

Archivos de Cardiología de México

Volumen 74
Volume

Suplemento 2
Supplement

Abril-Junio 2004
April-June

Artículo:

Inmunología e infección en aterosclerosis

Derechos reservados, Copyright © 2004
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*



Edigraphic.com

Inmunología e infección en aterosclerosis

Enrique P Gurfinkel*

Resumen

Hasta el comienzo del siglo pasado y en el mundo entero, la infección fue la causa dominante de la mortalidad, particularmente debido a la tuberculosis y las diarreas infecciosas. Los avances sanitarios y la introducción de los antibióticos redujeron en forma dramática la prevalencia de estas entidades. Siguiendo al fin de las grandes guerras mundiales, la supervivencia de la humanidad se incrementó significativamente, asociada a un dinámico trabajo de investigación científica, particularmente en los estudios de mecanismos fisiopatológicos de los siguientes desafíos médicos, el cáncer y la aterosclerosis. Cerca del final de la frontera entre el conocimiento de éstos y la patología, el curso de la investigación giró rápidamente y una vez más hacia la infección, el asma, la úlcera péptica y el Síndrome de inmunodeficiencia adquirida del adulto, aparecieron fuertemente asociadas a microorganismos. De todos modos, se continuó reportando descubrimientos sobre receptores hormonales, asociaciones genéticas incluyendo el reciente desarrollo del proyecto "genoma humano". Sin embargo, las agencias gubernamentales dedicadas a la salud, continuaron hasta el comienzo de este siglo indicando que, a pesar de todos aquellos avances en distintas disciplinas, la aterosclerosis, a través de sus clásicas expresiones sintomáticas, sigue siendo la primera causa de muerte de la humanidad. Hacia fines de la década de los años 90 y comienzo del siglo XXI, pocos y simples ensayos clínicos utilizando antibióticos macrólidos y vacunas antivirales en esta población, alertaron a la comunidad científica. ¿Habíamos olvidado algo?

Palabras clave: Aterosclerosis. Carga infecciosa. Immunogénesis.

Key words: Atherosclerosis. Infections charge. Immunogenesis.

La enfermedad aterosclerótica y coronaria particularmente, es la entidad nosológica más prevalente en la humanidad. Sin em-

Summary

IMMUNOLOGY AND INFECTION IN ATHEROSCLEROSIS

At the turn of the century, infection was the leading cause of death in the world. Advances in sanitation and the introduction of antibiotics dramatically decreased the death toll of pneumonia, tuberculosis, and diarrhea diseases and heralded what was then considered the beginning of the end of the war against infection. As life expectancy lengthened, medical research turned away from infection and concentrated on the study of pathophysiology to battle the new scourges of the modern world-atherosclerosis and cancer. Research in the second half of this century led to the discoveries of hormonal, receptor, and most recently, genetic origins of disease. Just as we began to feel medicine was approaching the final frontier in the origin of disease two of the most prevalent diseases, asthma, AIDS, and peptic ulcers, were unexpectedly discovered to have important infectious components. To further question our understanding of common diseases, a recent randomized trial of antibiotics in patients with coronary artery disease demonstrated a significant improvement in those treated with a macrolide antibiotic and vaccines. Remarkably, atherosclerosis, the most deadly disease of the end of the 20th century may indeed have an important infectious component that has been ignored for decades. Battling infection in the 21st century will challenge all physicians, even cardiologists. Have we forgotten something?

bargo, siendo que la aterosclerosis es un fenómeno común al ser humano, la expresión sintomática es curiosamente una rareza, pues en un mundo de

