

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BASICAS
GUANTANAMO

PATOGENIA DE LA ATEROSCLEROSIS.

Dra. Gladys García González¹, Dra. Sara Pura Terrado Quevedo¹, Dr. Armando Barthelemy Vidaillet¹, Dr. Eligio Martínez Núñez¹, Lic. Marta Valls Álvarez², Dra. Odalys Armand Lorié³, Tamara Mecías Díaz⁴

RESUMEN

La enfermedad cardiovascular arteriosclerótica es una alteración compleja en la que participan una serie de factores moleculares, genéticos, medioambientales. Las concentraciones plasmáticas elevadas de lipoproteínas de baja densidad son un factor de riesgo para el desarrollo prematuro de la aterosclerosis y cardiopatía isquémica. Las lipoproteínas de baja densidad oxidadas por los radicales libres intervienen en prácticamente todas las etapas del proceso de formación de la placa de ateroma. En la arteriogénesis intervienen múltiples factores de crecimiento, citokinas y otras sustancias producidas por las células endoteliales, las células de músculo liso y los linfocitos T que regulan la respuesta inflamatoria y la proliferación celular. Este trabajo de revisión tiene como propósito profundizar en la fisiopatología molecular de la aterosclerosis.

Palabras clave: **ATEROSCLEROSIS/ etiología; ATEROSCLEROSIS/ fisiopatología.**

INTRODUCCION

En los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de la aterosclerosis, enfermedad que subyace en la mayor parte de los episodios cardiovasculares.

Actualmente, la hipótesis más aceptada considera la aterosclerosis como el resultado de una respuesta inflamatoria de la pared arterial a diferentes formas de lesión; el carácter crónico del proceso conduce a la formación de

¹ *Especialista de I Grado en Bioquímica Clínica. Asistente.*

² *Licenciada en Bioquímica. Profesor Auxiliar.*

³ *Especialista de I Grado en Genética. Asistente.*

⁴ *Estudiante de 4to. Año de Medicina.*

lesiones focales o placas, que en fases avanzadas, pueden ocluir la luz de los vasos directamente o mediante complicación trombótica.

La acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el espacio subendotelial parece ser uno de los primeros episodios asociados al desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Las LDL retenidas en la pared sufren procesos de oxidación (LDL^{OX}) y generan productos con actividad quimiotáctica para monocitos y células musculares lisas (CML).

En la aterogénesis intervienen múltiples factores de crecimiento, citokinas y otras sustancias producidas por las células endoteliales, las CML, los macrófagos y los linfocitos T, que regulan la respuesta inflamatoria y la proliferación celular.

El resultado de la interacción de estos factores es una respuesta fibroproliferativa que hace evolucionar la estría grasa a placa aterosclerótica más compleja. La rotura o ulceración de las placas tiene como consecuencia la exposición de superficies procoagulantes y protrombóticas que provocan la activación de plaquetas y la formación de trombos que pueden desencadenar complicaciones clínicas o bien contribuir al crecimiento de la placa de forma asintomática.

Este trabajo de revisión tiene como propósito discutir algunos aspectos relacionados con la patogenia de la aterosclerosis.

DESARROLLO

ATEROSCLEROSIS. PATOGENIA

En 1856, el sabio alemán Rudolf Virchow definió que las alteraciones de las paredes arteriales conocidas hoy como arteriosclerosis, se producen como resultado de las interacciones de tres elementos básicos:

1. Los fenómenos hemodinámicos derivados del flujo sanguíneo.
2. La sangre y sus componentes.
3. Los integrantes de la pared arterial.

Estos criterios se han visto reforzados a lo largo de todos estos años por los resultados de las muchas investigaciones científicas realizadas hasta la fecha en esta materia.

La arteriosclerosis incluye tres variantes morfológicas cada una con sus propias características:

- a) La aterosclerosis.
- b) La calcificación de la capa media arterial o enfermedad de Monckenberg.
- c) La arterioloesclerosis.

En esta revisión analizaremos elementos relacionados con la patogenia de una de estas variantes: la aterosclerosis.

