

Archivos de Cardiología de México

Volumen
Volume 72

Suplemento
Supplement 1

Enero-Marzo
January-March 2002

Artículo:

Aterosclerosis e inflamación

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Atherosclerosis e inflamación

Arnulfo Nava*

Resumen

La aterosclerosis humana implica la acumulación progresiva de lípidos, elementos fibrosos, macrófagos y linfocitos en las grandes arterias, con localización aórtica, coronaria y cerebral. La etiopatogenia de la aterosclerosis incluye factores de riesgo principalmente genéticos como los niveles de lipoproteínas plasmáticas, o ambientales, como los hábitos dietéticos, tabaquismo, sedentarismo y la interacción de agentes infecciosos. En estudios recientes se ha evidenciado la importancia que tiene la respuesta inflamatoria en la patogénesis de la aterosclerosis. Entre otros factores proinflamatorios destacan la LDL, la cual estimula la producción de factores proinflamatorios como las moléculas de adhesión y factores de crecimiento, incluyendo al factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), por las células endoteliales subyacentes.

Palabras clave: Aterosclerosis. Inflamación. Lipoproteínas.
Key words: Atherosclerosis. Inflammation. Lipoproteins.

La aterosclerosis es una enfermedad progresiva caracterizada por la acumulación de lípidos y elementos fibrosos en las grandes arterias. Las lesiones tempranas de la aterosclerosis consisten en acúmulos subendoteliales de macrófagos repletos de colesterol, denominándose estos últimos células espumosas. En el humano, estas lesiones pueden encontrarse con localización aórtica, usualmente durante la primera década de la vida, con localización en arterias coronarias durante la segunda década y en la tercera y cuarta décadas pueden ubicarse en las arterias cerebrales. Entre los factores que pueden influenciar que estas lesiones ocurran con predilección en ciertos sitios arteriales, destaca

Summary

INFLAMMATION AND ATHEROSCLEROSIS

Atherosclerosis is a disease of the large arteries. There are several risk factors, mainly genetic and environmental, associated with atherosclerosis. Recently acquired knowledge has clearly shown that a prominent role is played by several inflammatory mechanisms in the pathogenesis of this disease. Several pro-inflammatory molecules such as LDL, macrophage colony stimulating factor, and adhesion molecules, deserve special mention because of their major role in the inflammatory response that takes place in atherosclerosis.

el de la cinética del flujo sanguíneo. Estas lesiones iniciales pueden ser subclínicas, pero son lesiones precursoras de formas más avanzadas de daño que se caracterizan por el acúmulo de residuos lipídicos necróticos y de células de músculo liso. Estas "lesiones fibróticas", son delimitadas por una capa compuesta por células de músculo liso y de matriz extracelular contenido a un centro lipídico necrótico. Las placas entonces pueden avanzar en su complejidad, pudiéndose agregar calcificación, ulceración hacia la luz del vaso, hemorragia proveniente de los pequeños vasos que crecen hacia el interior de la placa aterosclerosa a partir de la capa media arterial. Aunque ciertamente algunas lesiones avanzadas

* Subdirección de Servicios de Diagnóstico y Tratamiento.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D. F.). Tel: 55-55732911 Ext: 1253, Fax: 55-55730994, correo electrónico: navazava@hotmail.com

pueden crecer en magnitud tal que bloqueen la luz del vaso y el flujo sanguíneo, la realidad es que la más importante complicación es la oclusión aguda del vaso como consecuencia de la formación de un trombo o coágulo sanguíneo, pudiendo condicionar infarto del miocardio o cerebral dependiendo del territorio afectado, en ocasiones este evento se asocia a ruptura o erosión previa de la placa ateromatosa.¹

Los estudios en animales han auxiliado en la comprensión de los mecanismos involucrados en la génesis de la atherosclerosis. Entre los modelos animales usados en los estudios genéticos y fisiológicos destacan dos, ambos en murino; uno deficiente de apolipoproteína E y el otro deficiente para el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL), en ambos casos se desarrollan lesiones avanzadas de atherosclerosis.²