* Jefe de las Unidades Coronarias y Dolor Torácico, Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. Enrique Gurfinkel. Fundación Favaloro. Avenida Belgrano 1746. (1093) Buenos Aires, Argentina. Teléfono: 54 11 4378 1357. Fax: 54 11 4378-11311. E-mail: epgurfinkel@ffavaloro.org

seis mil millones de habitantes, no hay igual número de infartos. Y de éstos, otra rareza es el grupo que continúa con episodios subsecuentes. Este hecho ha dado un renovado impulso a la investigación de mecanismos alternativos que expliquen la génesis y evolución de las placas ateroscleróticas. La fisiopatología del proceso final del accidente aterosclerótico ha servido de modelo de trabajo en el entendimiento del fenómeno, desde que no existe modelo animal donde pudiera haber sido reproducido la ruptura de la placa. La identificación histológica de la formación trombótica inmediatamente luego del accidente de una placa aterosclerótica, permitieron suponer un estado continuo tanto de lisis como de generación de trombina,¹ aun luego de iniciar una terapéutica antitrombótica efectiva. Este conjunto de evidencias coincidieron temporalmente con las observaciones patológicas utilizando nuevas técnicas inmunohistoquímicas, las cuales sugirieron un curioso comportamiento local de un fenómeno hasta entonces poco considerado en este contexto: la inflamación.²

El material obtenido por aterectomía direccional de placas ateroscleróticas coronarias en pacientes agudos, permitió comprobar la existencia de una elevada concertación de células macrofágicas y células inflamatorias activadas en ellas, contrariamente a situaciones clínicas estables con placas sin alteraciones morfológicas.

Para ello, debió existir previamente un daño sobre el endotelio vascular, desencadenado por señales complejas mucho tiempo atrás. El daño del endotelio vascular es aún la teoría más atractiva sobre la génesis de la aterosclerosis, denominada “respuesta a la injuria”, inicialmente propuesta por Ross y Glomset en 1976.³ Así, un estímulo crónico como la infección, puede inducir la adhesión y migración de monocitos hacia la intima, sin necesidad de solución de continuidad alguna en la capa endotelial.

Sin embargo, es de señalar que las células que componen esta estructura inflamatoria, las estípites linfocitaria y monocitaria, son las mismas que intervienen en los procesos inmunológicos.

A lo largo de la evolución filogenética, la naturaleza ha desarrollado en el hombre, y otras especies, una serie de mecanismos para lograr el estado de inmunidad capaz de perdurar en el tiempo y permitir la supervivencia.

El sistema inmune

Hay dos brazos de defensa bien diferenciados. Los mecanismos inespecíficos, o innatos, son

preexistentes, antes que cualquier agente penetre al organismo. Se trata de una serie de estructuras primitivas de reconocimiento y destrucción de diversos orígenes. La capacidad de respuesta de las células que intervienen en esta categoría no es afectada por el contacto sucesivo con un determinado antígeno. En tal sentido podemos decir que no desarrollan ‘memoria’. Contrariamente a estos, los mecanismos específicos son adquiridos. Se desarrollan frente a la exposición a agentes extraños y poseen la exquisita capacidad de ‘individualizar’ y ‘memorizar’ a cada uno de ellos. Definiremos como antígeno a cualquier molécula que pueda ser reconocida por receptores de linfocitos y por lo tanto active los mismos. La región del antígeno que es reconocida por el receptor recibe el nombre de determinante antigenico (DA) o epítope.

Mecanismos específicos

Las células y moléculas que intervienen en estos procesos son las que integran la rama adaptativa del sistema inmune. Las células predominantes de este sistema inmune son los linfocitos.

Históricamente se han distinguido dos formas de respuesta inmune. Esta distinción resulta de la existencia de dos subpoblaciones linfocitarias diferentes, los linfocitos B y T. La activación de linfocitos B seguida de su diferenciación a células plasmáticas secretoras de anticuerpos es responsable de la inmunidad humoral. Los linfocitos T no son capaces de secretar anticuerpos tras su activación. En cambio, cumplen una serie de funciones reguladoras y efectoras que determinan lo que se denomina inmunidad celular.

Ambos tipos de células son capaces de reconocer sustancias extrañas a través de receptores presentes en la membrana celular. Es necesaria la presencia de varios tipos celulares en forma simultánea para recrear una respuesta inmune plena, perfectamente regulada. Por ejemplo, los linfocitos B, si bien son capaces de reconocer a los distintos antígenos en forma independiente, requieren de ciertas señales accesorias que son aportadas por una subpoblación de linfocitos T, denominados linfocitos T helpers o colaboradores, para diferenciarse a células plasmáticas productoras de anticuerpos.

