

Respuesta inflamatoria y aterosclerosis: nuevas rutas fisiopatológicas hacia un papel terapéutico

*Atherosclerosis and inflammatory response:
new pathophysiological routes toward a therapeutic role*

Ana Nouel,* Jairo Rojano-Rada,** Marcelo Alejandro Storino-Farina***

Palabras clave:

Aterosclerosis, citoquinas, *vasa vasorum*, estrés oxidativo, autofagia.

Key words:

Atherosclerosis, cytokines, vasa vasorum, oxidative stress, autophagy.

RESUMEN

La aterosclerosis es la expresión focal de una enfermedad sistémica que afecta a arterias de mediano y gran calibre, en donde factores de riesgo cardiovascular tradicionales y factores inmunes juegan un papel clave. La patogénesis de la aterosclerosis implica múltiples eventos celulares, incluyendo disfunción de las células endoteliales, inflamación, proliferación de las células del músculo liso, vasculares, alteración de la matriz, y neovascularización. Diversas citoquinas inflamatorias están involucradas en todas las etapas de la aterosclerosis y tienen una profunda influencia en la patogénesis de esta enfermedad. Durante décadas, el papel de los *vasa vasorum* de la adventicia en la iniciación y progresión de la aterosclerosis ha sido estudiada, donde la presencia de éste precede a los síntomas aparentes de la aterosclerosis clínica. Por otra parte, un creciente cuerpo de evidencia indica que la autofagia, junto con la sobreproducción crónica y aguda de las especies reactivas de oxígeno es esencial para el desarrollo y la progresión de la enfermedad.

ABSTRACT

Atherosclerosis is the focal expression of a systemic disease that affects arteries of medium and large caliber; in which traditional cardiovascular risk factors and immune factors play a key role. The pathogenesis of atherosclerosis involves multiple cellular events, including endothelial cell dysfunction, inflammation, proliferation of vascular smooth muscle cells, altering the matrix, and neovascularization. Proinflammatory cytokines are involved in all stages of atherosclerosis and have a profound influence on the pathogenesis of this disease. For decades, the role of adventitial vasa vasorum in the initiation and progression of atherosclerosis has been studied, where the presence of this precedes the apparent clinical symptoms of atherosclerosis. Moreover, a growing body of evidence indicates that autophagy with acute and chronic overproduction of reactive oxygen species is essential for the development and progression of the disease.

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica y progresiva, que se asocia con varias complicaciones cardiovasculares agudas provocadas por una ruptura de la placa aterosclerótica, que se manifiesta principalmente como evento cerebrovascular e infarto de miocardio, siendo ésta la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) han sido responsables de un alto porcentaje de mortalidad en el mundo, representando alrededor del 31.9% de todas las muertes en 2010 en los Estados Unidos solamente.¹

La aterosclerosis es ahora reconocida como un trastorno inflamatorio de las arterias medianas y grandes. En su patogénesis intervienen factores de riesgo cardiovascular como niveles altos de colesterol en plasma y la hipertensión. La aterosclerosis implica una serie de pasos que incluyen: la activación del endotelio y el reclutamiento de células inmunes; diferenciación de los monocitos y la formación de células espumosas; desarrollo de placas fibróticas debido a la muerte de las células espumosas y la migración y proliferación de células de músculo liso (CML); así como ruptura de la placa y la trombosis.²

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial y progresiva con características

* Residente de 3º año del Postgrado de Medicina Interna, Hospital «Dr. Miguel Pérez Carreño»-IVSS.

** Médico Internista-Reumatólogo, Jefe de Servicio de Medicina Interna II del Hospital «Dr. Miguel Pérez Carreño»-Caracas.

*** Médico Internista Universitario, Médico Internista Consultante en la Clínica Fénix Salud-Caracas. Adjunto *ad-honorem* en el Servicio de Medicina Interna del Hospital «Dr. Miguel Pérez Carreño»-IVSS.