Desde el punto de vista epidemiológico, la aterosclerosis y sus principales consecuencias orgánicas (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular arterial periférica obstructiva y aneurismas ateroscleróticos) se consideran mundialmente como la primera causa de muerte, ingresos hospitalarios, incapacidad e invalidez y pérdida de la calidad de vida en todos aquellos países donde las infecciones no ocupan este lugar preponderante.¹

La información científica acumulada en los últimos años parece confirmar que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica y que los procesos inflamatorios ejercen un papel determinante en la aparición de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

La actividad inflamatoria sostenida en las placas ateromatosas es la responsable de la debilitación de la capa fibrosa que la protege y finalmente de su rotura; esto permite el contacto entre los factores de la coagulación sanguínea circulante y el núcleo lipídico de la placa de un alto potencial trombogénico, lo que desencadena la formación de un trombo sobreañadido, que suele ser de consecuencias fatales.

En el desarrollo de la aterosclerosis es muy importante la activación y la alteración funcional del endotelio que se manifiesta por aumento de la permeabilidad endotelial, de la adhesión leucocitaria y de aumento de la expresión de algunos genes de las células endoteliales.

Actualmente, se cree que los dos determinantes en la activación y disfunción endotelial, que quizás actúen conjuntamente, sean: los trastornos hemodinámicos y la hipercolesterolemia.²

FUNCION DE LAS LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD (LDL) EN LA ATEROGENESIS.

El colesterol se transporta en el plasma como componente de las lipoproteínas. Aproximadamente dos tercios del colesterol total son transportados por los LDL. Las concentraciones plasmáticas elevadas de LDL son un factor de riesgo para el desarrollo prematuro de aterosclerosis y cardiopatía isquémica.

La hipercolesterolemia favorece la penetración y retención de las LDL en la íntima por proteoglicanos y glucosaminoglicanos. Las LDL retenidas en el subendotelio sufren procesos de oxidación por los radicales libres producidos por las células endoteliales, macrófagos y CML. En primer lugar se generan unas LDL que se han denominado mínimamente modificadas (LDL mm) y, posteriormente, LDL con mayor grado de oxidación (LDLOX).^{3,4}

La oxidación de las LDL puede ser potenciada por procesos patológicos subyacentes como la diabetes, ya que concentraciones elevadas de glucosa promueven la glucosilación y aceleran la oxidación.³

En los últimos años se han acumulado registros científicos que indican que los LDLOX desempeñan un papel clave en el desarrollo de la placa ateromatosa.

Las LDLOX son la forma más aterógena de las LDL e intervienen en prácticamente todas las etapas del proceso de formación de las lesiones:

1. Inducen la expresión de la proteína quimiotáctica para monocitos-1 (MCP-1), de moléculas de adhesión endotelial [molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y molécula de adhesión a la célula vascular-1 (VCAM-1)] y la E y P selectina en células endoteliales, lo que facilita la adhesión de monocitos y linfocitos T circulantes al endotelio.
2. Las LDLOX retenidas en la pared atraen los monocitos (son quimiotácticas para los monocitos), los cuales penetran al subendotelio y son activados a macrófagos.

3. Generan productos con actividad quimiotáctica para CML.
4. Promueven la diferenciación de monocitos a macrófagos y modulan en estas células la activación de factores de transcripción como el factor nuclear Kappa B (NF-KB) que activa la transcripción de genes. A diferencia de otros factores de transcripción, la activación del NF-KB no requiere inducción de su expresión. Este factor se encuentra en forma de heterodímero inactivo en el citoplasma unido a proteínas inhibidoras denominadas genéricamente IKB. Cuando la célula es estimulada, IKB se fosforila y experimenta ubiquitinación, lo que sirve de "señal" para que sufra degradación proteolítica. Entonces el NF-KB se transloca al núcleo donde activa la transición de genes diana que poseen en su promotor elementos de respuesta KB.

Entre los numerosos genes regulados por el NF-KB se encuentran:

- Citokinas (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8).
- Factores estimuladores de la formación de colonias granulocitos/macrófagos (G-CSF, M-CSF, GM-CSF).
- Factor tisular.
- ICAM-1, VCAM-1.
- MCP-1.

Por tanto, la activación del NF-KB parece ser un punto clave en la activación de múltiples efectos ligados al proceso aterosclerótico.

La activación de este factor se ha detectado tanto en macrófagos como en células endoteliales y CML de lesiones ateroscleróticas.³

5. Tienen acción citotóxica para las células endoteliales y CML.
6. Disminuyen la producción de óxido nítrico por las células endoteliales.

