

Antiangiogénesis y estatinas

J. Martínez-González y C. Rodríguez

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

Los resultados de algunos estudios clínicos sugieren que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, o estatinas, ejercen efectos cardioprotectores independientemente de su efecto hipolipemiante. Uno de los efectos pleiotrópicos de las estatinas más estudiados es su capacidad de modificar la función endotelial y de modular la angiogénesis. Las estatinas ejercen un efecto bifásico sobre la angiogénesis dependiente de la dosis: a bajas concentraciones promueven la angiogénesis (proangiogénicas), mientras que a concentraciones superiores la inhiben (antiangiogénicas). Aunque parte del potencial efecto antiangiogénico pueda derivarse de su actividad antiinflamatoria, las estatinas pueden inhibir mecanismos implicados en la angiogénesis. Los efectos antiangiogénicos son consecuencia de la reducción de la isoprenilación de proteínas clave (RhoA) que intervienen en vías de señalización que regulan la migración, la proliferación y la organización del citosqueleto celular. Actualmente se desconoce el impacto real del potencial antiangiogénico de las estatinas sobre la arteriosclerosis y otras enfermedades, como el cáncer, en las que la angiogénesis es un componente fisiopatológico importante. De hecho, los resultados de algunos estudios clínicos sugieren que estos fármacos podrían reducir la incidencia de cáncer. Sin embargo, se necesitan estudios diseñados específicamente para determinar si la actividad antiangiogénica de las estatinas es relevante en la arteriosclerosis y si puede influir en el crecimiento y la propagación de los tumores.

Palabras clave:
Angiogénesis. Estatinas. Arteriosclerosis. Cáncer.

Correspondencia: Dr. J. Martínez González.
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

ANTI-ANGIOGENESIS AND STATINS

The results of some clinical studies suggest that HMG-CoA reductase inhibitors, or statins, have cardioprotective effects that are independent of their lipid lowering effects. One of the most widely studied pleiotropic effects of statins is their ability to modify endothelial function and to modulate angiogenesis. Statins exercise a biphasic effect on angiogenesis, depending on the dose: at low concentrations they promote angiogenesis (pro-angiogenic effect) while at higher concentrations they inhibit it (anti-angiogenic effect). Although some of the potential anti-angiogenic effects could be derived from their anti-inflammatory activity, statins can inhibit key angiogenic mechanisms. The anti-angiogenic effects are a consequence of the reduction of isoprenylation of key proteins (i.e. RhoA), which intervene in signaling pathways that regulate the migration, proliferation and organizations of the cellular cytoskeleton. Currently, the real impact of the anti-angiogenic potential of statins on arteriosclerosis and on other diseases, such as cancer, in which angiogenesis is an important physiopathological component is unknown. Indeed, the results of some clinical studies suggest that these drugs could reduce the incidence of cancer. However, studies specifically designed to determine whether the anti-angiogenic activity of statins is important in arteriosclerosis and whether it can influence the growth and propagation of tumors are required.

Key words:
Angiogenesis. Estatins. Arteriosclerosis. Cancer.

Introducción

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, o estatinas, son fármacos muy utilizados para el tratamiento de la hipercolesterolemia que han demostrado su eficacia cardioprotectora, tanto en

prevención primaria como secundaria. Algunos estudios sugieren que su actividad vasoprotectora no está exclusivamente relacionada con su efecto hipolipemiante¹. De hecho, estos fármacos pueden modular otras funciones celulares, algunas de ellas relacionadas con la capacidad de formación de nuevos vasos (neovascularización).

En un organismo adulto, la formación de nuevos vasos puede producirse a través de dos mecanismos distintos: por angiogénesis y por vasculogénesis. La angiogénesis se caracteriza por la formación de nuevos vasos (neovasos) a partir de otros preexistentes. Para ello, las células endoteliales migran, proliferan y se organizan formando angiotubos, que posteriormente maduran hasta constituir un vaso funcional². La vasculogénesis, en cambio, se refiere al proceso de fusión de las células endoteliales progenitoras que posteriormente se diferencian a células endoteliales para formar nuevas estructuras vasculares². Por tanto, angiogénesis y vasculogénesis se producen a través de mecanismos distintos. La angiogénesis es esencial para el desarrollo y el crecimiento normal, y desempeñan un papel clave en procesos patológicos como la arteriosclerosis y el cáncer; por ello, su inhibición se contempla como una posible estrategia terapéutica.

En este contexto, han generado un gran interés los potenciales efectos antiangiogénicos de las estatinas. Aunque actualmente sólo se ha aprobado el uso de estos fármacos como hipolipemiantes, algunos datos sugieren que podrían ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades, como el cáncer, sobre la base, al menos en parte, de su actividad antiangiogénica. Recientemente hemos revisado de manera conjunta las evidencias experimentales y clínicas sobre los efectos proangiogénicos y antiangiogénicos de las estatinas³; en el presente artículo comentamos de manera más extensa los mecanismos a través de los que las estatinas pueden inhibir la formación de nuevos vasos y el impacto clínico que ello puede tener sobre enfermedades como la arteriosclerosis y el cáncer.

