivar las CEP se observó que el tratamiento con atorvastatina incrementaba la capacidad migratoria de estas células (fig. 2). Finalmente, el tratamiento también aumentaba en una proporción similar las células hematopoyéticas que coexpresan CD34 y el receptor tipo 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), células de las cuales se cree proceden las CEP. Por lo tanto, los resultados de este trabajo sugieren que las estatinas pueden aumentar la capacidad de reparación de las áreas sometidas a isquemia a través de un aumento de las CEP.

Aunque se desconoce el mecanismo principal por el que las estatinas ejercen estos efectos *in vivo*, diferentes estudios han constatado que las estatinas lipofílicas a concentraciones relativamente bajas (< 1 μ mol/l), compatibles con los valores que pueden alcanzarse con las dosis administradas como hipolipemiantes, afectan significativamente a diferentes parámetros de las CEP en cultivo (tabla 1). Las estatinas potencian la diferenciación de las células mononucleares humanas o de una subpoblación de células hematopoyéticas CD34+ (precursores de las CEP) a CEP, efecto que ejercen con una potencia similar a la del VEGF⁶. También en cultivos se ha observado que las estatinas aumen-

tan la proliferación de las CEP⁸ y reducen tanto su senescencia como su muerte por apoptosis^{5,8}. Los resultados de estos estudios *in vitro* no sólo ayudan a comprender el mecanismo por el que las estatinas potencian la vasculogénesis, sino que pueden tener implicaciones terapéuticas importantes (véase apartado «Impacto clínico del efecto de las estatinas sobre la neovascularización cardiovascular»).

Mecanismo de acción de las estatinas sobre las CEP

Cuando se han estudiado los mecanismos por los que las estatinas modulan la actividad proliferativa y reducen la senescencia de las CEP en cultivo se ha observado que estos efectos no se anulan al tratarlas con inhibidores de la síntesis de óxido nítrico (NO)^{6,8}. Por lo tanto, a diferencia de los potenciales efectos proangiogénicos, los efectos sobre las CEP no parecen relacionados con la capacidad bien documentada de estos fármacos de aumentar los valores de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). La potenciación de la vasculogénesis por las estatinas depende de la vía de la fosfoinositol-3-cinasa (PI3K)/Akt, lo que se ha demostrado utilizando inhibidores específicos de PI3K o sobreexpresando dominantes negativos de Akt^{5,6}. Akt (también llamada proteína cinasa B [PKB]) es una

Tabla 1. Efectos de las estatinas sobre las células endoteliales progenitoras

Efectos observados <i>in vitro</i>	Efectos observados <i>in vivo</i>
↑ Diferenciación a CE ↑ Migración	↑ CEP circulantes ↑ CEP en los focos de neovascularización
↑ Proliferación ↓ Apoptosis ↓ Senescencia	

CE: células endoteliales; CEP: células endoteliales progenitoras.