El óxido nítrico (ON) liberado por el endotelio no sólo contribuye a mantener el tono arterial, sino que también evita la proliferación de los CML, disminuye la adhesión de monocitos y la agregación plaquetaria y preserva de la oxidación a las LDL. Por tanto, la disminución de la liberación de este óxido potencia el daño endotelial y facilita la proliferación de las CML inducida por mitógenos.³

Existen una serie de pruebas experimentales y clínicas que sugieren que el óxido nítrico producido por el endotelio de vasos ateroscleróticos sufre destrucción oxidativa por una excesiva producción de anión superóxido (O_2^-) en la vasculatura y, específicamente, en el endotelio.

Componentes de las LDL oxidadas, tales como: la lisofosfatidilcolina, estimulan la proteína quinasa C con la consecuente producción de O_2^- en toda la pared vascular.

Las pruebas existentes sugieren fuertemente que la hipercolesterolemia y la enfermedad arterial coronaria se asocian con una alteración en el balance óxido nítrico/ O_2^- , que al favorecer la generación de O_2^- permite una formación aumentada de peroxinitrito ($ONOO^-$), un poderoso oxidante. El peroxinitrito es proaterogénico, protrombótico y vasoconstrictor.⁵

7. Inhiben la motilidad de los macrófagos que ya se encuentran en las lesiones, lo que favorece el agrupamiento y permanencia de los macrófagos en las placas.
8. Son captadas de forma masiva por los macrófagos y CML a través de los receptores Scavenger, lo que trae como consecuencia que estas células se carguen de colesterol y se transformen en células espumosas, uno de los constituyentes primarios de las placas de ateroma.

El desarrollo de las lesiones ateroscleróticas comporta la activación, tanto de las células endoteliales, como de las CML y de los monocitos/macrófagos. En dicha activación intervienen múltiples factores de crecimiento (PDGF, EGF), citokinas (1L-1b, TNF- α), y las propias LDL modificadas que a través de diferentes vías de transducción de señales activan factores de transcripción como el NF-KB o protooncogenes como C-fos y C-myc, que regulan la expresión de genes involucrados en la respuesta inflamatoria y la proliferación celular.^{2,3}

FUNCION DE LOS MACROFAGOS

Los monocitos son atraídos al subendotelio por las LDLOX y la MCP-1 producida por las células endoteliales donde se convierten en macrófagos por acción de las LDLOX y otras moléculas producidas por los linfocitos T, células endoteliales y CML.

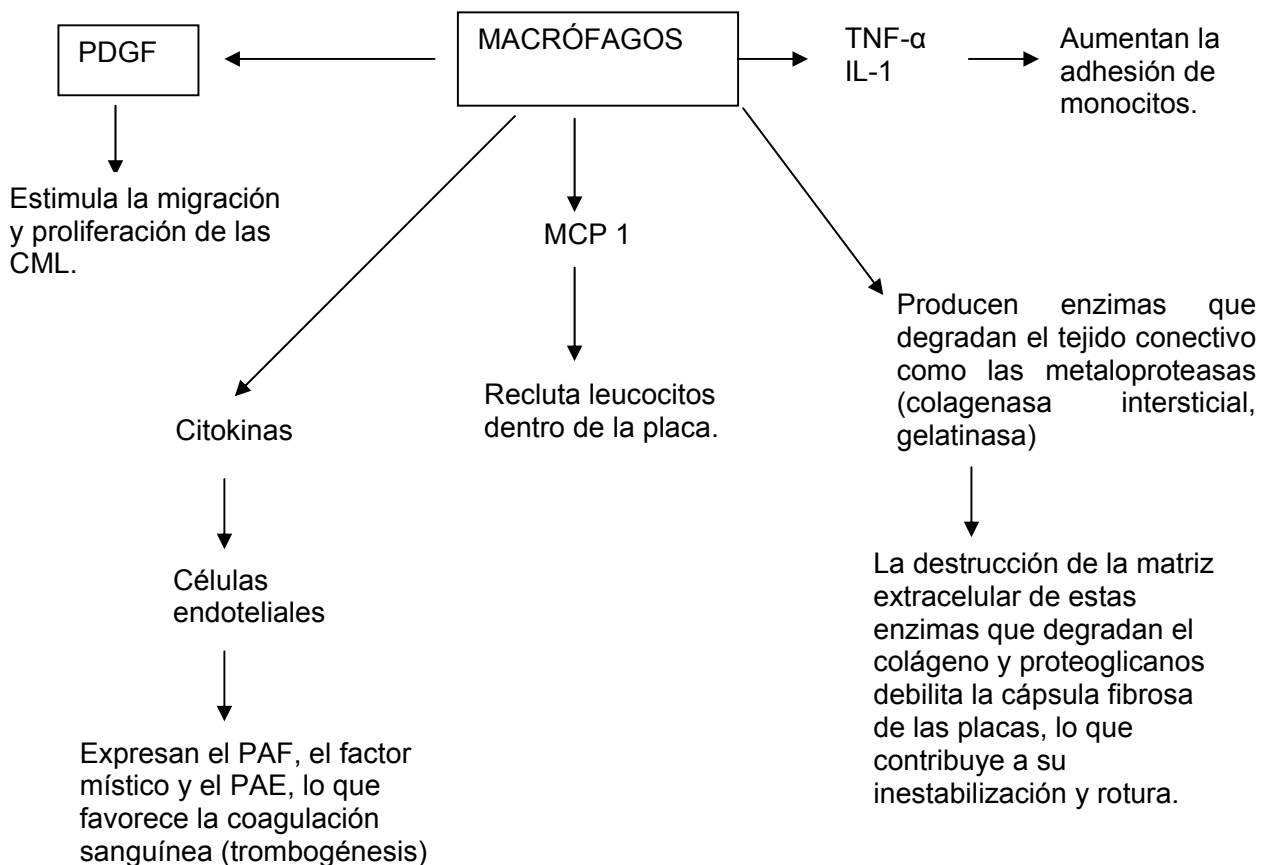
Los linfocitos T producen interferón gamma (INF- γ) y factor de necrosis tumoral (TNF- α) que activan los monocitos y factores estimuladores de la formación de colonias como el GM-CSF que estabilizan los macrófagos y estimulan su proliferación.