Mecanismos básicos implicados en la angiogénesis

Para que tenga lugar la angiogénesis se han de activar múltiples procesos moleculares y celulares. Brevemente, la angiogénesis requiere: *a)* la activación de las células endoteliales de un vaso adulto y la vasodilatación; *b)* la degradación de la membrana basal y de la matriz extracelular; *c)* la migración de las células endoteliales activadas hacia el foco angiogénico; *d)* la proliferación de las células endoteliales en los nuevos vasos en formación; *e)* la for-

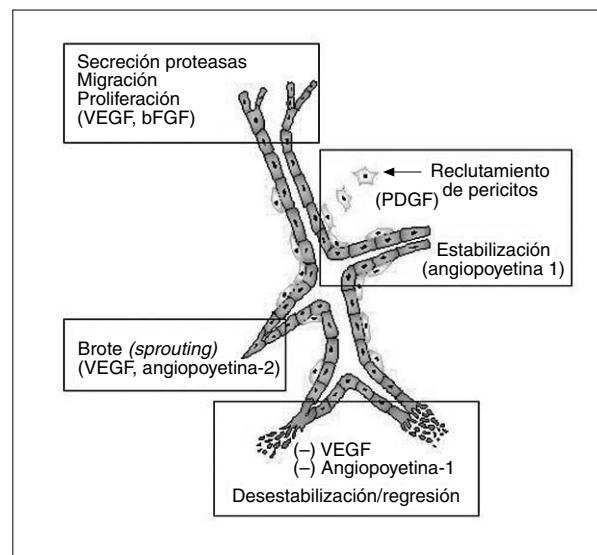


Figura 1. Se muestran las distintas fases que tienen lugar durante la angiogénesis. En la parte inferior se ilustra la situación opuesta, en la que la falta de ciertos factores como el VEGF puede llevar a la desestabilización y regresión de los vasos. bFGF: factor de crecimiento de fibroblastos básico; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

mación del “patrón” del nuevo vaso; *f)* la maduración, con la formación de una nueva membrana basal, el reclutamiento de pericitos y, en algunos casos, de células musculares lisas vasculares (CMLV)² (fig. 1).

La angiogénesis es desencadenada por factores físicos, como el estrés hemodinámico y la hipoxia, y es potenciada por diferentes factores angiogénicos. Los factores angiogénicos más analizados son los de la familia del factor de crecimiento del endotelio vascular (*vascular endothelial growth factor [VEGF]*), integrada por VEGF-A, B, C y D y por el factor de crecimiento de la placenta (*placental growth factor [PGF]*) y los miembros de la familia del factor de crecimiento de fibroblastos básico (*basic fibroblast growth factor [bFGF]*)². Estos factores de crecimiento activan vías de señalización a través de las que se regula la expresión de diferentes genes, cuyos productos intervienen en cada una de las fases comentadas anteriormente. La naturaleza de estas proteínas es diversa, ya que intervienen enzimas que catalizan la síntesis de sustancias vasoactivas (como la óxido nítrico sintasa endotelial [eNOS]), enzimas proteolíticas que degradan la matriz extracelular (como las metaloproteasas [MMP]), moléculas de adhesión, proteínas del citosqueleto celular, componentes de la matriz extracelular y factores que regulan la proliferación y el ciclo celular (inhibidores frente a activadores, como p27 y p21 frente a

Tabla 1. Efectos antiangiogénicos de las estatinas y mecanismos implicados

Efecto antiangiogénico	Mecanismo
Inhibición de la migración	Alteración del citosqueleto y de la formación de fibras de estrés
Inhibición de la degradación de membrana basal y matriz extracelular	Reducción de la expresión y actividad de MMP
Inhibición de la proliferación	Inhibición de la síntesis y secreción de PAI-1
Inducción de apoptosis	Interferencia con vías de señalización
Reducción niveles de VEGF	Reducción actividad de factores de transcripción (p. ej., AP-1, NOR-1) Aumento de inhibidores del ciclo celular (p21 y p27)
	Aumento de la actividad de caspasas
	Inhibición de la expresión de Bcl-2
	Aumento de la expresión y exposición en superficie de la integrina $\beta 4$
	Reducción actividad de factores de transcripción (NF- κ B, AP-1 y HIF-1 α)

MMP: metaloproteasa de matriz; PAI-1: inhibidor-1 del activador del plasminógeno.