Recibido:

14/10/2015

Aceptado:

14/12/2015

Declaración de conflicto de interés de los autores:

Marcelo Alejandro Storino Farina es miembro de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y docente asociado al postgrado de Medicina Interna del Hospital «Dr. Miguel Pérez Carreño», IVSS.

fisiopatológicas espectrales: alteración del metabolismo de los lípidos, la inflamación y la trombosis. Los lípidos y materiales fibrosos se acumulan en las capas íntimas y media, pero esto constituye más que la simple acumulación de lípidos dentro de la pared de la arteria en sí. La inflamación crónica y la remodelación arterial, debido a los procesos de proliferación, juegan un papel importante en todas las etapas de la enfermedad. La inflamación vascular crónica es un conjunto complejo de interacciones entre citoquinas y células que pueden surgir en respuesta a una lesión o disfunción endotelial.³

El endotelio activado expresa quimiocinas, incluyendo la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP)1 y la interleucina (IL)8, así como moléculas de adhesión, incluyendo la molécula de adhesión intercelular (ICAM)1, molécula de adhesión celular vascular (VCAM)1, y E- y P-selectina, lo que lleva al reclutamiento de los monocitos/linfocitos y la infiltración en el subendotelio. Junto con la disfunción endotelial temprana y alteración de la contractilidad de las células de músculo liso vascular (CMLV), la formación de ateroma es un sitio de producción excesiva de citoquinas inflamatorias y ligandos por diversos tipos de células que median la inflamación y la respuesta inmune.³

Un paso fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis es la migración de monocitos circulantes en el espacio subendotelial y su diferenciación en macrófagos. Los leucocitos circulantes son reclutados en los tejidos vasculares a través de la adhesión y quimiotaxis celular así como la posterior activación de leucocitos, las cuales son iniciadas por una lesión vascular no específica. Los monocitos y los neutrófilos son algunas de las células inflamatorias tempranas para insertarse en el endotelio y se mueven en el espacio subendotelial. Los monocitos se transforman en macrófagos y se activan aun más por encuentros con diversas citoquinas, incluyendo el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), IL-1 e IL-6. A medida que la placa rica en lípidos progresa, los macrófagos se acumulan y otras células migratorias, como las células endoteliales activadas (ECS), secretan citoquinas proinflamatorias, metaloproteinasas de la matriz (MMPs), y catepsinas, causando fragilidad en la placa. Las células dentro de la placa secretan matriz proteasas que degradan

la matriz extracelular (MEC) y provocan que la capa fibrosa se vuelva más frágil, lo que lleva a la ruptura y formación de trombos. La remodelación vascular y fibrosis se producen como resultado de la falta de elastina y depósito excesivo de componentes de MEC tales como fibronectina, colágeno tipo I, y el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1).^{4,5}

ROL DE LAS CITOQUINAS

Las citoquinas son un grupo diverso de proteínas de bajo peso molecular con más de 100 moléculas identificadas hasta el momento. Las citoquinas se agrupan en varias clases, tales como las interleucinas (IL), quimiocinas, factores estimulantes de colonias (CSF), factores de necrosis tumoral (TNF), interferones (IFN) y factores de crecimiento transformantes (TGF). Muchas citoquinas se expresan en las placas ateroscleróticas y todas las células implicadas en la enfermedad son capaces de producirlas y responder a ellas. Pueden ser generalmente clasificados como pro- o antiaterogénico.²

Las placas ateroscleróticas se tienden a formar en las curvaturas internas y puntos de ramificación de las arterias que a menudo se asocian con la alteración del flujo sanguíneo. Estos sitios con alteración del flujo sanguíneo se asocian con cambios en la morfología de CE, aumento en la permeabilidad a las macromoléculas, tales como LDL, y la acumulación de matriz extracelular (MEC) que causa la retención de tales partículas. Las citoquinas pueden modular la permeabilidad CE. Por ejemplo, IFN- γ y TNF- α causan reorganización de la actina y tubulina en los citoesqueletos en CE, abriendo así espacios entre células adyacentes.⁶

Las CE activadas liberan un rango de quimiocinas y otras citoquinas que causan entonces el reclutamiento de células inmunes circulantes, en particular los monocitos y los linfocitos T, como se mencionó previamente.²

Las quimiocinas son una gran familia de citoquinas, quimioatrayentes estructuralmente relacionadas que se divide en subgrupos sobre la base de la posición de los residuos de cisteína aminoterminal (CC, CXC, CX3C, XC). Las quimiocinas interactúan con los receptores que activan las proteínas G heterotriméricas y sus vías de señalización intracelulares asociadas.

