

2016 Septiembre, 6(4): 1-1

## GLUCOCORTICOIDES COMO INHIBIDORES DE LA ENTRADA DE LDLOX Y DE LA REMOCIÓN DE COLESTEROL EN MACRÓFAGOS

Ledda A<sup>1,2</sup>; Toledo J<sup>3</sup>; Garda H<sup>3</sup>; Esteve Rafols M<sup>1,2</sup>; Gonzalez M<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Department of Nutrition and Food Sciences, Faculty of Biology, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>2</sup> CIBER Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain.

<sup>3</sup> INIBIOLP-CONICET, Facultad Cs. Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata (1900), Argentina. marinacego@hotmail.com

La arteriosclerosis es una patología que está asociada a un estado inflamatorio crónico con implicación de un gran número de citoquinas proinflamatorias durante su evolución. El cortisol es un glucocorticoide con acción antiinflamatoria que actúa en la resolución de la inflamación mediante, la activación de macrófagos por la vía alternativa M2c antiinflamatorios y la inhibición de citoquinas pro-inflamatorias entre otras acciones. Si bien la mayor parte de los glucocorticoides son sintetizados en las glándulas suprarrenales, a nivel de tejidos periféricos, entre ellos las células del sistema inmune, la señal glucocorticoide puede verse amplificada o inhibida por la actividad de las enzimas 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 $\beta$ HSD1) y de tipo 2 (11 $\beta$ HSDH2), encargadas de sintetizar cortisol y cortisona respectivamente.

El objetivo de este trabajo fue comparar el efecto del cortisol y de la cortisona sobre la expresión de genes vinculados al proceso inflamatorio, genes de las enzimas involucradas en la interconversión de cortisol-cortisona y genes del metabolismo del colesterol (Col) implicados en el almacenamiento y remoción del mismo.

Monocitos humanos de la línea celular THP1 fueron transformados en macrófagos por adición de ésteres de forbol (PMA) en el medio de cultivo. Lipoproteínas de baja densidad (LDLs) fueron aisladas de plasma humano y peroxidadas in vitro con Cu<sup>++</sup> para ser transformadas en LDL oxidadas (LDLOx). Los macrófagos THP1 fueron tratados por 24 horas con LDLOx y concentraciones crecientes de cortisol o cortisona (0.1 a 1000 nM). La cortisona fue añadida en presencia de un inhibidor (BVT 2733) de la enzima 11 $\beta$ HSD1 con el propósito de evitar una posible conversión de la misma a cortisol.

La expresión de genes marcadores de macrófagos y de inflamación (F4/80, TNF $\alpha$ , MMR y diferentes interleuquinas), de internalización de LDLOx (FAT/CD36), de esterificación de Col (ACAT) y de remoción de Col (LXR $\alpha$ , ABC-A1, ABC-G1 y ApoE) fueron evaluados por real time PCR (RT-PCR) como indicadores de inflamación y acumulación lipídica. También, los genes de las deshidrogenasas de tipo I y II fueron analizados.

La presencia de LDLOx incrementó la expresión génica de todos los genes estudiados con excepción del MMR (marcador de macrófagos antiinflamatorios). El cortisol promovió una disminución dosis dependiente en la expresión de todos los genes menos para MMR el cuál tuvo un marcado incremento. La cortisona no tuvo ningún efecto sobre los genes estudiados. La la cortisona solo mimetiza el efecto del cortisol únicamente cuando fué administrada a la dosis más alta posiblemente por su conversión a cortisol. La presencia de BTV 2733 previene el efecto de la cortisona en todos los casos.

Nuestros resultados indican un efecto directo del cortisol sobre los macrófagos, disminuyendo por un lado la entrada de LDLOx y la re-esterificación del Col y por el otro la remoción del Col. La actividad de la 11 $\beta$ HSD1 en macrófagos podría tener un rol relevante en la progresión de la arteriosclerosis.

**Palabras claves:** arteriosclerosis- inflamación-glucocorticoides