La mayoría de efectos son dependientes de la inhibición de la isoprenilación de RhoA (proteína geranilgeranilada), aunque otros, como la reducción de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), también dependen de proteínas farnesiladas.

ciclinas). Por tanto, la angiogénesis es un proceso “complejo” que puede ser interferido en distintas localizaciones.

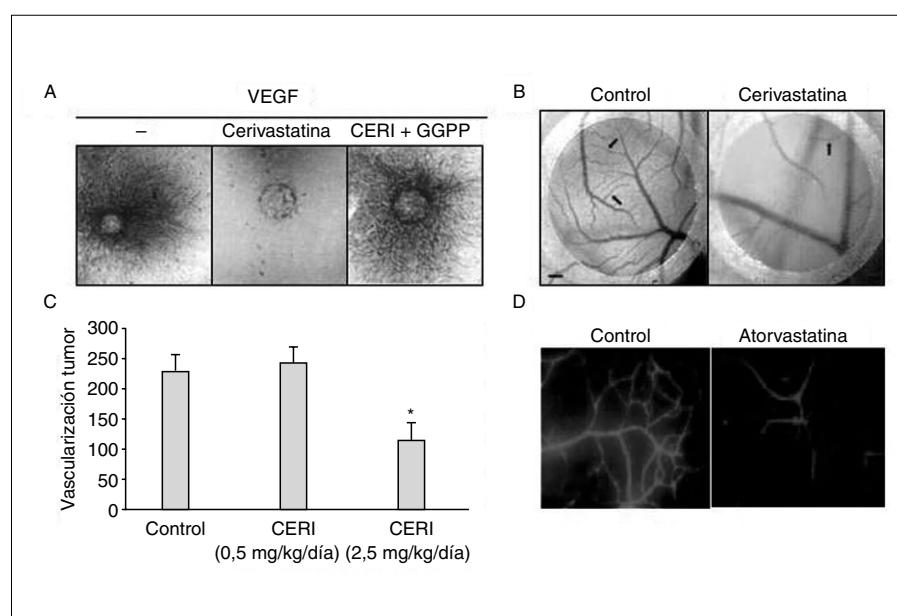
En los siguientes apartados se analizan los resultados que indican que las estatinas pueden inhibir la angiogénesis y los mecanismos a través de los que se produce este efecto. En la tabla 1 se presenta un resumen de los efectos antiangiogénicos de las estatinas y de los mecanismos implicados.

Las estatinas inhiben la angiogénesis: efecto bifásico

La angiogénesis implica que las células endoteliales de un vaso adulto se activen, migren y proliferen para formar extensiones (angiotubos). Distintos auto-

res han demostrado que las estatinas ejercen efectos bifásicos sobre la angiogénesis dependientes de la dosis. En dosis bajas inducen efectos proangiogénicos^{4,6}, mientras que en dosis superiores inhiben la formación de angiotubos de forma dependiente de la dosis⁴⁻¹⁰. La inhibición de la angiogénesis se ha observado en sistemas especiales de cultivo, en los que se utilizan matrices de colágeno, fibrina o matrigel⁴⁻¹⁰, pero también en modelos *in vivo* (fig. 2). En el modelo de inducción de angiogénesis por inflamación en el que se implanta un disco subcutáneamente en ratones, la administración de dosis bajas de atorvastatina estimula la formación de capilares; en cambio, se inhibe al aumentar la dosis⁵. En este mismo estudio se demostró que la dosis superior de atorvastatina reducía

Figura 2. Efecto antiangiogénico de las estatinas en distintos modelos de experimentación. A: Cerivastatina (10 ng/ml) inhibe la formación de angiotubos en geles tridimensionales de fibrina. Modificada de Vincent et al⁴. B: Efecto antiangiogénico de la cerivastatina (50 ng durante 4 días) en el modelo de membrana corioalantoidea de embrión de pollo. Modificada de Vincent et al¹¹. C: Gráfica que muestra cómo dosis elevadas de cerivastatina reducen la vascularización de los tumores inducidos mediante la inyección de células LLC1 a ratones. Modificada de Weiss et al⁵. D: Inhibición de la angiogénesis por atorvastatina (2,5 mg/kg/día) en el modelo de inflamación con disco en ratón. Modificada de Weiss et al⁵. VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; CERI: cerivastatina; GGPP: geranilgeranilpirofósfato.



la vascularización y el tamaño de los tumores en el modelo de cáncer de pulmón de Lewis⁵. Vincent et al¹¹ también observaron que la cerivastatina inhibe la angiogénesis, tanto en un modelo de ratón en el que se induce la formación de angiotubos mediante implantación de matrigel/bFGF subcutáneamente, como en el modelo de membrana corioalantoidea (MCA) de embrión de pollo. Por último, se ha demostrado que la simvastatina inhibe la formación de capilares inducida por bFGF y VEGF en el modelo de córnea en ratón y en el de MCA⁷. En estos estudios se demuestra que la inhibición de la angiogénesis se produce a través de un mecanismo dependiente de RhoA^{4,7,11}; de hecho, es mimetizada por la exotoxina C3 (un inhibidor de RhoA) y por un dominante negativo de RhoA⁷.

