

RESUMEN

El eflujo de colesterol previene la transformación de macrófagos en células de espuma y corresponde a la primera etapa del transporte reverso de colesterol. Se le considera un mecanismo antiaterogénico fisiológico en el cual el transportador ABCA1 juega un rol protagónico. Una serie de factores tales como las hormonas sexuales endógenas y el consumo dietario de fitoesteroles se han asociado a ateroprotección. Aunque la TH (terapia hormonal) oral recientemente ha sido objeto de controversia, y existe una tendencia a la prescripción de terapias no orales, la demostración de efectos beneficiosos hormonales directamente sobre la pared arterial, independiente de la modificación benéfica del perfil lipídico que ocasionan las terapias orales producto de su primer paso hepático, adquiere relevancia.

En consecuencia, el primer objetivo de esta tesis fue evaluar el efecto de hormonal femeninas (17 β -estradiol, E2 y progesterona, PG) y β -sitosterol (ST) sobre el eflujo de colesterol, la expresión del transportador ABCA1 y la tasa de eflujo de colesterol junto con la expresión de la enzima ACAT1, usando macrófagos humanos de la línea THP-1 sobrecargados con colesterol de LDLac. Un segundo objetivo fue evaluar los efectos de las hormonas femeninas y β -ST sobre eventos inmunes asociados a la inflamación aterogénica, como son, la producción de molécula de adhesión ICAM1, por células endoteliales HUVECs estimuladas con LDLox (lipoproteína de alta densidad oxidada), la producción de la quemoquina MCP1 y la tasa de migración y adherencia de monocitos, en un modelo de co-cultivo de HUVECs estimuladas con LDLox y monocito THP-1.

Nuestros resultados demostraron que la combinaciones de E2 (2.5 a 15 nM) más PG (300 nM) y de ambas hormonas más ST (7.5 μ M) incrementaron significativamente el eflujo de colesterol (entre 40 a 75% sobre los niveles basales). El eflujo de colesterol en presencia de la combinación E2-PG-ST fue correlacionado con una reducción de la concentración de colesterol libre celular. Ambas combinaciones (E2-PG y E2-PG-ST), en ausencia de un aceptor exógeno, redujeron 4 veces el nivel de expresión del ARNm de ABCA1 mRNA, sin embargo, el nivel de expresión del transportador ABCA1 en la membrana no fue modificado. Tanto la PG (75 - 300 nM) como el ST (7.5 - 25 μ M) inhibieron significativamente la tasa de esterificación de colesterol alcanzando hasta un 50% de inhibición relativo al valor basal. El efecto anterior no se asoció a una modificación en el nivel de expresión del ARNm de ACAT1. Finalmente, en un modelo de células HUVECs estimuladas con LDLox, E2, PG y ST redujeron la expresión de la proteína de adhesión ICAM1 y de la proteína quemoattractante MCP-1, lo cual se asoció a una reducción de la adhesión y migración de monocitos THP-1.

En conclusión nuestro estudio demuestra que un tratamiento natural combinado, consistente en hormonas sexuales femeninas (E2 y PG) y un compuesto nutricional (β -sitosterol), incrementa el eflujo de colesterol, reduciendo los depósitos intracelulares de CL. El efecto anterior es aparentemente secundario a una reducción de la esterificación celular ocasionada tanto por PG como por ST, lo cual condicionaría una mayor disponibilidad de colesterol para ser efluído. La reducción del ARNm de ABCA1 sugiere una depleción celular de esteroides, sin embargo en nuestro modelo esta depleción no se asoció a una reducción de la expresión del transportador ABCA1 en la membrana plasmática. Finalmente las hormonas femeninas y el ST redujeron la magnitud de eventos aterogénicos tempranos como son la adhesión y migración de monocitos THP-1, mediante la reducción de expresión de ICAM1 y MCP-1. En breve la combinación de hormonas femeninas y ST tienen el potencial de utilizarse como terapia para prevenir la aterogénesis en mujeres post-menopáusicas.