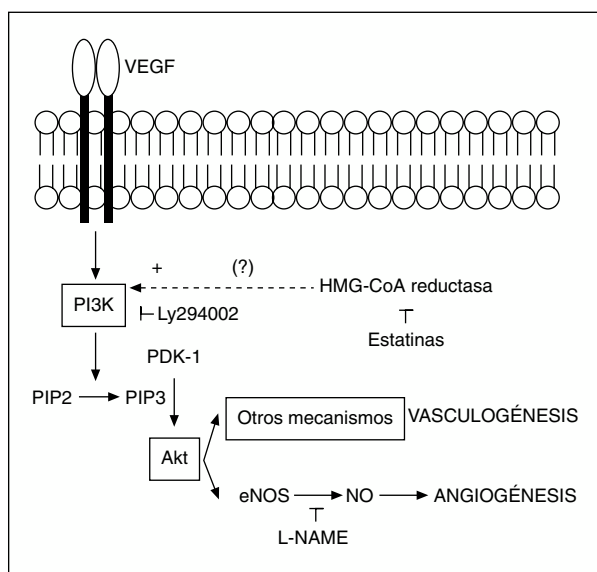


Figura 3. Vías de señalización implicadas en la angiogénesis/vasculogénesis estimulada por estatinas. Al unirse a sus receptor el VEGF induce la conversión de fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2) en fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3) por acción de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K). La formación de PIP3 es necesaria para la fosforilación de la proteína cinasa Akt (también conocida como PKB) por la cinasa PDK-1. Akt fosforila el enzima óxido nítrico sintasa (eNOS) en la serina-1177 y aumenta su actividad, lo que incrementa la producción de este gas, que tiene efectos vasodilatadores y que fomenta la angiogénesis. El tratamiento con estatinas activa PI3K a través de un mecanismo desconocido, y de este modo se «mimetiza» el efecto que desencadenaría un factor de crecimiento como el VEGF. La inhibición de PI3K (con Ly294002) inhibe los efectos proangiogénicos/vasculogénicos de las estatinas. El NO no interviene en la vasculogénesis inducida por las estatinas, por lo que al inhibir su síntesis (con L-NAME) sólo se inhibe la angiogénesis, pero no la vasculogénesis.

proteína cinasa, capaz de fosforilar diferentes proteínas, que actúa como regulador multifuncional del metabolismo celular; ejerce un papel citoprotector (como inhibidor de la apoptosis) y es esencial para la migración de las CE durante la angiogénesis. La vía PI3K/Akt es clave tanto en la vasculogénesis como en la angiogénesis; sin embargo, se desconoce el mecanismo por el cual es activada por las estatinas (fig. 3).

Los efectos de las estatinas sobre las CEP son específicos, ya que se anulan al añadir el producto de la reacción (mevalonato) o derivados isoprenoides, particularmente geranilgeraniol^{6,8}. Sin embargo, los inhibidores de Rho/Rho-cinasa (ROCK) no mimetizan el efecto de las estatinas y, por tanto, no parecen depender de la vía Rho/ROCK^{6,8}. Actualmente no se conocen cuáles son los principales genes modulados por las estatinas en las CEP. Sin

embargo, la aplicación de las nuevas técnicas de micromatrices puede contribuir a identificar posibles genes candidatos. De hecho, recientemente se ha demostrado que la atorvastatina modula la expresión de varios genes clave en el ciclo celular: aumenta la expresión de ciclinas (como las ciclinas A1, D1 o F) y reduce la expresión de p27, que es un inhibidor del ciclo celular⁸. Este balance de la expresión de genes que regulan el ciclo celular está de acuerdo con el resultado neto de aumento de la actividad proliferativa observado en las CEP tratadas con atorvastatina.

Efecto de las estatinas sobre la angiogénesis

Diferentes estudios han mostrado que las estatinas pueden modular la migración y la proliferación de las células vasculares⁹⁻¹¹. Estos potenciales efectos celulares de las estatinas fueron de los primeros en ser descritos y, debido a que se supone que son procesos clave en la formación de nuevos vasos, numerosos investigadores han estudiado si las estatinas afectan a la angiogénesis. Sin embargo, los resultados son controvertidos puesto que se han comunicado tanto efectos proangiogénicos como antiangiogénicos.

Kureishi et al¹² demostraron por primera vez que las estatinas podrían fomentar la angiogénesis con independencia de su efecto hipolipemiente. Estos autores observaron que la simvastatina aumentaba la vascularización en conejos normocolesterolémicos a los que se inducía isquemia en las patas posteriores mediante disección de la arteria femoral (fig. 4). Sin embargo, este estudio no permite descartar que el efecto observado fuese debido en realidad, en todo o en parte, a un aumento de la vasculogénesis. Posteriormente han sido muchos los estudios que han analizado los efectos proangiogénicos o antiangiogénicos de las estatinas en células endoteliales en cultivo. En este sentido, varios grupos han demostrado que la cerivastatina y la simvastatina inhiben la formación de angiotubos de una línea celular de endotelio microvascular^{11,13}, y que ambas inhiben la angiogénesis *in vivo* en matrices de colágeno o matrigel y en modelos de membrana corioalantoidea de pollo^{13,14}. Sin embargo, en CE microvasculares y en CE humanas de cordón umbilical (HUVEC) se ha demostrado que el efecto de la cerivastatina y de la atorvastatina sobre la angiogénesis es bifásico y depende de la dosis^{15,16}. En estos estudios, dosis relativamente elevadas de estas estatinas inhibían la migración de las CE y producían apoptosis y, como resultado, inhibían la angiogénesis; por el contrario, las dosis bajas aumentaban la migración de las CE y la formación de angio-