Los roles de quimiocinas en la aterosclerosis, particularmente en el reclutamiento de monocitos, se ha revisado ampliamente.⁷⁻⁹

El reclutamiento de monocitos se produce en un número de etapas. La captura de los monocitos Ly6Chigh implica la inmovilización de CCL5 y CXCL1 en proteoglicanos y P-selectinas en CE. Estas quimiocinas interactúan con receptores expresados en la superficie de la invasión de monocitos. La adhesión firme de los monocitos a la CE requiere la unión de moléculas de adhesión en CE a integrinas en monocitos: VCAM-1 a la integrina $\alpha 4\beta 1$ (antígeno muy tardío 4 o VLA4) y ICAM-1 a $\alpha L\beta 2$ (función de los linfocitos antígeno asociado con 1 o LFA1). La transmigración de monocitos a través del endotelio está mediada por quimiocinas producidas por no sólo CE sino otras células presentes en la lesión, tales como CML y leucocitos emigrado junto con VCAM-1 y molécula de adhesión de células endoteliales de plaquetas-1 (PECAM-1).⁶

En general, las tres quimiocinas más prominentes son: receptores de quimioquinas implicadas en la transmigración de monocitos Ly6Chigh que incluyen CCL2: CCR2, CX3CL1: CX3CR1, y CCL5-CCR5. La deficiencia de estas tres quimiocinas conduce a la atenuación casi total de la aterosclerosis en sistemas modelo de ratón.⁶

Otras quimiocinas como CXCL5 limita la formación de células espumosas de macrófagos en sistemas modelo de ratón, teniendo un efecto antiaterogénico. La deficiencia de muchas citoquinas (por ejemplo IL-1RA, IL-10, IL-13, IL-18, IL-19) también se asocia con la reducción de reclutamiento de macrófagos.¹⁰

En la íntima arterial, los monocitos pueden diferenciarse para macrófagos o células dendríticas (CDs) dependiendo de la señal de citoquinas recibido por medio de un factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) el cual es un facilitador importante de diferenciación de los macrófagos. Estudios recientes están poniendo de la polarización y la plasticidad de los macrófagos que es en parte dictado por las señales de citoquinas. De diversos fenotipos de macrófagos se han identificado dos más importantes, M1 y M2, donde se activan clásicamente M1 (se cree que deriva de Ly6Chigh-monocitos y produce cito-

quinas proinflamatorias como la IL-6, IL-12 y TNF- α) y el M2 se activa alternativamente (que se cree que se derivan de Ly6Clow-monocitos y produce citoquinas antiinflamatorias tales como IL-10 y TGF- β) que ayuda en la resolución de las respuestas inflamatorias.^{2,11,12}

Varias citoquinas modulan la formación de células espumosas *in vivo*, donde la IL-1RA e IL-33 son inhibidores de la formación de éstas.⁶

Las células Th1 son más abundantes en las placas ateroscleróticas, secretan citoquinas tales como IFN- γ , TNF- α e IL-2 y son proaterogénicas, mientras que Tregs, que producen TGF- β y IL-10, son antiaterogénicos. Por otra parte, las funciones de las células Th2 (secretan IL-4, IL-13, IL-5) y células Th17 (producir IL-17A/F junto con IL-22 e IL-23) no es tan clara.⁶

La continua respuesta inflamatoria en última instancia conduce a la desestabilización de placas ateroscleróticas a través de la acción de citoquinas proinflamatorias. De hecho, los estudios en sistemas de modelos de ratón han mostrado que el IFN- γ , IL-18, y GDF-15, desestabilizan las placas, mientras que el TGF- β causa de estabilización.⁶ Las citoquinas modulan un número de pasos en el control de la estabilidad de la placa y de la ruptura. Por ejemplo, algunos, como el IFN- γ , TNF- α e IL-1 β , promueven la apoptosis de los macrófagos, junto con células espumosas que conducen a la ampliación del núcleo de lípidos. Además, tales citoquinas estimulan la apoptosis de las CML que conducen a un adelgazamiento de la capa fibrosa. Las citoquinas proinflamatorias también inhiben la síntesis de componentes de la placa de estabilización como el colágeno de la MEC producidos por las CML. Por ejemplo, IFN- γ inhibe la síntesis de colágeno por las CML. Además la remodelación de la MEC es controlado por una gama de proteasas, en particular las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) y sus inhibidores (inhibidor tisular de metaloproteinasas-TIMPs) producidos por los macrófagos y otras células vasculares. La expresión y/o actividad de MMPs y TIMPs están regulados por citoquinas. Las placas vulnerables tienen muy pocas CMLs y tienen alto contenido de macrófagos, y son susceptibles a la ruptura que conduce a la trombosis.⁶