De la placa estable a la inestable

La presencia de las células inflamatorias es crucial para cambiar una lesión aterosclerótica estable a una placa vulnerable. Las células inflamato-

rias se organizan de forma tal que la estirpe CD4+ se presenta más frecuentemente en las placas maduras mientras que las células CD8+ en lesiones ateroscleróticas más jóvenes. Las células CD4+ que se encuentran normalmente junto a los macrófagos, y bajo circunstancias poco establecidas, expresan en su superficie moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad humana (HLA Clase II [DR]) que sugieren una significativa activación celular. En adición a ello y más recientemente, una subpoblación celular proveniente de estos CD4+, denominados CD4+CD28+, han sido hallados en este tipo de pacientes con placas de características inestables, altamente secretoras de interferon gamma. Más allá de ello, los macrófagos gracias a este tipo de señal de activación, se convierten en células que presentan subsecuentemente antígenos a los linfocitos a través de las moléculas del sistema HLA.

El papel de la carga infecciosa y el sistema inmune

El primer agente infeccioso identificado directamente con la aterosclerosis fue un tipo apíccola de herpes virus (asociado a la enfermedad de Mareck), el cual fue inoculado en gallinas libres de todo tipo de infección y alimentadas con dieta rica en colesterol por Fabricant y col⁴ en 1978. Durante la autopsia de éstos animales, se apreciaron lesiones ateroscleróticas claramente visibles y de avanzado tipo, similares a las humanas. El mismo grupo inmunizó posteriormente a este tipo de animales de manera tal de prevenir el desarrollo de aterosclerosis luego de la inoculación, con resultados alentadores.

El interés por su posible papel es tal, que en los últimos años se han realizado varios estudios clínicos de intervención⁵ y observación,⁶ con antibióticos macrólidos en pacientes con enfermedad coronaria, buscando establecer la relación particularmente con *C pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*), un patógeno intracelular.

Ésta es la segunda bacteria más prevalente en las neumonías atípicas de la comunidad.

Muhlestein y col⁷ indujeron aterogénesis por medio de la administración de *C pneumoniae* en forma inhalatoria. Sin embargo, los agentes bacterianos y virales comparten características que hacen difícil confirmar la relación de causa-efecto con la ateroesclerosis e inestabilidad de la placa. Varias son las hipótesis que se han formulado para explicar los posibles mecanismos de la relación con ateroesclerosis. La *C pneumoniae*, es

capaz de sintetizar un antígeno de superficie conocido por su aparición bajo condiciones de inestabilidad térmica, denominado "heat shock protein" similar a la forma humana 60 (HSP60). Esta familia de proteínas (cercana a una decena) se expresan en el citoplasma cuando existen condiciones como las que dieron su nombre, considerando que normalmente no se observan. Una vez expuestas, pueden no ser reconocidas como propias por el sistema inmune del huésped, iniciando así una significativa producción de anticuerpos. Una de ellas, una proteína de 60 kiloDalton (HSP60) posee una enorme homología con otra de 65 kiloDalton de la bacteria *C pneumoniae* (HSP65). Por tanto, un anticuerpo (generalmente ciego en términos de reconocer o diferenciar estructuras) contra ambas proteínas puede iniciar el mecanismo que concluye con daño celular y lisis macrofágica, mediado por una reacción inmune inmediata.⁸ Aparentemente, este tipo de fenómenos parecen vinculados al tipo de antígenos HLA en algunos sujetos,⁹ y esta susceptibilidad explicaría por qué algunos pacientes responden a terapias farmacológicas independientemente de los niveles serológicos de anticuerpos anti-Chlamydia.