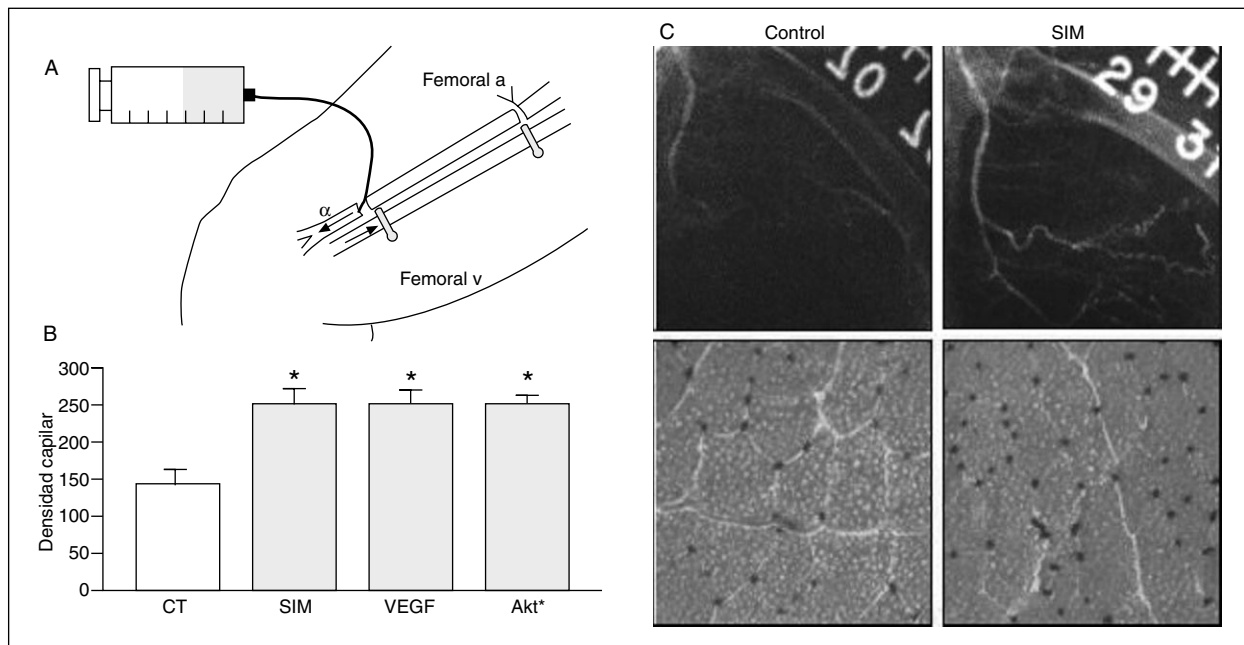


Figura 4. La simvastatina aumenta la formación de neovasos en un modelo en el que se induce isquemia en las patas traseras de un conejo mediante disección de la arteria femoral. A) Se muestra la disección de la arteria femoral y el sistema de inyección directa utilizado para aplicar un vector adenovírico y sobreexpresar localmente Akt. B) Resultado de la cuantificación de la formación de nuevos vasos en animales control (CT) y tratados con simvastatina (SIM; 0,1 mg/kg/día, durante 40 días). Se compara el efecto de la simvastatina respecto al ejercido por la administración de VEGF o de un vector adenovírico que sobreexpresa Akt. C) Angiografía realizada al final del tratamiento en la que se aprecia un mayor desarrollo de neovasos en los animales tratado con simvastatina. (paneles superiores) Tinción con fosfatasa alcalina del músculo aductor sometido a isquemia en la que se aprecia una mayor densidad capilar en los animales tratados con simvastatina (paneles inferiores).

tubos, ejerciendo un efecto proangiogénico. En la figura 5 se ilustra claramente la distinta sensibilidad de las CE para formar angiotubos cuando se exponen a atorvastatina, así como el efecto dependiente de la dosis de la atorvastatina sobre la formación de angiotubos en CE de microvasculatura de piel humana (CEMPH)¹⁵. También se observa que dosis que inhiben la formación de angiotubos en las CEMPH son proangiogénicas en CE de microvasculatura de miocardio de ratón (CEMMR)¹⁷.