Los componentes clave implicados en la trombosis también están sujetos a la regulación

de las citoquinas. Por ejemplo, los estudios en sistemas de modelos de ratón han demostrado que la deficiencia de IL-10 se asocia con las actividades del factor tisular (TF) junto con los marcadores de la coagulación sistémica y trombosis vascular. Además, la producción de TF se activa por un número de citoquinas tales como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 y IFN- γ . Del mismo modo, la expresión de PAI-1 se modula en condiciones inflamatorias. Las citoquinas proinflamatorias también suprimen los mecanismos anticoagulantes naturales, tales como la vía de la proteína C.⁶

ROL DE LOS LÍPIDOS

El nivel de plasma de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) es considerado uno de los factores de riesgo más importantes para la inestabilidad de la placa aterosclerótica, ya que éste es el precursor de las células espumosas y varios enfoques farmacológicos emergentes están dirigidos a disminuir la inflamación vascular y el aumento de estabilidad de la placa mediante la reducción de los niveles de LDL-C. A pesar de esto, muchos individuos con evidencia de enfermedad aterosclerótica tienen LDL-C dentro del rango normal, aunque puede ser que tengan un patrón alterado de subfracciones de lipoproteínas.^{13,14}

La concentración de lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas (sdLDL) se ha asociado con un mayor riesgo cardiovascular y con la progresión de la aterosclerosis coronaria y carótida en estudios prospectivos. El perfil de colesterol de lipoproteínas y la tasa de flotación LDL (LDL-RF) fueron directa y significativamente correlacionados con el peso, índice de masa corporal, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, índice cintura/cadera, triglicéridos, glucemia en ayunas, e inversamente relacionados con la lipoproteína de alta densidad (HDL-C). Entre las subclases de lipoproteínas, las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TGRL) y sdLDL se asociaron con una activación proinflamatoria de las células mononucleares periféricas y células endoteliales. Estos hallazgos sugieren que el colesterol o los triglicéridos contenidos en las lipoproteínas podría marcar subclases de lipoproteínas específicas con propiedades

aterogénicas y proinflamatorias específicas. La presencia de tales subconjuntos lipoproteína específica podría ser también el resultado de la activación de las enzimas de lipoproteínas de remodelación, que se produce durante la inflamación. Por ejemplo, la activación de los resultados de la respuesta inmune innata en la reducción de los niveles de plasma de HDL-C, sino también en la remodelación de la lipoproteína de alta densidad (HDL), que se enriquece en mediadores proinflamatorios y se convierte en disfuncional.^{13,15}

PAPEL DEL VASA VASORUM

Aunque se ha puesto énfasis en la acumulación de los lípidos y células inflamatorias en la íntima, la investigación reciente sugiere que el vasa vasorum (VV) también juega un papel crítico en la transformación de lesiones avanzadas pero estables en placas vulnerables con riesgo de ruptura.¹⁶

La VV se define como los pequeños vasos sanguíneos que irrigan las paredes de las arterias y las venas más grandes. La asociación entre VV y la formación de la placa aterosclerótica se informó por primera vez en 1876 por Koster; numerosos estudios han demostrado la relación entre neovascularización de VV y procesos aterogénicos.¹⁷

En las autopsias de seres humanos observaron que la densidad de VV fue significativamente mayor en las placas categorizadas como vulnerable y propenso a romperse. En los seres humanos, se informó que más de 80% de neovascularización de VV en las placas ateroscleróticas coronarias, tenía integridad débil, dando lugar a fugas y la subsiguiente hemorragia en la placa. El aumento de VV también está asociado con el engrosamiento de la capa íntima y la disfunción endotelial en modelos animales, y esos efectos podrían ser bloqueados con inhibidores angiogénicos.¹⁶