Estas evidencias sugieren fuertemente la presencia de un mecanismo autoinmune, recientemente reproducido gracias a un modelo animal donde una secuencia peptídica en la pared bacteriana análoga a una de las cadenas aminoacídicas de parte de la miosina pesada, pudo provocar una respuesta cruzada autoinmune y detonar o acelerar hipotéticamente el proceso de formación de la placa.¹⁰

El estudio Roxithromycin in Ischemic Syndromes (ROXIS)¹¹ es el único que incluyó pacientes con síndromes agudos hasta el momento. Los mismos fueron asignados en forma aleatoria y a doble ciego para recibir por vía oral 300 mg/día de roxitromicina, o su correspondiente placebo, durante 30 días e independientemente de los niveles serológicos de anticuerpos anti-*Chlamydia pneumoniae*.¹² Al cabo de 30 días, se observó una significativa reducción de eventos primarios en el grupo roxitromicina (muerte, infarto no fatal o isquemia recurrente severa) conservando una tendencia favorable para el grupo tratado aunque no significativa a los 6 meses.¹³

En adición a ello, existe en la actualidad numerosa información que sugiere una clara asociación entre los procesos infecciosos agudos o crónicos y la enfermedad ateroesclerótica. Diferen-

tes estudios epidemiológicos han señalado un incremento en el número de sujetos que desarrollan infarto de miocardio y muerte por causa cardiovascular durante los inviernos y las epidemias de gripe por virus influenza.¹⁴

Más aún, los resultados obtenidos en el primer estudio con antibióticos, sugirieron fuertemente que el sistema inmunitario podría estar involucrado en el desarrollo de la ateroesclerosis, como en cualquier situación clínica donde se aplique una terapéutica supresora inmunológica. Estos datos confieren relevancia a las células linfocitarias de la estirpe B.

Sin embargo, es sabido que existen muy pocos linfocitos B en las placas ateroescleróticas. Los linfocitos B se activan de manera habitual ante antígenos específicos pero raramente en forma espontánea. Esta activación hace evidente una rápida respuesta humorar que sigue a una vacunación, sea específica o no, reflejando una migración inmediata de subpoblaciones de estas células capaces de responder al estímulo inducido.¹⁵ En el caso de los anticuerpos contra virus influenza, éstos pueden ser hallados en la sangre periférica una semana después de la vacunación antigripal.⁸

Recientemente, se publicaron los resultados iniciales del estudio Flu Vaccination in Acute Coronary Syndromes (FLUVACS)¹⁶ obtenidos a los seis meses de seguimiento de la aplicación única de una dosis de vacuna antigripal, con la cepa recomendada por la Organización Mundial de la Salud para el invierno transcurrido en el hemisferio sur de 2001. En el ensayo quedó demostrada una reducción significativa de la incidencia

de muerte en los pacientes que recibieron la vacunación antigripal, comparados con los del grupo control.

Dimayuga y col.¹⁷ indagaron el efecto de la reconstitución con células B en ratones inmuno-deficientes sometidos a una injuria endotelial. Encontraron que estas células conseguían modular la agresión tisular.

Caligiuri y Hansson¹⁸ hallaron que la esplenectomía en ratones apo E deficientes hipcolesterolémicos agravó el desarrollo de ateroesclerosis. Transfirieron posteriormente, dichas células del bazo de estos ratones a los mismos, reduciendo de manera significativa la progresión de la enfermedad.

Estos resultados son coincidentes con los recientemente publicados por Nichol y col.,¹⁹ quienes encontraron un beneficio significativo con el uso de la vacuna antigripal, consistente en todos los subgrupos de 280,000 pacientes analizados.

Por tanto, lo trascendente en esta área es eventualmente entender como antígenos ciertos componentes críticos que se presentan a las células efectoras, abandonando su concepción tradicional de "factor de riesgo" o señal celular. Así, el LDL colesterol oxidado, las HSPs mencionadas anteriormente, y la carga infecciosa, pueden ser posibles de ser bloqueadas por medio de vacunas con una elevada homología de las estructuras proteicas (de más del 85%) de la Apo B 100 (proteína transportadora del LDL colesterol), péptidos análogos a la HSP 60, y anticuerpos contra la carga viral que portamos, y así, interrumpir la expresión de señales inadecuadas para la progresión de la aterosclerosis.