Como se ha comentado anteriormente, en algunos de los estudios realizados en modelos animales no puede descartarse la participación de CEP. Sin embargo, en un estudio reciente en el que se estudian tanto la angiogénesis como la vasculogénesis se demostró que la cerivastatina incrementa ambas¹⁸. En este estudio, realizado en ratones *klotho* deficientes (*kl^{-/-}*) que tienen alteradas tanto la angiogénesis como la vasculogénesis, se demostró que la cerivastatina aumentaba la angiogénesis en un modelo *ex vivo* en el que se utilizaban anillos aórticos de los animales tratados con este fármaco. Este resultado es interesante y contrasta con el hecho de que la mayoría de estudios *in vitro* realiza-

dos con esta estatina sugieren precisamente lo contrario^{11,14,19}. Tal vez esto sea debido a que, pese a que en los estudios con células en cultivo las dosis que se utilizan de esta estatina son comparativamente más bajas que las utilizadas con otras estatinas, siguen siendo «elevadas» debido a que es uno de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa más potentes. En la tabla 2 se muestra un resumen de los potenciales efectos de las estatinas sobre la neovascularización y su dependencia de la dosis.

Tabla 2. Resumen de los efectos positivos y negativos que potencialmente pueden ejercer las estatinas sobre las células endoteliales (CE) y las células endoteliales progenitoras (CEP), dependiendo de la dosis

Dosis terapéuticas proneovascularización:
↑ CEP circulantes y promueven vasculogénesis
↑ Aumentan angiogénesis
↑ Reendotelización y preservan los <i>vasa vasorum</i>
↑ Aumentan la formación de angiotubos
Dosis (> hipolipemiantes) antineovascularización:
↓ Angiogénesis
↓ Reducen formación de angiotubos

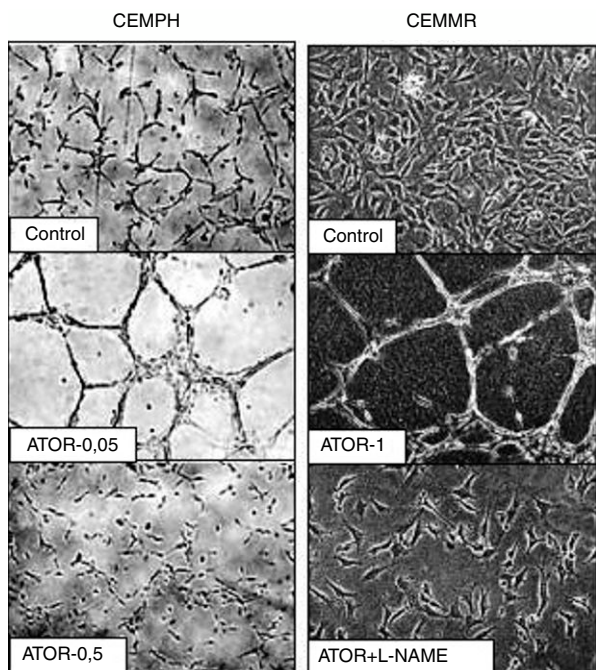


Figura 5. Efecto de la atorvastatina sobre la formación de angiotubos en CE en cultivo. Paneles de la izquierda: se muestra cómo en CE de microvasculatura de piel humana (CEMPH) la atorvastatina (ATOR) induce la formación de angiotubos a bajas concentraciones (0,05 $\mu\text{mol/l}$) y, en cambio, la inhibe a concentraciones un orden de magnitud superiores (0,5 $\mu\text{mol/l}$). Modificado de Weiss et al¹⁷. Paneles de la derecha: se observa que en las CE de microvasculatura de miocardio de ratón (CEMMR), la atorvastatina induce la formación de angiotubos a una concentración muy superior (unas 20 veces) a la observada en las CEMPH. En la parte inferior se muestra cómo el L-NAME, un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, inhibe el efecto proangiogénico de la atorvastatina. Modificado de Brouet et al¹⁹.