El papel fundamental de VV en el proceso de la aterosclerosis se ha establecido e identificado como un predictor independiente de hemorragia intraplaca y ruptura de la placa. Como consecuencia, se han desarrollado modalidades de imagen para visualizar neovascularización del VV en la etapa temprana

de la aterosclerosis. Las terapias dirigidas a VV han surgido como un nuevo enfoque para el tratamiento de la aterosclerosis.¹⁶

En la aterosclerosis, en trabajos previos se demostró que los neovasos del VV eran inmaduros, irregulares, frágiles y propensos a la extravasación, sobre todo entre las cercanas a las placas ateroscleróticas.^{18,19}

El deterioro de la capacidad de difusión de oxígeno debido al grosor de la íntima, la reducción de la circulación sanguínea del VV, y el aumento de consumo de oxígeno en la aterosclerosis generan un microambiente con oxígeno insuficiente.¹⁶

Hubo una correlación inversa entre bajos contenidos de VV y la disminución de oxigenación (es decir, aumento de la expresión del factor inducible por hipoxia [HIF]-1 α) y el aumento de estrés oxidativo (es decir, el aumento de la producción de superóxido) dentro de los vasos coronarios ateroscleróticos en cerdos. Además, estudios previos sugieren que la vía de señalización de la angiogénesis inducida por hipoxia está mediada en parte a través de la regulación de la producción de HIF y sus factores de aguas abajo. HIF es un regulador clave de la aterosclerosis. Afecta a múltiples eventos patológicos en la aterogénesis, incluyendo la formación de la célula espumosa, la proliferación celular, la ulceración de la placa, hemorragia, y la ruptura. Se considera HIF-1 el factor más interrelacionado del proceso angiogénico en la aterosclerosis. Es un heterodímero básico que contiene HIF-1 α y HIF-1 β que activa la transcripción de genes inducibles por hipoxia, tales como eritropoyetina, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), hemoxygenasa-1 (HO1), sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS), y la enzima glucolítica aldolasa A. Entre ellos, el VEGF son importantes reguladores de la angiogénesis inducida por hipoxia a través de la regulación de la biología de CEs.¹⁶

Aunque la neovascularización del VV es generalmente reconocido como una reacción compensatoria para satisfacer la demanda de oxígeno y nutricional de la capa interna de la pared vascular, la neovascularización intraplaca da lugar a asegurar la desestabilización de la placa, hemorragia intraplaca (IPH), aterotrombosis e incluso ruptura de la placa final.¹⁶

ROL DEL ESTRÉS OXIDATIVO Y AUTOFAGOSOMA

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (RNS) son moléculas altamente reactivas, ya sea producida endógenamente durante el metabolismo normal en el cuerpo o de forma exógena introducida por el medio ambiente. Entre estas clases de moléculas, los ROS tienen un gran impacto biológico porque son producidos endógenamente y pueden dañar prácticamente todas las clases de macromoléculas. Los ROS son metabolitos de oxígeno que, debido a su capacidad para ganar y perder electrones fácilmente, son propensos a participar en reacciones óxido-reducción. Las células de mamífero han desarrollado diversos mecanismos para limitar la producción de ROS, inactivarlos, y reparar el daño celular. Sin embargo, cuando la tasa de producción de ROS aumenta dramáticamente y/o las defensas antioxidantes fallan o son insuficientes, se produce el estrés oxidativo.²⁰

El estrés oxidativo ha demostrado jugar un papel importante en la patogénesis de la aterosclerosis especialmente mediante la promoción de la modificación oxidativa de la lipoproteína de baja densidad (LDL). La oxidación de LDL es uno de los acontecimientos más tempranos en la aterogénesis y la NADPH oxidasa (NOx) ha demostrado ser críticamente involucrada en este proceso, actuando ya sea directa o indirectamente como un precursor de ROS que se utilizan como sustratos por otras enzimas para generar más potente especies oxidante.²⁰

