

## LA ATORVASTATINA NEUTRALIZA EL AUMENTO DE TROMBOSPONDINA PRODUCIDO POR LA TROMBINA EN CELULAS ENDOTELIALES UMBILICALES HUMANAS

Vicenta Martínez-Sales<sup>1</sup>, Virtudes Vila<sup>1</sup>, Marcos Ferrando<sup>2</sup>, Edelmiro Reganon<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Centro de Investigación, <sup>2</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

**Introducción:** La trombospondina-1 (TSP-1) es una proteína multifuncional que se sintetiza en una gran variedad de tipos celulares, incluyendo las células endoteliales. La TSP-1 afecta al sistema vascular como inhibidor de la angiogénesis. La trombina es un enzima multifuncional que interviene en diferentes procesos tales como coagulación, inflamación y angiogénesis.

**Objetivo:** Este estudio analizó el efecto de la atorvastatina sobre la síntesis de TSP-1 en células endoteliales umbilicales humanas (HUVEC) estimuladas con trombina, y su regulación por los metabolitos de la vía del mevalonato.

**Métodos:** Las HUVEC se preincubaron con atorvastatina (0,001-10  $\mu$ M) sin y con mevalonato (300  $\mu$ M), farnesil pirofosfato (FPP) (20  $\mu$ M) o geranilgeranil pirofosfato (GGPP) (20  $\mu$ M). Posteriormente las HUVEC se incubaron con trombina (0,3 U/ml) durante 3 h. El contenido de TSP-1 intracelular se cuantificó por técnica de ELISA indirecto.

**Resultados:** La atorvastatina disminuyó la síntesis de TSP-1 en HUVEC. Este efecto se revirtió por mevalonato, FPP y GGPP. La trombina aumentó la síntesis de TSP-1 en un 180%. La atorvastatina 0,1, 1 y 10  $\mu$ M previno el aumento de la síntesis de TSP-1 inducida por trombina en un 45, 66 y 80 %, respectivamente ( $p < 0,01-0,001$ ). Al comparar los resultados de la disminución de TSP-1 causada por la atorvastatina en HUVEC estimuladas y sin estimular con trombina, se observa que la atorvastatina 1 y 10  $\mu$ M neutralizó completamente el aumento de la síntesis de TSP-1 inducida por la trombina. En HUVEC estimuladas con trombina, el mevalonato revirtió parcialmente el efecto de la atorvastatina (45%,  $p < 0,02$ ). Sin embargo, FPP y el GGPP, no aumentaron la síntesis de la TSP-1 inhibida por la atorvastatina. El tratamiento de las HUVEC con inhibidor de la Rho quinasa, bloqueó completamente la síntesis de la TSP-1 inducida por trombina.

**Conclusión:** La atorvastatina neutraliza el aumento de la expresión de TSP-1 inducido por trombina, a través de la inhibición del mevalonato. La activación de proteínas Rho es necesaria para la estimulación de la síntesis de TSP-1 inducida por trombina.