Mecanismo molecular de los efectos proangiogénicos de las estatinas

Los efectos proangiogénicos de las estatinas son dependientes de la vía PI3K/Akt¹⁶ y se han asociado con el aumento de la actividad eNOS que estos fármacos producen en las CE^{20,21}. En células endoteliales en cultivo, al inhibir la síntesis de NO con un compuesto como el L-NAME también se inhibe la formación de angiotubos^{17,22}. Las estatinas potencian la producción de NO porque aumentan los niveles de proteína eNOS e incrementan la actividad de esta enzima a través de dos mecanismos distintos. Por un lado, aumentan la vida media del ARN mensajero de eNOS a través de un mecanismo dependiente de Rho y Rhocinasa (ROCK)^{20,21} y, por otro, activan Akt, lo que incrementa la fosforilación de eNOS en la serina-1177 y, con ello, su actividad^{23,24} (fig. 5). De hecho, tanto en modelos *in*

vivo como en animales de experimentación, el aumento de la angiogénesis por las estatinas se asocia a un incremento concomitante de la activación de Akt y de la fosforilación de eNOS^{12,17}. También se ha encontrado que la caveolina-1, un modulador negativo de la eNOS, es regulado negativamente con el tratamiento con estatinas¹⁷. Los efectos de las estatinas sobre las interacciones eNOS/caveolina dependen del tipo de CE, de modo que las estatinas promoverían angiogénesis dependiente de la inducción de NO sólo en las células cuyo contenido en caveolina es bajo¹⁷. Tanto es así que se postula que las diferencias en el contenido de caveolina podrían explicar, al menos en parte, los resultados contrapuestos observados en células en cultivo.

De lo expuesto hasta el momento se deduce que, al comparar los resultados de diferentes estudios que analizan el efecto de las estatinas sobre la angiogénesis, es importante tener en cuenta no sólo la estatina utilizada y su concentración, sino también el tipo de célula y las condiciones experimentales. Todos estos factores han contribuido a que en la bibliografía haya muchos estudios contradictorios. Sin embargo, lo que parece claro es que hay suficientes datos procedentes de estudios en animales de experimentación que apoyan un aumento de la neovascularización por las estatinas, independientemente de si este efecto se debe en mayor o menor medida a un aumento de la vasculogénesis o de la angiogénesis.

Impacto clínico del efecto de las estatinas sobre la neovascularización cardiovascular

El estudio que ha contribuido en mayor medida a dar crédito a un potencial efecto de las estatinas sobre la neovascularización en humanos ha sido el publicado por Vasa et al⁷. En este estudio, comentado extensamente en el apartado «Efecto de las estatinas sobre la vasculogénesis», se observó que al cabo de tan sólo unas semanas de tratamiento con dosis clínicas de atorvastatina aumentaban los valores de CEP circulantes, tanto en pacientes con cardiopatía isquémica como en voluntarios sanos. Además, se observó que la respuesta *in vitro* de las CEP procedentes de los individuos tratados con atorvastatina era mejor. En otros estudios posteriores, siempre con un número reducido de pacientes, se ha constatado que las estatinas mejoran la respuesta de CEP humanas en cultivo²³ y que en pacientes que presentan obstrucciones graves de las arterias coronarias aumentan la formación de colaterales y mejoran la fracción de eyección²⁶. Los resultados de estos estudios ya han tenido una aplicación terapéutica importante. De hecho, una de

las limitaciones de la terapia celular con CEP es que se requiere un elevado número de estas células, por lo que es necesario expandirlas mediante cultivo *in vitro*. Sin embargo, las CEP en cultivo entran fácilmente en senescencia y son poco proliferativas. Esta dificultad podría solventarse tratándolas con estatinas. De hecho, en algunos de los estudios de terapia celular que están actualmente en marcha, como el TOPCARE-AMI, en el proceso de expansión de las CEP *in vitro* se suele incorporar una estatina en el medio de cultivo^{27,28}.

