

5-Lipoxigenasa y aterosclerosis

J. Sillero E. de Cañete
Consejero-Director del I.E.G.

En un reciente artículo aparecido en New England, DUWYER y otros (1), comunican que ciertas variantes alélicas en el gen de la enzima 5-lipoxigenasa son proclives a la promoción de aterosclerosis, según se demuestra porque en su presencia se constata un incremento significativo del grosor de íntima-media en la carótida interna; además, una alimentación rica en ácido araquidónico aumenta el efecto de la anomalía genética, postulándose por tanto una influencia recíproca entre genes y dieta.

La noticia, que pudiera parecer de corto alcance, va mucho más allá de lo apreciable a primera vista, ya que nos plantea, una vez más, algo que hemos subrayado precedentemente (2), a saber, el papel de la inflamación en la aterogénesis, una concepción que tiene consecuencias clínico-diagnósticas y terapéuticas innegables.

Porque la 5-lipoxigenasa es una enzima implicada plenamente en la biosíntesis de algunos mediadores lipídicos de la inflamación, integrados en una amplia familia en la que se incluyen prostanoideos (prostaglandinas, tromboxanos), leucotrienos, hidroxi- y epoxiácidos grasos, lipoxinas e isoprostanos (3). La sustancia matriz de esta muy compleja red metabólica es el ácido araquidónico, un ácido graso de 20 carbonos dotado de cuatro enlaces dobles (es decir, eicosatetraenoico), cuyos derivados se conocen por tanto como eicosanoides. El ácido araquidónico, ínsito en la membrana celular a modo de fosfolípidos, cuando se libera mediante fosfolipasas de este engarce inicial, se convierte en sustrato de diversas enzimas, entre las que cabe contar con la 5-lipoxigenasa que concentra nuestra atención.

Fueron SAMUELSSON y su grupo quienes en 1983 (4) deslindaron esta vía metabólica, que se inicia por la transformación del araquidónico en leucotrieno A₄ con el concurso de la araquidonato-5-lipoxigenasa, el cual a su vez mediante hidrólisis pasa al proflógístico más potente dihidroxi-leucotrieno B₄. La conjugación de A₄ con el tripéptido glutatión da origen a los leucotrienos cisteinil-derivados (cisteinil-leucotrienos), C₄ y sus metabolitos D₄ y E₄.

El papel de LB_4 es relevante tanto en procesos inflamatorios de diversa estirpe como en las enfermedades alérgicas. Se ha confirmado, en efecto, la elevación significativa de LB_4 (y otros leucotrienos) en la enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, psoriasis, etc, así como en rinitis alérgicas y particularmente en el asma bronquial (3). El empleo en este último proceso de agentes bloqueadores de los receptores de leucotrienos (montelukast por ejemplo), o que interfieren la propia enzima lipoxigenasa, ha inaugurado una nueva etapa del tratamiento, al demostrarse útil su adición a la terapia habitual de β -estimulantes y corticoides inhalados. Los diversos leucotrienos tipo L_4 , en especial LB_4 , exhiben una notable capacidad quimiotáctica hacia leucocitos (neutrófilos y monocitomacrófagos) y de adherencia de estas células a la pared vascular; los cisteinil-leucotrienos incrementan la permeabilidad vascular; de este modo, su influencia en la inflamación puede considerarse relevante, si no decisiva (3).

Por otro lado, la importancia de la inflamación en la patogenia de la aterosclerosis es ya de aceptación general, no sólo por favorecer el depósito de grasa en la placa ateromatosa, sino también promoviendo su ruptura y ulterior trombosis; por eso los indicadores inflamatorios, de los cuales puede ser ejemplo la proteína C reactiva, se elevan significativamente en las fases agudas de los procesos coronarios (angina inestable) aún sin necrosis patente (5).

Una vez que las células procedentes de la sangre asientan en la pared vascular, los monocitos transformados en macrófagos se cargan de lipoproteínas de baja densidad (LDL) intactas o más acusadamente oxidadas, transformándose en células espumosas (foam cells). A nivel de estas últimas se promueve entonces una señalada actividad lipoxigenásica que conduce a la generación de leucotrienos, con las consecuencias quimioattractivas y permeabilizantes antes indicadas; ello contribuye a perpetuar el proceso inflamatorio en verdadero círculo vicioso. Por lo demás, las células espumosas ya cargadas de LDL liberan también metaloproteinasas degradadoras de matriz y factor tisular, amenazas de ruptura y trombosis, respectivamente. La misma 5-lipoxigenasa intensifica la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, aumentando de esta forma su efecto deletéreo en cuanto que promotora de ateromatosis (6).

Centremos brevemente nuestra atención en la 5-lipoxigenasa en sí. Esta enzima tiene su origen en un gen ubicado en el cromosoma 10. Su transcripción exige la actividad de un pro-

motor, especialmente de un núcleo promotor que contiene tándems repetitivos guanidina-citosina. Las variantes genéticas de esta región promotora pueden alterar la actividad de la enzima y en el caso de la aterosclerosis, existen ciertas mutaciones alélicas que son susceptibles de incrementarla.

