

2016 Diciembre, 6(5): 1-1

CORTISOL COMO INHIBIDOR DE LA ENTRADA DE LDL-Ox Y DE LA REMOCIÓN DE COLESTEROL EN MACRÓFAGOS THP1

¹Toledo J., ²Ledda A., ²Esteve M., ²Grasa M., ¹Díaz Ludovico I., ²Gulfo J., ¹Garda H. y ¹Gonzalez M.

¹Instituto de Investigaciones Bioquímicas de la Plata "Rodolfo Brenner" (INIBIOLP)

²Universidad Autónoma de Barcelona (UB)

marinacego@hotmail.com

Introducción

El rol de los glucocorticoides en el desarrollo de la aterosclerosis es discutido mostrando diferentes efectos en humanos y en modelos experimentales de animales. La aterosclerosis es el resultado de una respuesta inflamatoria crónica frente a un endotelio injuriado, donde una entrada descontrolada de LDL-Ox (lipoproteínas de baja densidad oxidadas) en macrófagos desencadena su transformación en células espumosas (*foams cells*), el mayor componente de las estrias grasas en la placa arterosclerótica. Existe poca evidencia del efecto directo de los glucocorticoides sobre los macrófagos espumosos.

Objetivos

El objetivo de este estudio es investigar acerca del rol del cortisol y el de su metabolito inactivo la cortisona en la formación de las *foams cells*, componente principal de las placas arteroscleróticas.

Materiales y métodos

Se emplearon células THP1 diferenciadas a macrófagos con ésteres de forbol (PMA) y posteriormente incubadas con LDL-Ox o con LDL-Ox en presencia de cortisol o cortisona. Se analizó la expresión génica de genes involucrados en el influjo y eflujo de colesterol por PCR en tiempo real. Asimismo se cuantificaron gotículas lipídicas citoplasmáticas por la técnica de oil red luego de la exposición de las células a los glucocorticoides.

Resultados

Nuestros resultados muestran que los macrófagos expuestos a LDL-Ox con cortisol y a LDL-Ox con cortisona

exhiben una disminución significativa de la expresión de genes involucrados en la inflamación en relación a células tratadas únicamente con LDL-Ox. Sin embargo, células expuestas a LDL-Ox con cortisona junto a un inhibidor de la conversión de cortisona a cortisol (BTV.2733) no evidenciaron disminución en dicha expresión génica. Estos resultados indican que el efecto en la disminución de la inflamación es debido únicamente al cortisol. Asimismo se analizaron genes de receptores específicos de la entrada de las LDL-Ox, del almacenamiento del colesterol en gotículas lipídicas y de receptores involucrados en el eflujo del colesterol del tipo *ATP binding cassette* o ABC. Nuestros resultados indican una disminución en la expresión de genes involucrados en el influjo y eflujo del colesterol resultando en una reducción de la acumulación lipídica. El análisis de las gotículas lipídicas o *lipids droplets* evidenció un incremento de 2.4 veces por efecto de las LDL-Ox, sin embargo, cuando el cortisol y la cortisona estuvieron presentes el incremento fue menor, aproximadamente 1.9. La presencia de los glucocorticoides causa una tendencia a disminuir en un 20% la acumulación del colesterol inducida por LDL-Ox. La presencia de BTV.2733 bloqueó el efecto de la cortisona resultando en una acumulación de lípidos celulares similar al tratamiento de las células con LDL-Ox en ausencia de la hormona.

Conclusiones

La presencia de las LDL-Ox en el medio de cultivo activa la expresión de genes involucrados en la entrada de las LDL-Ox, en la esterificación y en la remoción del colesterol, sin embargo, el cortisol promueve el efecto contrario resultando una menor acumulación de gotículas lipídicas. Estos resultados muestran un efecto antiaterogénico directo del cortisol en macrófagos THP1 Este efecto estaría en parte mediado por la actividad de la enzima hidroxil esteroide deshidrogenasa de tipo 1(11 β HSD1), que cataliza la conversión del metabolito inactivo cortisona en cortisol.