Aunque los estudios comentados avalan que las estatinas potencian la formación de nuevos vasos, debe tenerse presente que todavía no hay datos de estudios clínicos extensos que lo confirmen y que aclaren si parte del efecto cardioprotector observado en los estudios clínicos con estatinas se debe a un efecto específico sobre los procesos de neovascularización.

Estatinas y cáncer

Aunque sólo se ha aprobado el uso de las estatinas como hipolipemiantes, algunos datos sugieren que podrían ser útiles en el tratamiento de otras afecciones, como la enfermedad de Alzheimer, la osteoporosis y el cáncer. En particular, la posible utilidad de las estatinas en el tratamiento del cáncer se ha estudiado ampliamente en la última década debido, sobre todo, a la relevancia de la proteína isoprenilada Ras en el crecimiento y la diferenciación celular, y al hecho de que aproximadamente el 30% de los tumores presente formas mutadas de Ras potencialmente implicadas en la carcinogénesis²⁹. Por ello, la investigación sobre las posibles propiedades antitumorales de las estatinas se centró en las proteínas farnesiladas e incluso llegaron a desarrollarse inhibidores específicos de las farnesiltransferasas para ser utilizados con este propósito. Sin embargo, los resultados de los estudios clínicos realizados hasta el momento no han sido satisfactorios³⁰.

Aun así, la inhibición de la HMG-CoA reductasa limita la actividad de otras proteínas isopreniladas que participan en la señalización celular³¹. Por otro lado, además de las potenciales propiedades antitumorales de las estatinas derivadas de su capacidad de inhibir la proliferación celular e inducir apoptosis, las estatinas también podrían modular la angiogénesis tumoral³², proceso que parece clave tanto en el crecimiento del tumor primario como en el desarrollo de metástasis. Se ha observado que en ratones a los que se inyectan células cancerígenas Ras-3T3, la lovastatina es capaz de potenciar los efectos inhibitorios del factor de necrosis tumoral

(TNF)- α sobre el crecimiento del tumor y la vascularización³³. En un modelo *in vivo* de cáncer de pulmón de Lewis, dosis elevadas de cerivastatina disminuyeron la vascularización y el crecimiento del tumor en un 51 y un 59%, respectivamente¹⁵.

Finalmente, también se ha observado que la fluvastatina no sólo inhibe la formación de angiotubos en cultivos de una línea celular de cáncer renal (Renca), sino que es capaz de reducir significativamente las metástasis pulmonares en ratones a los que se inoculan dichas células³⁴. En estos modelos animales, las dosis de estatinas que aumentan la vascularización e inducen la formación de colaterales en respuesta a la isquemia no ejercen ningún efecto sobre el crecimiento de los tumores^{15,35}.

Sin embargo, teniendo en cuenta que las estatinas pueden ejercer efectos proangiogénicos se ha sugerido que los tratamientos prolongados con simvastatina podrían favorecer la vascularización y el desarrollo de tumores³⁶. De hecho, desde que estos fármacos se introdujeron en la práctica clínica ha habido la preocupación de que pudieran aumentar el riesgo de cáncer. Esto se debe, al menos en parte, a que los primeros estudios epidemiológicos indicaban que en los individuos con valores bajos de colesterol se producía una proporción ligeramente mayor de muertes no cardiovasculares, en particular por cáncer³⁷, y también a los resultados obtenidos en los primeros ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes³⁸. Además, en algunos estudios con hipolipemiantes, incluidas las estatinas, se observó que en roedores estos fármacos aumentaban la incidencia de ciertos tipos de cáncer³⁹. Sin embargo, los resultados de la inmensa mayoría de ensayos clínicos realizados hasta el momento indican que las estatinas son fármacos seguros y, después de varios años de tratamiento continuado, no se observa un aumento de los casos de cáncer. Únicamente se observó un incremento de la incidencia del cáncer de pecho en el ensayo CARE⁴⁰, y en el estudio PROSPER, realizado en pacientes de edad avanzada, aumentó la incidencia de todos los tipos de cáncer⁴¹. Sin embargo, los metaanálisis de los datos de los estudios con estatinas y los de otros estudios, como el Heart Protection Study⁴², no indican un aumento del cáncer⁴³. Por el contrario, también hay resultados que sugieren que las estatinas podrían ejercer cierto efecto protector frente al cáncer. Así, después de 10 años de seguimiento del estudio 4S se ha observado una tendencia, sin significación estadística, hacia una menor incidencia de cáncer en el grupo originalmente tratado con simvastatina⁴⁴. Por otra parte, estudios observacionales concluyen que, en comparación con otros