Uno de los procesos claves en la formación de las placas de ateroma es la captación masiva de los LDLOX por los macrófagos.

En las LDLOX, la apoproteína B se encuentra modificada de manera que pierde su afinidad por el receptor de LDL, en cambio, es reconocida por los receptores Scavenger presentes en los macrófagos.

Estos receptores no son regulados por la concentración intracelular de colesterol, por lo que los macrófagos captan los LDLOX en grandes cantidades, se cargan de lípidos y se transforman en células espumosas, componentes primarios de las placas de ateroma.^{3,4} Además de la oxidación, cualquier modificación de las LDL que aumente su carga negativa, posibilita su captación por este tipo de receptores, por ejemplo: la glucosilación no enzimática producida por concentraciones de glucosa en sangre asociadas a la diabetes.³

Los macrófagos ejercen muchos efectos que empeoran las lesiones ateroscleróticas.^{2,3}



FUNCION DE LAS CELULAS MUSCULARES LISAS (CML)

Las plaquetas estimuladas por las células endoteliales, las células endoteliales y los macrófagos, producen el PDGF; la función mejor conocida de este factor es su enorme influencia en la transformación de los CML del fenotipo contráctil (CMLc) al fenotipo proliferativo sintético (CMLs). Estudios realizados en diferentes modelos animales indican que el PDGF es clave en la proliferación de los CML en la íntima.

Además del PDGF, citokinas producidas por los linfocitos T estimulan la migración y proliferación de las CML.

Las CML sintéticas cambian su fisiología y adquieren propiedades nuevas como son: la migración y proliferación; adquieren movimiento y se desplazan desde la media hacia el espacio subendotelial de la íntima donde proliferan y se dedican a la fabricación de componentes de matriz extracelular, fabrican colágeno de diferentes tipos (I, III, IV y V), elastina, fibras elásticas, proteoglicanos, aminoglicanos, fibronectina, minina y otras sustancias. Estas proteínas o componentes de la matriz extracelular forman la cubierta o cápsula fibrosa de las placas.^{1,3}

Las CML activadas expresan receptores Scavenger a través de los cuales captan las DLOX y se transforman en células espumosas.^{1,2}

El número de genes vinculados a la activación de las CML es amplio y aumenta a medida que la tecnología del ADN recombinante se ha aplicado sistemáticamente para aislar genes involucrados en este proceso.

Para que se produzca la inducción de la expresión de los genes ligados a la activación de las CML, es necesario que el estímulo que aporta el mitógeno en la membrana celular se transmita al conjunto de moléculas (maquinaria) que regula la transcripción en el núcleo.