Aunque las dosis necesarias para que las estatinas inhiban la angiogénesis son superiores a las que se requieren para que sean proangiogénicas, debe destacarse que en algunos estudios se observa una inhibición significativa de la formación de angiotubos con dosis compatibles con las concentraciones plasmáticas que se alcanzan cuando estos fármacos se utilizan como hipolipemiantes^{5-7,10}.

Antiangiogénesis: inhibición de la migración de las células endoteliales

Al igual que sucede con la formación de angiotubos, las estatinas tienen un efecto bifásico sobre la migración de las células endoteliales, de modo que las dosis bajas tienden a incrementarla, mientras que las dosis superiores la inhiben^{4,5,8}. Este efecto inhibitorio se ha constatado en modelos de “reparación tisular” y cámaras de Boyden modificadas. En los primeros se elimina parte de la monocapa de células y se determina la capacidad de las células endoteliales de migrar para “restaurar” su integridad. En este modelo, las dosis “moderadas y elevadas” de estatinas inhiben la migración de las células endoteliales, tanto las basales como las inducidas por factores de crecimiento, como el VEGF^{4,5,7}. En las cámaras de Boyden modificadas se determina la capacidad de las células endoteliales (CE) de atravesar una membrana porosa que separa las células, situadas en la parte superior, de una cámara inferior en la que se añade un agente quimiotáctico (p. ej., bFGF, VEGF, etc.)⁴. En ambos sistemas, la inhibición de la migración producida por las estatinas es revertida por el geranilgeranilpirofosfato (GGPP), pero no por el farnesilpirofosfato (FPP), lo que indica que están implicadas proteínas geranilgeraniladas⁴. La proteína que parece desempeñar un papel fundamental en este proceso es RhoA⁴, que se localiza en la membrana y en las extensiones (lamelipodia) que se forman en las

fibras de estrés. La importancia de RhoA en la migración de las CE se ha corroborado mediante experimentos en los que se inhibe su función mediante el bloqueo de la Rho-cinasa (ROCK, efecto de RhoA) con inhibidores como el Y-27632, o bien sobreexpresando un dominante negativo de RhoA¹². El tratamiento con estatinas hace que RhoA (sin grupo GGPP) quede deslocalizado en el citoplasma y no se active la ROCK, lo que se traduce en una reducción de la fosforilación de la cadena ligera de la miosina (*myosin light chain [MLC]*)^{4,13}. Además, se alteran de forma determinante la organización del citosqueleto y la formación de las fibras de estrés que se produce por interacción en la membrana (puntos de adhesión focal) de los filamentos de actina con proteínas que son clave para la actividad migratoria de la célula^{4,13}. Recientemente se han utilizado sistemas de micromatrices y se ha demostrado que las estatinas modulan la expresión de múltiples genes, entre los que destacan los que participan de forma directa o indirecta en la migración, como varias proteínas del citosqueleto celular^{13,14}.

Antiangiogénesis: inhibición de metaloproteasas (MMP) y PAI-1

Para que las células endoteliales migren necesitan degradar la membrana basal y la matriz extracelular mediante enzimas especializadas (MPP). El efecto inhibitorio de las estatinas sobre la migración de las células endoteliales se asocia con una reducción de la expresión y de la actividad de ciertas MMP, como la MMP-1¹⁵, la MMP-2^{4,16} y la MMP-9¹⁷. Este efecto se ha observado fundamentalmente en células en cultivo^{4,15,16}, pero también en la pared vascular de modelos animales¹⁷.

En la angiogénesis también desempeña un papel activo el sistema del plasminógeno (t-PA/urocinasa), que participa en la degradación de la matriz extracelular y, paradójicamente, también el inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1). Al parecer, PAI-1 es esencial para la formación de capilares, ya que protege de una proteólisis excesiva¹⁸. Por tanto, parte de los efectos antiangiogénicos de las estatinas puede atribuirse a que inhiben la síntesis y la secreción de PAI-1 por las células endoteliales^{19,20}. El efecto es preventido por GGPP y mimetizado por la exotoxina C3, lo que sugiere que es dependiente de RhoA^{19,20}.

Antiangiogénesis: inhibición de la proliferación de las células endoteliales

El efecto de las estatinas sobre la proliferación de las células endoteliales también parece ser bifásico, según la dosis. Las dosis bajas aumentan la proliferación, mientras que las dosis superiores la inhiben^{5,11}.

