



ORIGINAL

# La atorvastatina inhibe la progresión de la lesión aterosclerótica inducida por el factor inductor débil de apoptosis similar al factor de necrosis tumoral en ratones deficientes en apolipoproteína E



Valvanera Fernández-Laso, Cristina Sastre, Jesús Egido,  
Jose L. Martín-Ventura y Luis M. Blanco-Colio\*

Laboratorio de Patología Vascular, Instituto de Investigación Sanitaria (ISS)-Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

Recibido el 27 de marzo de 2014; aceptado el 29 de abril de 2014  
Disponible en Internet el 12 de julio de 2014

## PALABRAS CLAVE

Aterosclerosis;  
Factor inductor débil  
de apoptosis similar  
al factor de necrosis  
tumoral;  
Atorvastatina;  
Inflamación

## Resumen

**Objetivos:** La interacción del factor inductor débil de apoptosis similar al factor de necrosis tumoral (TWEAK) con su receptor Fn14 acelera el desarrollo de la lesión aterosclerótica en ratones deficientes en ApoE (ApoE KO). En este trabajo hemos analizado el efecto de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, la atorvastatina, sobre el desarrollo de la lesión aterosclerótica acelerada por TWEAK en ratones ApoE KO.

**Materiales y métodos:** Se alimentaron ratones ApoE KO de 8 semanas de edad durante 4 semanas con una dieta hiperlipidémica y se aleatorizaron en 3 grupos: ratones tratados i.p. con salino (control), tratados con TWEAK recombinante (10 µg/kg/2 veces a la semana) o tratados con TWEAK recombinante más atorvastatina (1 mg/kg/día) durante 4 semanas más. Se analizó el tamaño, la composición celular, la respuesta inflamatoria y la expresión de Fn14 en las lesiones ateroscleróticas presentes en la raíz aórtica de los ratones.

**Resultados:** La inyección sistémica de TWEAK aumentó el tamaño de la lesión y el cociente colágeno/lípidos así como la respuesta inflamatoria asociada a un aumento en la actividad de NF-κB, expresión de MCP-1 y RANTES y a una mayor presencia de macrófagos en las placas ateroscleróticas de ratones ApoE KO. El tratamiento con atorvastatina fue capaz de prevenir los cambios inducidos por TWEAK en las lesiones ateroscleróticas. Finalmente, el tratamiento con atorvastatina disminuyó la expresión de Fn14 en las lesiones ateroscleróticas de ratones ApoE KO.

**Conclusiones:** La atorvastatina previene los efectos proaterogénicos inducidos por TWEAK en el ratón ApoE KO, efecto relacionado con la inhibición de la expresión de Fn14.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [lblanco@fjd.es](mailto:lblanco@fjd.es) (L.M. Blanco-Colio).

Estos resultados aportan nueva información sobre los efectos beneficiosos de las estatinas en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Atherosclerosis,  
Tumor necrosis  
factor-like weak  
inducer apoptosis;  
Atorvastatin;  
Inflammation

## Atorvastatin inhibits the atherosclerotic lesion induced by tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in apolipoprotein E deficient mice

### Abstract

**Aim:** Interaction of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) with its receptor Fn14 accelerates atherosclerotic plaque development in ApoE deficient mice (ApoE KO). In this work, an analysis has been made on the effect of an HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, on atherosclerotic plaque development accelerated by TWEAK in ApoE KO mice.

**Materials and methods:** Eight week-old ApoE KO mice were fed with a high cholesterol diet for 4 weeks. The animals were then randomized into 3 groups: mice injected i.p. with saline, recombinant TWEAK (10 µg/kg/twice a week), or recombinant TWEAK plus atorvastatin (1 mg/kg/day) for 4 weeks. The lesion size, cellular composition, lipid and collagen content were analyzed, as well as inflammatory response in atherosclerotic plaques present in aortic root of mice.