La mayor parte de los factores de crecimiento actúan sobre las CML a través de receptores específicos, pertenecientes a la familia de receptores tirosinquinasa, que activan la vía de las quinasas dependientes de mitógenos (MAP quinasas) a través de una molécula denominada Ras. Ras es una proteína que se une a la membrana plasmática mediante grupos isoprenoides (farnesilos) y que en estado inactivo está unida al GDP.

Los receptores tirosinquinasa poseen un dominio extracelular que confiere la especificidad de ligando, un dominio transmembranal y un dominio citoplasmático con actividad tirosinquinasa. Cuando se une un factor de crecimiento a su receptor, éste se autofosforila en residuos de tirosina del dominio citoplasmático.

Estos residuos de tirosina fosforilados son blancos para proteínas citoplasmáticas con la molécula *Grb2*, que actúan como conectar con *Sos* que es una molécula que estimula el intercambio de nucleótidos de *Ras*.

La unión *Grb2-Sos* activa a *Ras* mediante el intercambio de *GDP* por *GTP*. *Ras* activado desencadena una cascada de fosforilación a través de la molécula *Raf* que transmite la señal mediante la vía de las *MAP* quinasa hasta el núcleo donde promueve la expresión de factores de transcripción que controlan el proceso de proliferación celular.³

Los conceptos más modernos indican que la placa aterosclerótica puede seguir tres caminos diferentes en su evolución: la progresión de la lesión, la regresión de la lesión y la estabilización de la lesión.

Mucho se discute y mucho se ha publicado sobre la regresión de la aterosclerosis, estudios experimentales con diferentes tipos de animales, sobre todo con diferentes especies de monos e inclusive muchos estudios observacionales en humanos utilizando varios métodos (dieta, estudios angiográficos, ultrasonidos de diferentes categorías, tomografía axial computarizada, resonancia magnética), sin embargo, la verdadera regresión patomorfológica no se ha podido demostrar de manera concluyente para ser aceptada por todos los investigadores en esta temática.

En los últimos años se ha modificado el concepto de lo que se puede hacer para evitar los grandes desastres clínicos consecuentes a la evolución fatal de la placa aterosclerótica, y existe acuerdo entre los expertos de que lo que sí se puede lograr es estabilizar la placa aterosclerótica para evitar su ruptura e inmediata formación del trombo causante del posterior infarto tisular, cualquiera que sea el órgano de que se trate.

Resulta aceptado por la mayoría de los investigadores que la disminución general de los lípidos en el paciente repercute muy favorablemente en la disminución de los lípidos dentro de la lesión aterosclerótica y, por tanto, la

consecuencia obligada es la **estabilización de la placa** y el mejor pronóstico del paciente.¹

Los radicales libres por su acción oxidante desempeñan un papel decisivo en la patogenia de la aterosclerosis.

Existen informes científicos que apoyan el papel de las sustancias antioxidantes contenidas en la mayoría de los alimentos vegetales y frutas en la prevención de la aterosclerosis.⁴

Uno de los factores más importantes que afecta la susceptibilidad de los LDL a la oxidación es su contenido en antioxidantes liposolubles, destacándose la vitamina E como la principal sustancia antioxidante de las proteínas y membranas.^{4,5}

Los LDL oxidadas constituyen un factor iniciador del proceso aterosclerótico y, precisamente, antioxidantes como la vitamina E pueden evitar su formación como se ha demostrado tanto in vitro como in vivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fernández BJE. La lesión aterosclerótica y la triada de Verchow en el siglo XXI. Conferencia Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba. .p.6-8.
2. Frederick J, Schoen, Remzi S. Vasos sanguíneos. En: Rawsi S, Corton MD, Vinay KMD, Tucker CM, Robbins Patología estructural y funcional. Madrid: Mc GrawHill Interamericana; 2000.p.523-36.
3. Martínez GJ, Llorente CV, Badimón L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. Rev Esp Cardiología. 2001; 54(2):1-5.
4. Göran K, Hansson D. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery diseases. N Engl J Med. 2005; 352(16):1685-8.
5. López JP. Bioquímica del endotelio vascular: implicaciones fisiológicas y clínicas. 2001; (5) :80-117.
6. Torres MJ, Rico C, Colmenero C. Antioxidantes y dieta en la aterosclerosis. Terapéutica en APS. :3-5.
7. Terrado QSP. Radicales libres y sistemas antioxidantes. Trabajo Referativo. FCM, Guantánamo :3-8.