Los ROS también se han reportado como copiosamente primeros inductores de la autofagia; sin embargo, hasta la fecha, todavía no está claro cómo estas especies realizan exactamente el proceso. La autofagia es una vía evolutivamente conservada para la degradación que juega un papel crítico en la eliminación de las proteínas de larga vida, macromoléculas y organelas intracelulares dañadas, a través de éste, las células degradan rápidamente los componentes viejos y generan una piscina de nutrientes interna de macromoléculas necesarias para sustrato para reacciones metabólicas bajo diversas tensiones ambientales. Las proteínas relacionadas con la autofagia o ATGS, de los cuales actualmente se han identificado más de

30, se organizan en complejos funcionales que supervisan el proceso de autofagia. En primer lugar, las ATGS se concentran en membranas bicapa lipídica individuales («membranas limitantes» o «fagofores») que brotan a partir de organelos preexistentes tales como el retículo endoplasmático (ER) y modulan el alargamiento de la membrana para formar estructuras en forma de copa que engullen componentes citoplasmáticos generando autofagosomas esféricas; el autofagosoma se fusiona posteriormente con un lisosoma preexistente y su carga se degrada y se recicla.²⁰⁻²³

La autofagia también ha demostrado ser directamente involucrada en la homeostasis de lípidos. Este tipo de autofagia, llamado lipofagia, se demostró por primera vez en el hígado y se ha convertido en un tema de interés para investigación con implicaciones potencialmente para el tratamiento de las enfermedades asociadas con dislipidemias, como la diabetes y la aterosclerosis.²⁰

Las principales fuentes de ROS en la vasculatura son el NOx, un grupo de enzimas asociadas con la membrana de plasma que se expresa en una variedad de células de origen mesodérmico.^{24,25}

Las NOx fueron descritas por primera vez en la membrana de las células fagocíticas «profesionales» del sistema inmune, donde los altos niveles de ROS participan activamente en la defensa del huésped para mediar la eliminación de patógenos ingeridos. Más recientemente, los científicos han documentado la presencia de homólogos de la NOx en células no fagocíticas, incluyendo CE, SMC, fibroblastos cardíacos y cardiomiocitos. En condiciones fisiológicas, NOx no fagocítica tienen niveles de expresión muy bajos y los ROS derivados de su actividad sirven como segundos mensajeros en la señalización celular. Sin embargo, tras la exposición a factores mitogénicos, hiperglicemia, y la hiperlipidemia, las NOx aumentan notablemente la producción de ROS. Hasta ahora un total de siete homólogos Nox se han identificado en los seres humanos. Cuatro se encuentran en la vasculatura (NOx1, NOx2, NOx4, y, más recientemente, NOx5), todos con diferentes distribuciones, compartimentación intracelular, composiciones de subunidades, y mecanismos de control y por lo tanto con distintas funciones

fisiopatológicas. NOx1, que es inactivo en condiciones basales, se expresa principalmente en las CML y en niveles muy bajos en CEs. NOx2 está presente en CE, fibroblastos, y las células inflamatorias invasoras en el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas. NOx4 se expresa en altos niveles en condiciones fisiológicas en todos los tipos de células constitutivas de las paredes de los vasos sanguíneos (CE, CMLs, y los fibroblastos adventicios), mientras que NOx5, la más reciente de la NOx en ser identificada en los seres humanos, ha sido demostrado aumentado en los vasos sanguíneos ateroscleróticos y se ha informado que están implicados tanto en la proliferación la CE y de CML. A diferencia de NOx1 a 4, NOx5 es dependiente de calcio y no requiere de otras subunidades para su activación.²⁰

En resumen, la NOx1 puede contribuir al desarrollo y la progresión de las lesiones ateroscleróticas mediante la modulación de diversas vías tales como la infiltración de macrófagos, la proliferación celular, la síntesis de colágeno, y tamaño de la lesión. Como NOx1, la NOx2 se expresa a bajos niveles fisiológicos en la vasculatura pero aumenta en entornos de riesgos cardiovasculares incluyendo hipertensión, diabetes, e hiperlipidemia. Recientemente, NOx2 ha sido implicada en la aterosclerosis en los seres humanos y modelos animales.²⁰

Como con la NOx2, la proteína NOx4 se ha demostrado que aumenta sustancialmente en los tejidos ateroscleróticos humanos.²⁰

