



ORIGINAL

Estudio in vitro sobre los efectos de las estatinas en las curvas de crecimiento celular y su reversión con mevalonato

Jesús Millan Núñez-Cortés^{a,*}, Ysmael Alvarez Rodriguez^b,
Granada Alvarez Novés^b, Carlos Recarte Garcia-Andrade^a y Luis Alvarez-Sala Walther^a

^a Servicio de Medicina Interna, Unidad de Riesgo Cardiovascular y Lípidos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^b Laboratorio de Investigación Biomédica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

Recibido el 4 de septiembre de 2013; aceptado el 9 de septiembre de 2013

Disponible en Internet el 12 de octubre de 2013

PALABRAS CLAVE

Estatinas;
Efectos pleiotrópicos;
Crecimiento celular

Resumen Los inhibidores de la HMG-Coa-reductasa, conocidos como estatinas, son los agentes farmacológicos disponibles en el mercado que tienen un mayor efecto hipocolesterolemiante. Los ensayos clínicos y las evidencias experimentales han demostrado que las estatinas tienen un potente efecto antiaterosclerótico. Este efecto es, en parte, la consecuencia del descenso de lípidos, pero también se debe a ciertas acciones pleiotrópicas.

Los llamados efectos pleiotrópicos se refieren a distintos aspectos de la función celular: inflamación, coagulación y actividad vasomotora. Estos efectos son mediados, bien indirectamente a través de la reducción del cLDL, o bien por vía directa en las funciones celulares. Aunque muchas de las acciones pleiotrópicas de las estatinas pueden ser un efecto de clase, alguna de ellas puede ser exclusiva de ciertos fármacos y mostrar diferencias en su actividad farmacológica. Así, aunque las estatinas tienen un efecto común sobre los niveles de cLDL, las diferencias en la estructura química y en el perfil farmacocinética pueden motivar variaciones en los efectos pleiotrópicos.

En el presente artículo analizamos los efectos in vitro de diferentes estatinas sobre diferentes líneas celulares de células implicadas en el proceso aterogénico: células endoteliales, fibroblastos y células musculares de la pared vascular. En relación con nuestros resultados, comprobamos que los efectos de diferentes dosis de diferentes estatinas sobre las curvas de crecimiento de las diferentes líneas celulares producen diferentes efectos, con independencia de los efectos dependientes de la clase. En consecuencia, los efectos pleiotrópicos sobre el crecimiento celular y su reversibilidad con mevalonato son diferentes según la molécula y la dosis empleadas.

© 2013 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesus.millan@salud.madrid.org (J. Millan Núñez-Cortés).

KEYWORDS

Statins;
Pleiotropic effects;
Cellular growth

In vitro study over statins effects on cellular growth curves and its reversibility with mevalonate

Abstract HMG-CoA-Reductase inhibitors, also known as statins, are currently the most powerful cholesterol-lowering drugs available on the market. Clinical trials and experimental evidence suggest that statins have heavy anti-atherosclerotic effects. These are in part consequence of lipid lowering but also result from pleiotropic actions of the drugs.

These so-called pleiotropic properties affect various aspects of cell function, inflammation, coagulation, and vasomotor activity. These effects are mediated either indirectly through LDL-c reduction or via a direct effect on cellular functions. Although many of the pleiotropic properties of statins may be a class effect, some may be unique to certain agents and account for differences in their pharmacological activity. So, although statins typically have similar effects on LDL-c levels, differences in chemical structure and pharmacokinetic profile can lead to variations in pleiotropic effects.

In this paper we analyze the in vitro effects of different statins over different cell lines from cells implicated in atherosclerotic process: endothelial cells, fibroblasts, and vascular muscular cells. In relation with our results we can prove that the effects of different doses of different statins provides singular effects over growth curves of different cellular lines, despite of a class-dependent effects. So, pleiotropic effects and its reversibility with mevalonate are different according with the molecule and the dose.

© 2013 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

Introducción

Las estatinas inhiben la biosíntesis intracelular de colesterol y son fármacos que soportan el peso del tratamiento hipocolesterolemizante en la actualidad. Por tanto, tienen un papel central en la prevención cardiovascular, hecho que ha sido constatado tanto en prevención primaria como en prevención secundaria¹.

En los últimos años, diversas evidencias han sugerido que la reducción de la morbimortalidad cardiovascular producida por las estatinas podría ser consecuencia no solo de la reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL (cLDL), sino también de otras acciones independientes atribuidas a tales fármacos. De hecho, algunos efectos protectores de las estatinas en modelos animales de hipercolesterolemia (reversión de la función endotelial) aparecen antes incluso que la reducción de los valores de cLDL², y en algunos estudios de intervención farmacológica la estatina empleada ha sido capaz de reducir los episodios isquémicos a las 16 semanas de tratamiento, un intervalo demasiado corto para que pueda atribuirse a cambios en los valores de las LDL³.

La información de que disponemos al respecto procede de los grandes estudios de intervención clínica, de los estudios de experimentación animal y de los estudios in vitro. Entre todos, se ha podido constatar que los efectos independientes de la reducción directa del colesterol son múltiples^{4,5}. Todos los hallazgos han llevado al convencimiento de que las estatinas tienen acciones independientes de la simple reducción de las concentraciones plasmáticas de cLDL, y que se han venido conociendo como efectos pleiotrópicos^{6,7}. Las principales acciones pleiotrópicas de las estatinas pueden estar relacionadas con influencias en algunos de los mecanismos patogénicos de la formación de la placa de ateroma: reversión de la disfunción endotelial, efecto antioxidante, antitrombótico, inmunomodulador o antiinflamatorio.

Además, su valoración ha permitido conocer que las estatinas son capaces de modificar el comportamiento celular: proliferación, muerte celular programada, adhesividad, movilidad.

Los efectos pleiotrópicos de las estatinas pueden jugar un papel importante en la reducción de la morbimortalidad de origen cardiovascular, por cuanto pueden proporcionar un valor añadido al efecto hipocolesterolemizante del fármaco⁸, sobre todo si tenemos en consideración que algunos de tales efectos se relacionan con un mecanismo antiproliferativo y antiinflamatorio⁹ y también antitrombótico¹⁰. Otros efectos se relacionan directamente con la proliferación celular que tiene lugar en la pared arterial.

Los principales protagonistas celulares que participan en el proceso aterogénico y que proceden de la propia pared vascular son las células endoteliales, las células musculares lisas y los fibroblastos. Otras son células «inmigrantes»: mononucleares (fundamentalmente monocitos, pero también linfocitos), polinucleares (granulocitos) y plaquetas.

El objetivo del presente trabajo es conocer cómo diferentes dosis de diferentes estatinas son capaces de modificar la curva de crecimiento de las diferentes células implicadas en el proceso aterogénico, y en qué grado. Asimismo, hemos querido comprobar si tales efectos son reversibles con la adición de mevalonato, confirmando así que son debidos directamente a la acción del fármaco en cuestión.

Material y métodos**Células**

Las líneas celulares establecidas han procedido de la *American Type Culture Collection* (ATCC), la *European Collection of Cell Cultures* (ECACC) y de líneas establecidas en nuestro laboratorio.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2839564>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2839564>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)