Aunque las dosis efectivas para inhibir la proliferación dependen de cada estatina, es un efecto de clase que se ha observado frente a distintos agentes proangiogénicos, como VEGF, bFGF, oncostatina M (OSM) o los productos finales de glicación avanzada (*advanced glycation end products [AGE]*)^{5,9,11}.

La inhibición de la proliferación se debe sobre todo a la interferencia de la isoprenilación de Rho. La preponderancia de Rho frente a proteínas farnesiladas, como Ras, en la migración/proliferación celular se explica porque muchas de las vías de señalización que controlan estos procesos confluyen en Rho. Así, la inhibición de la proliferación cursa con un bloqueo de la transición G1/S del ciclo celular, debido al aumento de los valores de expresión de p21¹¹ y p27²¹, inhibidores del ciclo celular, cuyo aumento es secundario a la inhibición de la isoprenilación de RhoA. La inhibición de RhoA también se traduce en una reducción de la fosforilación de la cinasa de adhesión focal (*focal adhesion kinase [FAK]*) y de Akt^{7,11}, procesos ambos implicados en la migración y la proliferación celular. En último término, la interferencia de vías de señalización en las que participa RhoA causa la atenuación o inhibición de la activación de diferentes factores de transcripción implicados en la proliferación celular. En este sentido, se ha descrito que, en las células endoteliales, las estatinas reducen la actividad de los factores de transcripción AP-1 (*activator factor-1*) y NF-κB (*nuclear factor-kappaB*)^{9,22}. Finalmente, en un estudio reciente nuestro grupo ha descrito por primera vez que las estatinas inhiben la expresión de NOR-1 (*neuron-derived orphan receptor 1*), un receptor nuclear huérfano implicado en la migración y la proliferación de las células endoteliales y las CMLV^{23,24}.

Antiangiogénesis: inducción de apoptosis de las células endoteliales

Los factores angiogénicos, como VEGF, son también factores de supervivencia²⁵ y debido a que con frecuencia se observa una correlación entre la inhibición de la angiogénesis por las estatinas con la inducción de apoptosis, se ha propuesto que su actividad antiangiogénica puede deberse, al menos en parte, a que inducen la muerte de las células endoteliales por apoptosis^{5,8,10}. En efecto, en el rango de dosis en el que estos fármacos inhiben la angiogénesis se ha descrito un aumento de la actividad de las caspasas y una reducción de la expresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2⁵. En este efecto apotótico/antiangiogénico de las estatinas también se ha implicado a la integrina β4, cuya expresión y exposición en superficie aumenta al tratar las células endoteliales con estatinas^{10,13}, y cuyo bloqueo con

anticuerpos específicos previene la apoptosis inducida por estos fármacos¹⁰. Al igual que la migración y la proliferación, la apoptosis también es dependiente de proteínas geranilgeraniladas¹⁰.

Antiangiogénesis: efecto sobre la producción de VEGF

El VEGF es probablemente la citocina con una mayor actividad proangiogénica; por ese motivo se ha investigado si las estatinas modulan su producción en las células vasculares. Los resultados obtenidos en células endoteliales y CMLV en cultivo son contradictorios. De hecho, en CMLV se ha descrito que las estatinas estimulan la producción de VEGF; en cambio, en las células endoteliales el efecto depende de la concentración y del tipo celular⁶. El efecto inhibitorio es muy patente en las células endoteliales microvasculares^{5,6,9,22}. La reducción de la expresión de VEGF por las estatinas en las células endoteliales se ha asociado tanto con la inhibición de proteínas farnesiladas (Ras) como geranilgeraniladas (Rho), al parecer según la vía preferente a través de la cual los inductores incrementan la expresión de VEGF. Así, la inhibición de la expresión de VEGF producido por la cerivastatina en células endoteliales estimula por los AGE es secundaria a la inhibición de la activación de NFκB y AP-1, efecto dependiente de RAS/ERK. En cambio, la inhibición de los efectos mediados por la hipoxia se asocia con la reducción de la actividad de HIF-1α (*hypoxia-inducible factor-1alpha*)²², un factor de transcripción clave en la expresión de VEGF y de su receptor VEGFR-2 (principal mediador de los efectos proangiogénicos)⁵, y es un efecto dependiente de las proteínas geranilgeraniladas (p. ej., Rho)⁵.

La inhibición de la producción de VEGF por las estatinas observada en células endoteliales en cultivo concuerda con los resultados obtenidos en animales de experimentación, en los que se ha demostrado que el tratamiento con estos fármacos reduce el contenido de los neovasos^{17,26} y la expresión de VEGF en las lesiones¹⁷. Además, lo que es más importante, estos resultados coinciden con la reducción de los valores circulantes de VEGF descrita en pacientes hipercolesterolemicos con cardiopatía isquémica, al ser tratados con atorvastatina y fluvastatina^{27,28}.