tratamientos utilizados en la actualidad en el área cardiovascular, las estatinas pueden tener un efecto claramente protector frente al cáncer⁴⁵. Aunque estos datos deben ser tomados con las debidas reservas, es importante considerar que, puesto que el uso de las estatinas está muy extendido y la incidencia del cáncer es muy elevada, incluso una reducción modesta del riesgo podría tener un impacto considerable en la salud pública.

Bibliografía

- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, Van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275:964-7.
- Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res*. 1999;85:221-8.
- Takahashi T, Kalka C, Masuda H, Chen D, Silver M, Kearney M, et al. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med*. 1999;5:434-8.
- Kalka C, Masuda H, Takahashi T, Kalka-Moll WM, Silver M, Kearney M, et al. Transplantation of *ex vivo* expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:3422-7.
- Llavadot J, Murasawa S, Kureishi Y, Uchida S, Masuda H, Kawamoto A, et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest*. 2001;108:399-405.
- Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, Mildner-Rihm C, Adler K, Tiemann M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest*. 2001;108:391-7.
- Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, Aicher A, Martin H, Zeiher AM, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2001;103:2885-90.
- Assmus B, Urbich C, Aicher A, Hofmann WK, Haendeler J, Rossig L, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce senescence and increase proliferation of endothelial progenitor cells via regulation of cell cycle regulatory genes. *Circ Res*. 2003;92:1049-55.
- Hidaka Y, Eda T, Yonemoto M, Kamei T. Inhibition of cultured vascular smooth muscle cell migration by simvastatin (MK-733). *Atherosclerosis*. 1992;95:87-94.
- Martínez-González J, Badimon L. Human and porcine smooth muscle cells share similar proliferation dependence on the mevalonate pathway: implication for *in vivo* interventions in the porcine model. *Eur J Clin Invest*. 1996;26:1023-32.
- Vincent L, Chen W, Hong L, Mirshahi F, Mishal Z, Mirshahi-Khorassani T, et al. Inhibition of endothelial cell migration by cerivastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor: contribution to its anti-angiogenic effect. *FEBS Lett*. 2001;495:159-66.
- Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med*. 2000;6:1004-10.
- Park HJ, Kong D, Iruela-Arispe L, Begley U, Tang D, Galper JB. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogenesis by inhibiting the geranylgeranylation of RhoA. *Circ Res*. 2002;91:143-50.
- Vincent L, Soria C, Mirshahi F, Opolon P, Mishal Z, Vannier JP, et al. Cerivastatin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, inhibits endothelial cell proliferation induced by angiogenic factors *in vitro* and angiogenesis *in vivo* models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:623-9.
- Weis M, Heeschen C, Glassford AJ, Cooke JP. Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation*. 2002;105:739-45.
- Urbich C, Dernbach E, Zeiher AM, Dimmeler S. Double-edged role of statins in angiogenesis signaling. *Circ Res*. 2002;90:737-44.
- Brouet A, Sonveaux P, Dessy C, Moniotte S, Balligand JL, Feron O. Hsp90 and caveolin are key targets for the proangiogenic nitric oxide-mediated effects of statins. *Circ Res*. 2001;89:866-73.
- Shimada T, Takeshita Y, Murohara T, Sasaki K, Egami K, Shintani S, et al. Angiogenesis and vasculogenesis are impaired in the precocious-aging klotho mouse. *Circulation*. 2004;110:1148-55.
- Okamoto T, Yamagishi S, Inagaki Y, Amano S, Koga K, Abe R, et al. Angiogenesis induced by advanced glycation end products and its prevention by cerivastatin. *FASEB J*. 2002;16:1928-30.
- Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem*. 1998;273:24266-71.