La NOx4 se ha demostrado que regula la adipogénesis por la mediación de la diferenciación de preadipocitos y para modular la migración CML *in vitro*, apoyando la idea de que puede estar implicado en la modulación fenotípica de las células vasculares durante la aterogénesis.²⁰

La localización y el perfil de expresión de NOx5 en la placa humana es altamente dinámica. En las lesiones tempranas la NOx5 parece expresarse exclusivamente en CEs, y en lesiones avanzadas, la tinción endotelial se hace menos evidente, y una gran cantidad de proteína se localiza con el CML del espacio subintimal. Los niveles más altos de proteína NOx5 han sido también documentados en la CMLs adyacente a la lesión. Estudios recientes indican que NOx5 puede activar directamente

eNOS en CEa aórticas humanas que conducen a la producción de peroxinitrito y por lo tanto contribuyen a la disfunción endotelial.²⁶⁻²⁸

CONCLUSIONES

La inflamación desempeña un papel fundamental en todas las etapas de la aterosclerosis, siendo regulada por el sistema inmune innato y adaptativo a través de la acción de las citoquinas. Atenuar la inflamación inducida por citoquinas y la promoción de las acciones de las citoquinas antiinflamatorias representan posibles vías terapéuticas. De hecho, las estatinas atenúan la señalización y la expresión génica mediada por ciertas citoquinas, y esto podría ser responsable, al menos, en parte por sus efectos beneficiosos.⁶

La neovascularización del VV en el proceso de la aterosclerosis, lo que parece como una reacción compensatoria a fin de proporcionar oxígeno y nutrientes adecuada para las arterias ateroscleróticas, el desequilibrio entre los factores angiogénicos y anti-angiogénicos, junto con estos últimos daños conduce a la disfunción de CEa, dando como resultado una neovascularización de VV inmadura y frágil con integridad débil. Tomando en cuenta esto, las terapias anti-angiogénicas parecen prevenir o atenuar el deterioro de esta enfermedad. Varios estudios han demostrado que inhibidores de la angiogénesis preservan la densidad de VV intraplaca en la aterosclerosis.¹⁶

Los ROS son los moduladores de la autofagia y que el estrés oxidativo junto con la autofagia defectuosa puede jugar un papel fundamental en la regulación del desarrollo de la placa aterosclerótica. El consenso general es que la autofagia basal puede proteger a las células de la placa contra el estrés oxidativo mediante la degradación de material intracelular dañado y la promoción de la supervivencia celular. En contraste con la autofagia basal, la estimulación excesiva de la autofagia en las CML y/o CEa puede causar la muerte celular por autofagia, que conduce a reducción de la síntesis de colágeno, el adelgazamiento de la capa fibrosa, desestabilización de la placa, trombosis, y los eventos clínicos agudos. En los últimos años, son necesarios todavía más trabajos para determinar la importancia de este

fenómeno en la placa aterosclerótica humana y para identificar las redes de regulación críticas que podrían servir como objetivos para las intervenciones preventivas y terapéuticas.²⁰