Relevancia de la inhibición de la angiogénesis en las lesiones arterioscleróticas

Los neovasos se encuentran tanto en las lesiones arterioscleróticas primarias como en las reestenóticas en pacientes con cardiopatía isquémica y en modelos animales³. Proceden del sistema de microvasos de la adventicia (*vasa vasorum*) y son más

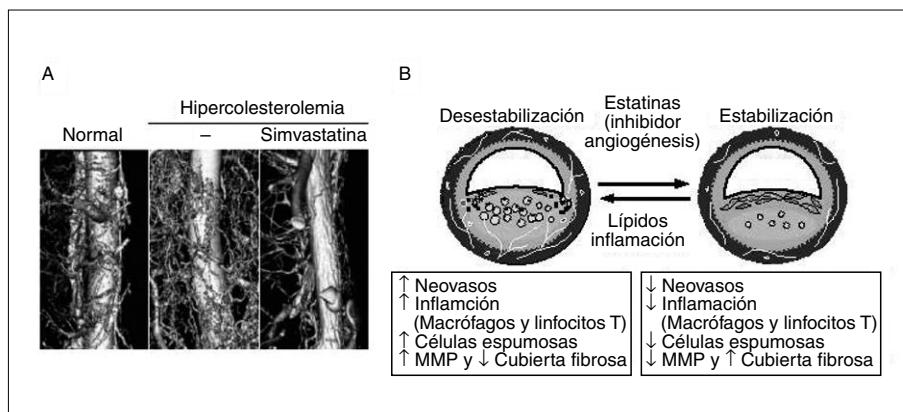


Figura 3. Inhibición de la formación de neovasos en la pared vascular por las estatinas. A: Imágenes de microtomografía computarizada que muestra el aumento de vascularización en las arterias coronarias de un cerdo tratado con una dieta hipercolesterolémica y cómo la administración de simvastatina (40 mg/día) inhibe tal efecto. B: Esquema que muestra el efecto estabilizador de las estatinas (y de otros inhibidores de la angiogénesis) sobre las lesiones ateroscleróticas. MMP: metaproteasas.

abundantes en las lesiones cuyo tamaño excede una dimensión crítica. La presencia de neovasos favorece el crecimiento de las lesiones porque facilitan el aporte de nutrientes y oxígeno a las células³; de hecho, en las lesiones ateroscleróticas ricas en neovasos se detecta una mayor actividad proliferativa²⁹. En este sentido, en un estudio reciente demostramos que las lesiones tipo VI, en las que como consecuencia de un episodio trombótico se han liberado localmente factores de crecimiento, son las que presentan mayor número de neovasos³⁰.

De acuerdo con la concepción actual de la arteriosclerosis como una enfermedad inflamatoria crónica, la angiogénesis formaría parte de la respuesta vascular que contribuye a mantener este estado inflamatorio. De hecho, los neovasos normalmente se localizan en áreas ricas en macrófagos, linfocitos T y mastocitos, células que secretan factores de crecimiento y citocinas que activan la angiogénesis. A la inversa, la proximidad de los infiltrados inflamatorios y la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio de los neovasos sugieren que éstos pueden ser una vía a través de la cual las células inflamatorias penetran en las lesiones. Éste sería uno de los motivos por los que los neovasos aumentan la inestabilidad de las lesiones, como sugieren los estudios en los que se ha encontrado una mayor densidad de neovasos en las lesiones causantes de sintomatología clínica^{31,32}. Además, en los neovasos en crecimiento, las células endoteliales expresan MMP que degradan la matriz extracelular, lo que contribuye a debilitar la cubierta fibrosa de las lesiones y puede favorecer procesos de hemorragia intraplaca. Por tanto, la inhibición de la angiogénesis puede contribuir a reducir el desarrollo de las lesiones y a aumentar su estabilidad. Esta hipótesis se ha investigado recientemente por varios grupos, entre los que destacan Moulton et

al^{33,34}, que han demostrado que los inhibidores “específicos” de la angiogénesis reducen la formación de neovasos y la arteriosclerosis.

Sin embargo, el potencial terapéutico de controlar la formación de neovasos ya había sido sugerido por varios estudios en los que se observó que, al modular los valores plasmáticos de lípidos, se reducía la presencia de neovasos en las lesiones. Así, en un modelo de arteriosclerosis en primates se demostró que las condiciones que producían la regresión de las lesiones (control de la dieta o administración de una estatina) también hacían disminuir el contenido de los neovasos²⁶. En conejos con lesiones establecidas, el control de la hipercolesterolemia disminuye el tamaño de las lesiones, el contenido en macrófagos, la actividad de las MMP y el grado de neovascularización³⁵. Por tanto, la inhibición de la angiogénesis por las estatinas puede ser el resultado de su actividad hipolipemiante, que se traduce, entre otras cosas, en una reducción de la infiltración de monocitos/macrófagos. De este modo se interfiere el mecanismo de retroalimentación positiva, que en condiciones fisiopatológicas se establece entre el desarrollo de los neovasos y la infiltración de estas células. Sin embargo, las estatinas también podrían modular la angiogénesis actuando sobre las células endoteliales a través de los mecanismos comentados en los apartados anteriores. De hecho, recientemente, Wilson et al¹⁷ demostraron que la simvastatina reduce la formación de neovasos en la pared vascular del modelo porcino de hipercolesterolemia a través de un mecanismo independiente de su efecto hipolipemiante (fig. 3). El efecto se asoció con una reducción de las concentraciones de HIF-1 α , VEGF, MMP-2 y MMP-9, lo que indica que las estatinas pueden modular moléculas clave en diferentes fases del proceso angiogénico.