Es indudable que la etiopatogenia de la atherosclerosis es multifactorial, y así lo indican las investigaciones epidemiológicas que han identificado diversas condiciones asociadas a la presencia y desarrollo de atherosclerosis y que se denominan genéricamente “factores de riesgo”. Estos factores de riesgo pueden agruparse según el tipo de componentes predominantes en dos tipos principales; genéticos o ambientales. Entre los factores de riesgo con componente genético destacan los niveles de diferentes lipoproteínas plasmáticas, en general estos factores involucran múltiples genes con excepción del género y los niveles de lipoproteína (a). Vale la pena mencionar que el papel que juegan estos diversos genes en la manifestación y progresión de la atherosclerosis no equivale a la sumatoria de ellos, sino que pueden interactuar potenciando el riesgo y quizás lo inverso puede también ocurrir. Entre los factores de riesgo ambientales destacan los hábitos dietéticos, tabaquismo, vida sedentaria, posiblemente la interacción de agentes infecciosos.¹

Lesión inicial de atherosclerosis.

El endotelio funciona como una barrera selectivamente permeable entre la sangre y los tejidos. Puede decirse que el endotelio puede desempeñar funciones de detección de señales y responder a ellas mediante la expresión de moléculas efectoras que pueden participar en la regulación de trombosis, inflamación, tono vascular y remodelación vascular. Así, en experimentos en que se remueve el endotelio se genera una importante migración y proliferación de células de músculo liso que disminuye una vez que el endotelio se regenera. Entre las fuerzas físicas que pueden

actuar sobre el endotelio destaca la intensidad del flujo sanguíneo, que puede modificar la morfología de las células endoteliales. En las zonas tubulares de las grandes arterias, en donde el flujo es uniforme y laminar, las células endoteliales son elipsoides y alineadas en el sentido del flujo. En las zonas arteriales curvas o de bifurcaciones que condicionan flujo turbulento, las células endoteliales adoptan formas poligonales y no tienen orientación particular. Estas últimas zonas son más permeables a macromoléculas como la LDL y son áreas proclives a sufrir las lesiones iniciales de la atherosclerosis.³

Inflamación

La atherosclerosis se caracteriza por el reclutamiento hacia la pared vascular de células de ambas estirpes, monocito-macrófago y linfocitaria, pero no de neutrófilos. Entre los eventos desencadenantes para este fenómeno destaca el acúmulo de LDL mínimamente oxidada, la cual estimula las células endoteliales subyacentes para que produzcan múltiples factores proinflamatorios incluyendo moléculas de adhesión y factores de crecimiento como el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). La actividad biológica de la LDL mínimamente oxidada está dada por su fracción fosfolipídica y se han identificado tres productos oxidantes resultantes de las modificaciones de los ácidos grasos insaturados.⁴ La LDL oxidada puede también inhibir la producción de óxido nítrico (NO), el cual es un mediador químico con diversas propiedades antiaterogénicas entre las que destaca la relajación vascular.⁵ Existen otros factores¹ que posiblemente participan en la modulación de la inflamación, además de la LDL oxidada, entre ellos se encuentran las fuerzas hemodinámicas, niveles de homocisteína, hormonas sexuales y por supuesto componentes infecciosos.