- Martínez-González J, Raposo B, Rodríguez C, Badimon L. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition prevents endothelial NO synthase down regulation by atherogenic levels of native LDLs: balance between transcriptional and posttranscriptional regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:804-9.
- Chen J, Zhang ZG, Li Y, Wang Y, Wang L, Jiang H, et al. Statins induce angiogenesis, neurogenesis, and synaptogenesis after stroke. *Ann Neurol*. 2003;53:743-51.
- Fulton D, Gratton JP, McCabe TJ, Fontana J, Fujio Y, Walsh K, et al. Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase Akt. *Nature*. 1999;399:597-601 [fe de errores en: *Nature* 1999;400:792].
- Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature*. 1999;399:601-5.
- Rupp S, Badorff C, Koyanagi M, Urbich C, Fichtlscherer S, Aicher A, et al. Statin therapy in patients with coronary artery disease improves the impaired endothelial progenitor cell differentiation into cardiomyogenic cells. *Basic Res Cardiol*. 2004;99:61-8.
- Pourati I, Kimmelstiel C, Rand W, Karas RH. Statin use is associated with enhanced collateralization of severely diseased coronary arteries. *Am Heart J*. 2003;146:876-81.
- Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation*. 2002;106:3009-17.
- Schächinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1690-9.
- Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res*. 1989;49:4682-9 [fe de errores: *Cancer Res* 1990;50:1352].
- Doll RJ, Kirschmeier P, Bishop WR. Farnesyltransferase inhibitors as anticancer agents: critical crossroads. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2004;7:478-86.
- Casey PJ. Protein lipidation in cell signaling. *Science*. 1995;268:221-5.
- Graaf MR, Richel DJ, Van Noorden CJF, Guchelaar H-J. Effects of statins and farnesyltransferase inhibitors on the development and progression of cancer. *Cancer Treat Rev*. 2004;30:609-41.
- Feleszko W, Balkowiec EZ, Sieberth E, Marczak M, Dabrowska A, Giermasz A, et al. Lovastatin and tumor necrosis factor- α exhibit potentiated antitumor effects against Ha-ras-transformed murine tumor via inhibition of tumor-induced angiogenesis. *Int J Cancer*. 1999;81:560-7.
- Horiguchi A, Sumitomo M, Asakuma J, Asano T, Asano T, Hayakawa M. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, fluvastatin, as a novel agent for prophylaxis of renal cancer metastasis. *Clin Cancer Res*. 2004;10:8648-55.
- Sata M, Nishimatsu H, Osuga J, Tanaka K, Ishizaka N, Ishibashi S, et al. Statins augment collateral growth in response to ischemia but they do not promote cancer and atherosclerosis. *Hypertension*. 2004;43:1214-20.
- Ungvari Z, Pacher P, Csizsar A. Can simvastatin promote tumor growth by inducing angiogenesis similar to VEGF? *Med Hypotheses*. 2002;58:85-6.
- Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G, et al. Report of the conference on low blood cholesterol: mortality associations. *Circulation*. 1992;86:1046-60.

38. Davey Smith G, Pekkanen J. Should there be a moratorium on the use of cholesterol lowering drugs? *BMJ*. 1992;304:431-4.
39. Newman TB, Hulley SB. Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. *JAMA*. 1996;275:55-60.
40. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9.
41. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360: 1623-30.
42. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
43. Bjerre LM, LeLorier J. Do statins cause cancer? A meta-analysis of large randomized clinical trials. *Am J Med*. 2001;110:716-23.
44. Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, Wilhelmsen L, Faergeman O, Thorgeirsson G, et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 2004;364:771-7.
45. Graaf MR, Beiderbeck AB, Egberts AC, Richel DJ, Guchelaar HJ. The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol*. 2004;22:2388-94.