Antiangiogénesis de las estatinas y cáncer

En numerosos estudios se ha analizado el potencial anticancerígeno de las estatinas, que se basa en la capacidad de estos fármacos para inhibir el ciclo celular, inducir apoptosis y reducir las propiedades de adhesión, migratorias e invasivas de las células cancerígenas^{36,37}. Sin embargo, también se ha demostrado que pueden disminuir la angiogénesis en los tumores^{5,38,39}. En este sentido, se ha observado que la lovastatina es capaz de potenciar los efectos inhibitorios del TNF- α sobre la vascularización y el crecimiento de tumores inducidos experimentalmente en ratones³⁸. También en el modelo *in vivo* de cáncer de pulmón de Lewis, dosis elevadas de cerivastatina disminuyeron la vascularización y el crecimiento del tumor en más del 50%⁵. Más recientemente también se ha observado que la fluvastatina inhibe la formación de angiotubos en cultivos de una línea celular de cáncer renal y es capaz de reducir de manera significativa las metástasis pulmonares en ratones a los que se inoculan estas células³⁹.

Debido al efecto dual de las estatinas sobre la angiogénesis, se ha planteado la cuestión de si a las dosis a las que se utilizan como hipolipemiantes pueden ejercer algún efecto sobre los tumores. Los estudios experimentales en modelos animales indican que las dosis necesarias para actuar sobre los tumores son más elevadas que las hipolipemiantes, y a la inversa, que las dosis de estatinas que aumentan la vascularización en respuesta a la isquemia no ejercen ningún efecto sobre el crecimiento de los tumores^{5,40}. En el ámbito clínico, la inmensa mayoría de los estudios indica que las estatinas son fármacos seguros que no aumentan la incidencia de cáncer^{41,42}. Por el contrario, 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 simvastatina⁴³. En diferentes estudios observacionales también se sugiere que las estatinas pueden tener un efecto claramente protector frente al cáncer³⁷. Sin embargo, se necesitan estudios clínicos diseñados de manera específica para determinar si la actividad antiangiogénica de las estatinas puede inhibir el crecimiento y la propagación de los tumores.

En resumen, el efecto de las estatinas sobre la angiogénesis depende de una serie de factores (estatina utilizada y su concentración, tipo de célula y condiciones experimentales) que han contribuido a que los resultados de muchos estudios sean aparentemente contradictorios. Lo que parece claro es que a partir de una determinada concentración estos

fármacos pueden inhibir la angiogénesis, aunque en la actualidad se desconoce si la actividad antiangiogénica es relevante en las concentraciones en las que se utilizan como agentes hipolipemiantes.