Referencias

- GURFINKEL E, BOZOVICH G, MEJAÍL I, CERDÁ M, OXILIA A, MAUTNER B: *Time significance of acute thrombotic reactant markers in patients with and without silent myocardial ischemia and overt unstable angina*. Am J Cardiol 1995; 76: 121-124.
- Ross R: *Atherosclerosis-An inflammatory disease*. N Engl J Med 1999; 340: 115-126.
- Ross R, GLOMSET JA: *The pathogenesis of atherosclerosis*. N Engl J Med 1976; 295(7): 369-377.
- FABRICANT CG, FABRICANT J, LITRENTA MM, MINICK CR: *Virus-induced atherosclerosis*. J Exp Med 1978; 148(1): 335-340.
- GURFINKEL E: *Open and controlled intervention trials for unusual antichlamydia indications: asthma, atherosclerosis, myocardial infarction*. In:
- Allegra L, Blasi F, Eds. *Chlamydia Pneumoniae*. Milan, Italy: Springer-Verlag, 1999: 185-187.
- ANESTAD G, SCHEEL O, HUNGES O: *Chronic infection and coronary artery disease*. Lancet 1997; 350: 1028 (letter).
- MUHLESTEIN JB, ANDERSON JL, HAMMOND EH, ZAU L, TREHAN S, SCHWOBEP, CARLQUIST JF: *Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model*. Circulation 1998; 97: 633-636.
- METZLER B, SCHETT G, KLEINDIENST R, VAN DER ZEE R, OTTENHOFF T, HAJEER A, BERSTEIN RJ, XU Q: *Epitope specificity of anti-heat shock protein 65/60 serum antibodies in atherosclerosis*.

- rosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(3): 536-41.
9. GURFINKEL E: *Link between intracellular pathogens and cardiovascular diseases*. *Clin Microb Infect* 1998; 4: S33-S36.
 10. BUCHMAIER K, NEU N, DE LA MATA LM, PAL S, HESSEL A, PENNINGER JM: *Chlamydia infections and heart disease linked through antigenic mimicry*. *Science* 1999; 283(5408): 1335-1339.
 11. GURFINKEL E, BOZOVICH G, DAROCA A, BECK E, MAUTNER B: *Randomized trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study*. *Lancet* 1997; 350: 404-407.
 12. RAIMONDI E, GURFINKEL E, BOZOVICH G, PADROS K, RODRIGUEZ B, BERARDI G, TOSCANINI U, MEJAIL I, HAAS E, MAUTNER B: *Coronary Artery Disease in Argentina*. In: Gjertson DW, Terasaki PJ, ed. HLA. American Society for Histocompatibility and Immunogenetic. NY, USA 1998.
 13. GURFINKEL E, BOZOVICH G, BECK E, TESTA E, LIVEL-LARA B, MAUTNER B: *The impact of inflammation and infection on the clinical outcome of patients with symptomatic coronary atherosclerotic disease. The final report of the ROXIS study*. *Eur Heart J* 1999; 20(2): 121-127.
 14. WOODHOUSE PR, KHAW KT, PLUMMER M, FOLEY A, MEADE TW: *Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease*. *Lancet* 1994; 343: 435-9.
 15. COX RJ, BROKSTAD KA, ZUCKERMAN MA, WOOD JM, HAAHEIM LR, OXFORD JS: *An early humoral response in peripheral blood following parenteral inactivated influenza vaccination*. *Vaccine* 1994; 12: 993-9.
 16. GURFINKEL E, LEÓN DE LA FUENTE R, MENDIZ O, MAUTNER B: *Influenza vaccine pilot study in acute myocardial infarction and planned percutaneous coronary intervention. The Flu Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study Group*. *Circulation* 2002; 105: 2143-8.
 17. DIMAYUGA P, CERCEK B, OGUCHI S, FREDIKSON GN, YANO J, SHAH PK, ET AL: *Inhibitory effect on arterial injury-induced neointimal formation by adoptive b-cell transfer in rag-1 knockout mice*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 644-9.
 18. CALIGURI G, NICOLETTI A, POIRIER B, HANSSON GK: *Protective immunity against atherosclerosis carried by B cell of hypercholesterolemic mice*. *J Clin Invest* 2002; 109: 721-4.
 19. NICHOL KL, NORDIN J, MULLOOLY J, LASK R, FILLBRANDT K, IWANE M: *Influenza vaccination and reduction in hospitalization for cardiac disease and stroke among the elderly*. *N Engl J Med* 2003; 348: 1322-32.