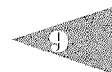
En realidad, la historia de la relación entre lipoxigenasa y aterogénesis es corta aunque expresiva. Podemos remontarnos al trabajo de MEHRABIAN et al. (7) (2002), quienes demostraron que la pérdida de uno de los alelos del gen de esta enzima (alelo nulo) reduce en ratones susceptibles su grado de aterosclerosis aórtica, en comparación con las cepas que poseen los dos alelos activos. El estudio experimental conducido por AIELLO et al. (8) (2002) es complementario del anterior, porque demuestra que el empleo de agentes antagonistas del receptor de LB_4 es capaz de reducir claramente el número de células espumosas en la pared vascular, también en ratones propensos.

En consonancia con estos hallazgos y otros estudios recientes sobre los receptores de leucotrienos expresados en células endoteliales y en macrófagos humanos, el grupo de HABENICHT (9) ha propuesto su modelo de circuito inflamatorio regulado al alza, en el que los leucotrienos generados por la lipoxigenasa tienen un papel destacado en el reclutamiento de leucocitos, disfunción endotelial, proliferación del músculo liso vascular y reactividad inmune.

Si tenemos en cuenta las consideraciones precedentes, nuestra actividad terapéutica puede ganar nuevas orientaciones útiles.

– Por una parte, mediante modificaciones dietéticas es posible reducir el tenor de leucotrienopoyesis, limitando en la alimentación el aporte del substrato, ácido araquidónico y su precursor ácido linoleico, en beneficio de los ácidos grasos poli-insaturados n-3 del tipo eicosapentaenoico y docosaheptaenoico contenidos en pescados de mar (10). Esa inversión de la ratio linoleico/n-3 resulta particularmente útil, como DWYER y cols. (1) han demostrado, en sujetos portadores de un alelo anormal en el gen promotor de la 5-lipoxigenasa, según se explicitaba al inicio de esta exposición. El grado de influencia de la calidad dieta sobre la predisposición en tales casos es tan fuerte como que sólo puede compararse con el papel aterogénico de la diabetes.

– Por otra, se nos abren nuevas perspectivas de aplicación de inhibidores de la enzima 5-lipoxigenasa aún por explorar: fármacos destinados a prevenir/frenar el desarrollo de la aterosclerosis hasta sus últimas consecuencias. Tanto pro-



ductos capaces de interferir en forma directa sobre la actividad enzimática como aquellos otros que actúan ya a un nivel inferior en la cadena metabólica, bloqueando por ejemplo los receptores para leucotrienos en células tales como macrófagos, células dendríticas, endotelio, etc, son armas que en teoría pueden significar una ayuda adicional en la lucha contra este azote, principal causa de mortalidad en el género humano. La misma aspirina, promoviendo la síntesis de mediadores lipídicos antiinflamatorios del tipo lipoxinas, encuentra aquí otra base más de su acción antiaterógena benefactora. ◀

Referencias bibliográficas

1. DUWYER, LH.; ALLAYEE, H.; DWYER, KM., et al.: «Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid and atherosclerosis». *N. Engl. J. Med.*, 2004. 350:29-37.
2. SILLERO F. CAÑETE, JM.: «Progresos en la evaluación de los síndromes coronarios agudos». *Sem. Med.*, 2003. 55:3:7-10.
3. DE CATERINA, R.; ZAMPOLLI, A.: «From asthma to atherosclerosis - 5-lipoxygenase, leukotrienes, and inflammation». *N. Eng. J. Med.*, 2004. 350:4-7.
4. SAMUELSSON, B.: «Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation». *Science*, 1983. 20:568-575.
5. ZEE, RYL.; RIDKER, PM.: «Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis». *Atherosclerosis*, 2002. 162: 117-119.
6. LIBBY, P.; RIDKER, PM.; MASERI, A.: «Inflammation and atherosclerosis». *Circulation*, 2000. 105:1:135-1:143.
7. MEHRABIAN, M.; ALLAYEE, H.; WONG, J., et al.: «Identification of 5-lipoxygenase as a major gene contributing to atherosclerosis susceptibility in mice». *Circ. Res.*, 2002. 91:120-126.
8. AIELLO, RJ.; BOURASSA, PA.; LINDSEY, S., et al.: «Leukotriene B4 receptor antagonism reduces monocytic foam cells in mice». *Atheroscl. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002. 22:443-449.
9. LOTZER, K.; SPANBROCK, R.; HILDNER, M., et al.: «Differential leukotriene receptor expression and calcium responses in endothelial cells and macrophages indicate 5-lipoxygenase-dependent circuits of inflammation and atherogenesis». *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003. 23:332-E36.
10. SPERLING, RL.; BENINCASO, AI.; KNOEL, CT., et al.: «Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibits phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils». *J. Clin. Invest.*, 1993. 91:651-660.
11. SERHAN, CN.; TAKANO, T.; CHING, N., et al.: «Formation of endogenous "antiinflammatory" lipids mediators by transcellular biosynthesis: lipoxins and aspirin-triggered lipoxins inhibit neutrophil recruitment and vascular permeability». *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000. 161:S95-S101.