**Results:** TWEAK treated mice showed an increase in atherosclerotic plaque size, as well as in collagen/lipid ratio compared with control mice. In addition, macrophage content, MCP-1 and RANTES expression, and NF-κB activation were augmented in atherosclerotic plaques present in aortic root of TWEAK treated mice compared with control mice. Treatment with atorvastatin prevented all these changes induced by TWEAK in atherosclerotic lesions. Atorvastatin treatment also decreased Fn14 expression in the atherosclerotic plaques of ApoE KO mice.

**Conclusions:** Atorvastatin prevents the pro-atherogenic effects induced by TWEAK in ApoE KO mice, which could be related to the inhibition of Fn14 expression. The results of this study provide new information on the beneficial effects of statin treatment in cardiovascular diseases.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La aterosclerosis se define actualmente como una enfermedad inflamatoria dado que los principales componentes de la respuesta inflamatoria crónica están presentes durante el desarrollo de la placa de ateroma: reclutamiento celular, proliferación, neovascularización y esclerosis<sup>1</sup>. Las lesiones vasculares son causadas por una respuesta inflamatoria y fibroproliferativa en respuesta al daño. La interacción entre los ligandos de la superfamilia del factor de necrosis tumoral y sus receptores da lugar a diferentes respuestas biológicas que participan en el desarrollo de la lesión aterosclerótica. Entre otras, los miembros de la superfamilia del factor de necrosis tumoral incrementan la expresión de moléculas de adhesión, citocinas proinflamatorias, metaloproteinasas de matriz y factor tisular, los cuales favorecen la desestabilización de la placa aterosclerótica. En este sentido, el factor inductor débil de apoptosis similar al factor de necrosis tumoral (TWEAK) es una citocina proinflamatoria perteneciente a esta superfamilia que, a través de su único receptor funcional Fn14, está implicado en numerosos procesos fisiológicos y patológicos dependiendo del tipo celular y del ambiente<sup>2</sup>. Dentro de la vasculatura, TWEAK se expresa en la pared arterial sana<sup>3,4</sup> mientras que la expresión de Fn14 es prácticamente ausente<sup>4</sup>. Sin embargo, tanto TWEAK como Fn14 se expresan abundantemente en

la lesión aterosclerótica humana colocalizando con células de músculo liso vascular (CML) y macrófagos<sup>4</sup>. El eje TWEAK/Fn14 está implicado en diferentes procesos asociados al desarrollo y progresión de la lesión vascular como la inflamación<sup>5</sup>, proliferación y migración de CML<sup>6</sup>, trombosis<sup>7</sup> y angiogénesis<sup>6,7</sup>. En este sentido, se ha demostrado que la inyección sistémica y aguda (9 días) de TWEAK en ratones deficientes en la apolipoproteína E (ApoE KO) acelera el desarrollo de la lesión aterosclerótica<sup>8</sup>. Además, la inhibición de Fn14 mediante el empleo de una proteína de fusión Fn14-Fc reduce el tamaño de la lesión aterosclerótica en el ratón ApoE KO<sup>9</sup>. Finalmente, la delección génica o el tratamiento con un anticuerpo bloqueante anti-TWEAK reduce la respuesta inflamatoria así como el tamaño de las lesiones y la carga aterosclerótica en ratones ApoE KO, además de alterar la composición morfológica de la placa hacia un fenotipo más estable<sup>10</sup>.

Por otro lado, se ha demostrado que el tratamiento con inhibidores de la hidroximetilglutaril CoA (HMG-CoA) reductasa o estatinas reduce el riesgo de sufrir un evento cardiovascular<sup>11</sup>. Aunque los efectos beneficiosos de estos fármacos se relacionan con su acción hipolipidemiante, distintas líneas de evidencia han sugerido la existencia de diversos efectos beneficiosos sobre la pared vascular más allá de la reducción lipídica observada tras su uso<sup>12</sup>. Hemos demostrado que el tratamiento con atorvastatina

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2839623>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2839623>

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