BIBLIOGRAFÍA

1. Go A, Mozaffarian D, Roger V, Benjamin E, Berry J, Blaha M et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2014 update a report: from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129: 399-410.
2. McLaren JE, Michael DR, Ashlin TG, Ramji DP. Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: Implications for cardiovascular disease therapy. *Prog Lipid Res*. 2011; 50: 331-347.
3. Sung W, Kwan-Kyu P. Small-nucleic-acid-based therapeutic strategy targeting the transcription factors regulating the vascular inflammation, remodeling and fibrosis in atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2015; 16: 11804-11833.
4. Ikeda H, Tamaki K, Ueda S, Kato S, Fujii M, Ten Dijke P et al. Smad protein and TGF- β signaling in vascular smooth muscle cells. *Int J Mol Med*. 2003; 11: 645-650.
5. Samarakoon R, Overstreet JM, Higgins PJ. TGF- β signaling in tissue fibrosis: redox controls, target genes and therapeutic opportunities. *Cell Signal*. 2013; 25: 264-268.
6. Ramji DP, Davies TS. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015; 26 (6): 673-685. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.04.003.
7. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*. 2011; 17: 1410-1422.
8. Koenen RR, Weber C. Therapeutic targeting of chemokine interactions in atherosclerosis. *Nat Rev Drug Discovery*. 2010; 9: 141-153.
9. Zernecke A, Weber C. Chemokines in atherosclerosis: proceedings resumed. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34: 742-750.
10. Rousselle A, Qadri F, Leukel L, Yilmaz R, Fontaine JF, Sihh G et al. CXCL5 limits macrophage foam cell formation in atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2013; 123: 1343-1347.
11. Wolfs IM, Donners MM, de Winther MP. Differentiation factors and cytokines in the atherosclerotic plaque micro-environment as a trigger for macrophage polarization. *Thromb Haemost*. 2011; 106: 763-771.
12. Leitinger N, Schulman IG. Phenotypic polarization of macrophages in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33: 1120-1126.
13. Ammirati E, Moroni F, Norata GD, Magnoni M, Camici PG. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 718329.
14. Norata GD, Ballantyne CM, Catapano AL. New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp(a) lowering drugs. *Eur Heart J*. 2013; 34 (24): 1783-1789.
15. Norata GD, Raselli S, Grigore L, Garlaschelli K, Vianello D, Bertocco S et al. Small dense LDL and VLDL predict

- common carotid artery IMT and elicit an inflammatory response in peripheral blood mononuclear and endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2009; 206 (2): 556-562.
16. Junyan X, Xiaotong L, Guo-Ping S. Vasa vasorum en aterosclerosis y la importancia clínica. *Int J Mol Sci*. 2015; 16: 11574-11608.
 17. Ritman EL, Lerman A. Thedynamic vasa vasorum. *Cardiovasc Res*. 2007; 75: 649-658.
 18. Acoltzi VC, Maldonado VI, Rodríguez CL, Muniz MJ. Diminished vascular density in the aortic wall. Morphological and functional characteristics of atherosclerosis. *Arch Cardiol Mexico*. 2004; 74: 176-180.
 19. Rademakers T, Douma K, Hackeng TM, Post MJ, Sluimer JC, Daemen MJ et al. Plaque-associated vasa vasorum in aged apolipoprotein E-deficient mice exhibit proatherogenic functional features *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33: 249-256.
 20. Perrotta I, Aquila S. The role of oxidative stress and autophagy in atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2015; 2015: 130315.
 21. Filomeni G, De Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ*. 2015; 22 (3): 377-388.
 22. Ren SY, Xu X. Role of autophagy in metabolic syndrome-associated heart disease. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1852 (2): 225-231.
 23. Rajawat YS, Bossis I. Autophagy in aging and in neurodegenerative disorders. *Hormones*. 2008; 7 (1): 46-61.
 24. Van Heerebeek L, Meischl C, Stooker W, Meijer CJ, Niessen HW, Roos D. NADPH oxidase(s): new source(s) of reactive oxygen species in the vascular system? *J Clin Pathol*. 2002; 55 (8): 561-568.
 25. Lassègue B, Griendling KK. NADPH oxidases: functions and pathologies in the vasculature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30 (4): 653-661.
 26. Guzik TJ, Chen W, Gongora MC, Guzik B, Lob HE, Mangalat D et al. Calcium-dependent NOX5 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase contributes to vascular oxidative stress in human coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (22): 1803-1809.
 27. Manea A, Manea SA, Florea IC, Luca CM, Raicu M. Positive regulation of NADPH oxidase 5 by proinflammatory-related mechanisms in human aortic smooth muscle cells. *Free Radic Biol Med*. 2012; 52 (9): 1497-1507.
 28. Zhang Q, Malik P, Pandey D, Gupta S, Jagnandan D, Belin de Chantemele E et al. Paradoxical activation of endothelial nitric oxide synthase by NADPH oxidase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28 (9): 1627-1633.

Dirección de correspondencia:

Dr. Marcelo Alejandro Storino Farina
 Edif. Loma Escondida,
 Piso 8, apartamento 87,
 Urbanización Lomas del Ávila, Palo Verde,
 Municipio Sucre, 1070,
 Edo. Miranda, Venezuela.
 Tel: +58-212-251.73.24 / 414-133.54.92
 E-mail: storino1974@gmail.com