Las moléculas de adhesión y diversos factores quimiotácticos pueden mediar la entrada selectiva a la pared arterial de algunos tipos de leucocitos. Las células endoteliales cultivadas que se han expuesto a LDL oxidada son capaces de unir células de estirpe monocítica pero no neutrófilos. El primer paso de la adhesión, que es el rodamiento de leucocitos a lo largo de la superficie endotelial es mediado por selectinas, las cuales son capaces de unir como ligandos a ciertos carbohidratos de los leucocitos. Los estudios en murinos deficientes de selectinas P y E así como de la molécula de adhesión ICAM han demostrado que estas molé-

culas pueden participar en el proceso ateroscleroso. También la integrina VLA-4 ha mostrado capacidad mediadora para la firme adhesión al endotelio de los monocitos y células T, esta molécula interactúa tanto con VCAM-1 y la variante posttraduccional de fibronectina CS-1. Por otro lado el modelo murino deficiente en proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) o de su receptor CCR2 ha mostrado una reducción significativa de las lesiones aterosclerosas, sugiriendo que la interacción entre ambos podría jugar un papel en el reclutamiento de células monocito-macrófagos en aterosclerosis.

El M-CSF estimula la proliferación y diferenciación de macrófagos a la vez que modula funciones como la expresión de receptores acarreadores. El concepto que los macrófagos juegan un papel en la formación de las lesiones de aterosclerosis se ve apoyado al considerar que el modelo murino con mutación nula espontánea para M-CSF tienen lesiones de aterosclerosis considerablemente menores.

Por otro lado, la captación rápida por los macrófagos de partículas de LDL altamente oxidada que se requiere para la génesis de células espumosas, implica que la LDL ha sufrido extensas modificaciones previamente. Es posible que estas modificaciones involucren especies de oxígeno reactivas producidas por células endoteliales y macrófagos, así como enzimas, entre las que figuran mieloperoxidasa, esfingomielinasa y fosfolipasa secretoria, las cuales se han encon-

trado en lesiones aterosclerosas en el humano. Una vez que estas partículas de LDL altamente oxidadas están disponibles, la captación por los macrófagos es mediada por un grupo de receptores que reconocen una amplia gama de ligandos; entre estos receptores, al parecer dos son de especial importancia, SR-A y CD36.

En aterosclerosis, las placas fibrosas se caracterizan por una masa creciente de lípido extracelular principalmente colesterol y sus ésteres así como por la acumulación de células de músculo liso y matriz extracelular derivada de las células de músculo liso. La secreción de citocinas y factores de crecimiento por las células T son importantes para la migración y proliferación de las células de músculo liso así como de la formación de la matriz extracelular.

En estudios recientes se ha encontrado que la interacción de CD40 con su ligando CD40L (CD154) contribuye al desarrollo de lesiones avanzadas. Esta interacción se describió inicialmente en reacciones inmunes principales entre células T y B, pero ahora se sabe que CD40 también se expresa en los macrófagos, células endoteliales y de músculo liso. La interacción de CD40 con CD40L favorece la producción de citocinas proinflamatorias, proteasas y moléculas de adhesión. En estudios en que se utiliza modelo murino deficiente de CD40L, se ha demostrado que las lesiones aterosclerosas son más pequeñas y con predominio de fibrosis y menor inflamación.

Referencias

1. LUSIS AJ: *Atherosclerosis*. Nature 2000; 407: 233-241.
2. TAMMINEN M, MOTTINO G, QIAO JH, BRESLOW JL, FRANK JS: *Ultrastructure of early lipid accumulation in apoE-deficient mice*. Arterioscl Thromb Vasc Biol 1999;19:847-853.
3. GIMBRONE MAJR: *Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis*. Am J Pathol 1999; 155: 1-5.
4. WATSON AD, LEITINGER N, NAVAB M, FAULL KF, HORKKO S, WITZUM JL ET AL: *Structural identifi- cation by mass spectrometry of oxidized phospholipids in minimally low density lipoprotein that induce monocyte/endothelial interactions and evidence of their presence in vivo*. J Biol Chem 1997; 271: 13597-13607.
5. KNOWLES JW, REDDICK RL, JENNETTE JC, SHESELY EG, SMITHIES O, MAEDA N: *Enhanced atherosclerosis and kidney disjunction in eNOS (-/-) apoE (-/-) mice are ameliorated by enalapril treatment*. J Clin Invest 2000; 105: 451-458.