

## A Rosuvastatina Diminui a Formação de Neointima por Aumento de Apo J, Reduzindo a Reestenose após Lesão com Balão em Ratos

*Rosuvastatin Decreases the Formation of Neointima by Increasing Apo J, Reducing Restenosis after Balloon Injury in Rats*

Paulo Magno Martins Dourado

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Instituto do Coração (InCor) - Laboratório de Hipertensão Experimental, São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Efeitos da Rosuvastatina sobre Apolipoproteína J em Artérias de Ratos Lesionadas com Balão

O estudo de Yang et al.,<sup>1</sup> traz novas luzes sobre a ação da Apolipoproteína (Apo) J, também chamada de clusterina (CLU), uma glicoproteína heterodimérica composta por subunidades  $\alpha$  e  $\beta$ , ligadas por uma ponte dissulfeto.<sup>2,3</sup> O gene que codifica a Apo J está localizado no cromossomo 8p21-p12, e codifica duas principais isoformas – CLU secretória (CLUs) e CLU nuclear (CLU<sub>n</sub>),<sup>4</sup> na reestenose após angioplastia transluminal carotídea percutânea (ATCP) por balão em um modelo experimental em ratos; este foi publicado nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, pois existe uma controvérsia na literatura, se a Apo J, que se encontra elevada na aterosclerose e pós-angioplastia, exerce um papel protetor ou promotor da reestenose. A Apo J está envolvida em diversos processos patológicos importantes no transporte dos lipídios e na diferenciação das células do músculo liso vascular (CMLV), incluindo a morte celular por apoptose, regulação do ciclo celular, adesão celular, remodelação tecidual, regulação do sistema imune e estresse oxidativo, exercendo um papel no desenvolvimento da aterosclerose clínica.<sup>5,6</sup> No processo de atenuar a aterosclerose, a Apo J pode promover a exportação de colesterol e fosfolipídios de células espumosas de macrófagos<sup>7</sup> e exibir ações citoprotetoras e anti-inflamatórias interagindo com muitas proteínas inflamatórias conhecidas que podem atuar na fase inicial de eventos cardiovasculares clínicos e podem exercer papel importante na mediação da doença aterosclerótica, como proteína C-reativa, paraoxonase e leptina<sup>8</sup> Há estudos relatando que a Apo J pode estimular a proliferação e a migração de CMLV e promove reestenose<sup>9,10</sup> e há estudos que revelaram que

a superexpressão de CLUs pode inibir a migração e a proliferação de CMLV e inibir a apoptose celular.<sup>11</sup> Em vista destes resultados controversos, os autores procuraram elucidar o papel da Apo J na hiperplasia neointimal, usando a artéria carótida de ratos *in vivo*, com ou sem rosuvastatina.

Os resultados do estudo aqui publicado sugerem que a rosuvastatina pode inibir a hiperplasia intimal devido à alta expressão de Apo J na fase de proliferação ativa e migração de CMLV, após lesão com balão em ratos. No presente estudo, os autores evidenciaram aumento da razão área íntima/média (I/M) após a lesão com balão que atingiu o valor máximo na quarta semana no grupo modelo; além disso, I/M estava aumentada na semana 2 e tal aumento cessou após administração de rosuvastatina. Estes resultados sugerem que a rosuvastatina pode reduzir significativamente o grau de hiperplasia intimal nas artérias carótidas lesionadas com balão em ratos. Os níveis do Ácido Ribonucleico mensageiro (mRNA) e da Apo J estavam aumentados nas artérias carótidas no grupo que utilizou a rosuvastatina quando comparados ao grupo modelo, atingindo o máximo na segunda semana, mais cedo que no grupo modelo, sugerindo que a rosuvastatina pode inibir a hiperplasia intimal pelo aumento de Apo J após lesão com balão em ratos. Portanto, a Apo J foi identificada como tendo um papel central no processo de migração, adesão e proliferação vascular, e que pode contribuir significativamente na reestenose após lesão vascular.