Bibliografía

- Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*. 1998;97:1440-5.
- Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Natur Med*. 2003;9:653-60.
- Martínez González J, Badimon L. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, angiogénesis y cáncer. *Clin Invest Arterioscl*. 2005;17 Supl 2:31-9.
- 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 antiangiogenic effect. *FEBS Lett*. 2001;495:159-66.
- Weis M, Heeschen C, Glassford AJ, Cooke JP. Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation*. 2002;105:739-45.
- Frick M, Dulak J, Cisowski J, Jozkowicz A, Zwick R, Alber H, et al. Statins differentially regulate vascular endothelial growth factor synthesis in endothelial and vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2003;170:229-36.
- Park HJ, Kong D, Irueña-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.
- Urbich C, Dernbach E, Zeiher AM, Dimmeler S. Double-edged role of statins in angiogenesis signaling. *Circ Res*. 2002;90:737-44.
- 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.
- Feng C, Ye C, Liu X, Ma H, Li M. Beta4 integrin is involved in statin-induced endothelial cell death. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323:858-64.
- 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 in vivo models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:623-9.
- Van Nieuw Amerongen GP, Koolwijk P, Versteilen A, Van Hinsbergh VW. Involvement of RhoA/Rho kinase signaling in VEGF-induced endothelial cell migration and angiogenesis in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:211-7.
- Jacobson JR, Dudek SM, Birukov KG, Ye SQ, Grigoryev DN, Girgis RE, et al. Cytoskeletal activation and altered gene expression in endothelial barrier regulation by simvastatin. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2004;30:662-70.
- Morikawa S, Takabe W, Mataki C, Wada Y, Izumi A, Saito Y, et al. Global analysis of RNA expression profile in human vascular cells treated with statins. *J Atheroscler Thromb*. 2004;11:62-72.
- Ikeda U, Shimpou M, Ohki R, Inaba H, Takahashi M, Yamamoto K, et al. Fluvastatin inhibits matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells. *Hypertension*. 2000;36:325-9.
- McGinn S, Poronnik P, Gallery ED, Pollock CA. The effects of high glucose and atorvastatin on endothelial cell matrix production. *Diabet Med*. 2004;21:1102-7.
- Wilson SH, Herrmann J, Lerman LO, Holmes DR Jr, Napoli C, Ritman EL, et al. Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial vasa vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *Circulation*. 2002;105:415-8.
- Bacharach E, Itin A, Keshet E. In vivo patterns of expression of urokinase and its inhibitor PAI-1 suggest a concerted role in regulating physiological angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:10686-90.
- Mussoni L, Banfi C, Sironi L, Arpaia M, Tremoli E. Fluvastatin inhibits basal and stimulated plasminogen activator inhibitor 1, but induces tissue type plasminogen activator in cultured human endothelial cells. *Thromb Haemost*. 2000;84:59-64.

20. Bourcier T, Libby P. HMG-CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:556-62.
21. Freedman DA, Folkman J. Maintenance of G1 checkpoint controls in telomerase-immortalized endothelial cells. *Cell Cycle.* 2004;3:811-6.
22. Dichtl W, Dulak J, Frick M, Alber HF, Schwarzacher SP, Ares MP, et al. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:58-63.
23. Martínez-González J, Rius J, Castello A, Cases-Langhoff C, Badimon L. Neuron-derived orphan receptor-1 (NOR-1) modulates vascular smooth muscle cell proliferation. *Circ Res.* 2003;92:96-103.
24. Crespo J, Martínez-González J, Rius J, Badimon L. Simvastatin inhibits NOR-1 expression induced by hyperlipemia by interfering with CREB activation. *Cardiovasc Res.* 2005;67:333-41.
25. Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med.* 1995;1:1024-8.
26. Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM, Libby P. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:684-91.
27. Alber HF, Dulak J, Frick M, Dichtl W, Schwarzacher SP, Pachinger O, et al. Atorvastatin decreases vascular endothelial growth factor in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1951-5.
28. Blann AD, Belgrave FM, Constans J, Conri C, Lip GY. Plasma vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in patients with hyperlipidemia and atherosclerosis and the effects of fluvastatin or fenofibrate. *Am J Cardiol.* 2001;87:1160-3.
29. Moulton KS. Plaque angiogenesis and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2001;3:225-33.
30. Juan-Babot JO, Martínez-González J, Berrozpe M, Badimon L. Neovascularización en arterias coronarias humanas con distintos grados de lesión. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:978-86.
31. Tenaglia AN, Peters KG, Sketch Jr MH, Annex BH. Neovascularization in atherectomy specimens from patients with unstable angina: implications for pathogenesis of unstable angina. *Am Heart J.* 1998;135:10-4.
32. McCarthy MJ, Loftus IM, Thompson MM, Jones L, London NJ, Bell PR, et al. Vascular surgical society of Great Britain and Ireland: angiogenesis and the atherosclerotic carotid plaque: association between symptomatology and plaque morphology. *Br J Surg.* 1999;86:707-8.
33. Moulton KS, Heller E, Konerding MA, Flynn E, Palinski W, Folkman J. Angiogenesis inhibitors endostatin or TNF-470 reduce intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 1999;99:1726-32.
34. Moulton KS, Vakili K, Zurkowski D, Soliman M, Butterfield C, Sylvin E, et al. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:4736-41.
35. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglia SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y, et al. 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.
36. Jakobisiak M, Golab J. Potential antitumor effects of statins. *Int J Oncol.* 2003;23:1055-69.
37. 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.
38. Feleszko W, Balkowiec EZ, Sieberth E, Marczik M, Dabrowska A, Giermasz A, et al. Lovastatin and tumor necrosis factor-alpha exhibit potentiated antitumor effects against Ha-ras-transformed murine tumor via inhibition of tumor-induced angiogenesis. *Int J Cancer.* 1999;81:560-7.
39. 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.
40. 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.
41. Bjerre LM, LeLorier J. Do statins cause cancer? A meta-analysis of large randomized clinical trials. *Am J Med.* 2001;110:716-23.
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. Strandberg TE, Pyorala K, Cook TJ, Wilhelmsen L, Faergeman O, Thorgerisson 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.