Os resultados deste estudo mostraram que a Apo J pode ser um reagente de fase aguda após lesão com balão nas artérias carótidas de ratos; portanto, exerce um papel favorável, diminuindo o desenvolvimento da reestenose, que a despeito de todas as intervenções existentes permanece como um desafio a ser suplantado. A rosuvastatina, um potente inibidor da enzima HMG-CoA (hidroximetilglutaril-CoA) redutase, parece reduzir o espessamento neointimal após lesão endotelial vascular em ratos.

Este estudo abre novas perspectivas ao evidenciar possíveis mecanismos envolvidos na gênese da reestenose pós intervenções percutâneas, abrindo caminhos para a realização de estudos clínicos que visem a estudar a ação da Apo J como um novo preditor e um alvo terapêutico na proteção do vaso pós-ATCP.

### Palavras-chave

Clusterina/genética; Ratos; Artérias Carótidas; Angioplastia; Intervenção Coronária Percutânea/tendências; Reestenose Coronária.

Correspondência: Paulo Magno Martins Dourado •  
Rua Apinajés, 969, apto. 21. CEP 05017-000, Perdizes, São Paulo, SP – Brasil  
E-mail: pmdourado@terra.com.br, pmagno@cardiol.br

DOI: 10.5935/abc.20180204

### Referências

1. Yang N, Dong Bo, Yan J, Yang L, Kou L, Liu Yue, et al. Efeitos da rosuvastatina sobre apolipoproteína J em artérias de ratos lesionados com balão. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(4):562-568.
2. Shannan B, Seifert M, Boothman DA, Tilgen W, Reichrath J. Clusterin and DNA repair: a new function in cancer for a key player in apoptosis and cell cycle control. *J Mol Histol.* 2006;37(5-7):183-8.
3. Trougakos IP, Gonos ES. Regulation of clusterin/apolipoprotein J, a functional homologue to the small heat shock proteins, by oxidative stress in ageing and age-related diseases. *Free Radic Res.* 2006;40(12):1324-34.
4. Park S, Mathis KW, Lee IK. The physiological roles of apolipoprotein J/clusterin in metabolic and cardiovascular diseases. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014;15(1):45-53.
5. Won JC, Park CY, Oh SW, Lee ES, Youn BS, Kim MS. Plasma clusterin (ApoJ) levels are associated with adiposity and systemic inflammation. *PLoS One.* 2014;9(7):e103351.
6. Yang N, Qin Qin. Apolipoprotein J: A new predictor and therapeutic target in cardiovascular disease? *Chin Med J.* 2015;128(18):2530-4.
7. Gelissen IC, Hochgrebe T, Wilson MR, Easterbrook-Smith SB, Jessup W, Dean RT, et al. Apolipoprotein J (clusterin) induces cholesterol export from macrophage-foam cells: a potential anti-atherogenic function? *Biochem J.* 1998;331:231-7.
8. Bergmeier C, Siekmeier R, Gross W. Distribution spectrum of paraoxonase activity in HDL fractions. *Clin Chem.* 2004;50(12):2309-15.
9. Millis AJ, Luciani M, McCue HM, Rosenberg ME, Moulson CL. Clusterin regulates vascular smooth muscle cell nodule formation and migration. *J Cell Physiol.* 2001;186(2):210-9.
10. Shirasawa T, Miyata M, Eto H, Hamada N, Akasaki Y, Miyauchi T, et al. Deficiency of clusterin inhibits neointimal hyperplasia after vascular injury. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16(6):772-81.
11. Kim HJ, Yoo EK, Kim JY, Choi YK, Lee HJ, Kim JK, et al. Protective role of clusterin/apolipoprotein J against neointimal hyperplasia via antiproliferative effect on vascular smooth muscle cells and cytoprotective effect on endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(10):1558-64.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons