



EDITORIAL

ENVEJECIMIENTO ARTERIAL Y RIESGO ARTERIOSCLEROTICO: NUEVAS PERSPECTIVAS

ARTERIAL AGEING AND ATHEROSCLEROTIC RISK: NEW PERSPECTIVES

Vicente Lahera Juliá^a y Ana M. Lahera García^b

^a Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

^b Servicio de Geriátria. Hospital de Getafe. Madrid



El proceso de envejecimiento conlleva numerosos cambios y modificaciones en la estructura y función de prácticamente todos los órganos del cuerpo humano, y entre ellos sistema arterial. El envejecimiento arterial se asocia a disfunción endotelial, proliferación y cambios fenotípicos de células de músculo liso (CMLV), desarrollo de calcificaciones, alteraciones en la composición de proteínas de la pared (menos elastina y aumento del porcentaje de colágeno) y cambios en la estructura de la adventicia, lo que conduce a una rigidez arterial progresiva y arteriosclerosis acelerada¹.

El endotelio vascular juega un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis vascular al estar involucrado en el control de prácticamente todas las funciones relacionadas con la homeostasis de la pared vascular y sus interacciones con la sangre. La regulación de la permeabilidad endotelial y su función de barrera, la regulación del crecimiento de todos los tipos celulares de la pared, la relajación y la contracción de las células del músculo liso vascular (CMLV), la adhesión de glóbulos blancos, la agregación y activación de plaquetas, la coagulación del plasma y la fibrinólisis, son algunas de las funciones en las que las células endoteliales participan de una manera fundamental. Estas funciones se realizan a través de la liberación de numerosos factores de acciones autocrina y paracrina².

El envejecimiento arterial se asocia a disfunción endotelial, la cual se considera como el proceso inicial del desarrollo arteriosclerótico, y donde las funciones mencionadas anteriormente se encuentran alteradas¹. El estudio

de Framingham demostró que el envejecimiento es la correlación independiente más importante de la disfunción endotelial (Mitchell et al., 2004), ya que en ausencia de enfermedad clínica tanto hombres como mujeres mayores mostraron disfunción endotelial³. El estrés oxidativo y la inflamación son los mecanismos patológicos más importantes responsables de la disfunción endotelial en adultos mayores sanos. Factores de riesgo como la hipertensión, la dislipemia y las alteraciones de la glucemia pueden exacerbar la disfunción endotelial en el envejecimiento a través del estrés oxidativo y la inflamación^{2,3}.

Además de la disfunción endotelial, la estructura normal de la pared arterial sufre cambios estructurales y funcionales con la edad. El envejecimiento se acompaña frecuentemente de un aumento del grosor y alteraciones en las CMLV de la media⁴. Estos cambios se asocian con un aumento en el contenido de colágeno y una disminución en el de elastina⁴. Este desequilibrio aumenta la rigidez arterial, reduce la elasticidad y la distensibilidad de la pared arterial, lo que lleva a un aumento de la presión de diferencial, mayor velocidad de la onda de pulso, aumento de la poscarga y reducción del flujo coronario. El aumento de la rigidez arterial puede reflejar una disociación entre la edad cronológica y la edad biológica de las arterias, considerándose un predictor independiente de enfermedad cardiovascular tanto en sujetos de alto riesgo cardiovascular como en la población general. Las CMLV envejecidas tienen una tasa de proliferación más alta que las células jóvenes, la cual se correlaciona con un aumento de la expresión de factores de crecimiento y

una disminución de los mecanismos antiproliferativos. Además, se produce un cambio en el fenotipo de las células musculares lisas envejecidas desde un fenotipo contráctil a uno sintético, que junto al aumento de factores oxidantes e inflamatorios promueve el desarrollo aterosclerótico ^{4,5}.

En el presente número de *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, Hamczyk y Nevado, escriben un artículo especial sobre el envejecimiento de las células del músculo liso vascular desde la perspectiva del síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) ⁶. El HGPS cursa con un envejecimiento prematuro caracterizado entre otros signos por arteriosclerosis acelerada, alta prevalencia de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, y muerte en la etapa adolescente. El examen post mortem de arterias de pacientes con HGPS reveló que las placas de ateroma presentaban calcificaciones, erosiones y rotura de la placa ⁶.

Los pacientes con HGPS presentan signos que se asemejan al envejecimiento fisiológico, siendo los más relevantes los relacionados con enfermedades cardiovasculares, entre ellos el aumento de la velocidad de la onda del pulso carotídeo-femoral que indica rigidez arterial. En las células musculares lisas de estos pacientes se observa un aumento de matriz extracelular, fragmentación de la elastina, calcificaciones en la capa media, engrosamiento de la adventicia y lesiones fibróticas, a pesar de que la mayoría de los pacientes con HGPS no tienen una alta prevalencia de factores de riesgo vascular clásicos. ⁷,

La causa principal del HGPS es una acumulación de la proteína mutante de lamina A llamada progerina. La lamina de tipo A está codificada por el gen LMNA que juega un papel clave en la regulación de la estructura nuclear y de numerosas funciones celulares esenciales, como la transcripción génica, la replicación del ADN, la respuesta de reparación del daño en ADN, o la transducción de señales. Estudios en individuos de edad avanzada sin HGPS han mostrado niveles detectables de progerina en células y tejidos incluídas arterias, lo que indica que la progerina podría desempeñar un papel durante el envejecimiento normal ⁷.

Los modelos en ratones con modificaciones en el gen LMNA mostraron alteraciones de las CMLV, lo que sugiere su relación con el proceso de envejecimiento vascular acelerado en HGPS. La progerina produce alteraciones en las CMLV que se traducen en aumento de la rigidez arterial, calcificación y arteriosclerosis. Asimismo, la progerina produce baja tasa de proliferación y replicación, debido a una mitosis prolongada y reparación deficiente del ADN, lo que se asocia a senescencia prematura y muerte de las CMLV ^{8,9}. Existen diferencias importantes en el desarrollo y progresión de la enfermedad arteriosclerótica entre personas con HGPS y sin este síndrome, siendo el comienzo del desarrollo de la enfermedad la principal diferencia. La disfunción endotelial está en el origen del desarrollo aterosclerótico en personas sin HGPS, mientras que las alteraciones de las CMLV parece estar más relacionadas con el desarrollo de la enfermedad en los pacientes con HGPS. Teniendo en cuenta la información aportada en el artículo, los autores sugieren que la enfermedad vascular asociada a la producción de progerina comparte características con la arteriosclerosis relacionada con la edad, aunque la extrapolación de algunos resultados podría verse limitada por la existencia de mecanismos específicos de la progeria ¹⁰.

En el presente número de *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, Zuriaga y Fuster, escriben un artículo de revisión sobre la hematopoyesis clonal y la enfermedad aterosclerótica ¹¹. La hematopoyesis clonal es una situación en la que una parte importante de las células sanguíneas de un individuo se deriva de un solo clon dominante de células madre hematopoyéticas, a diferencia de la hematopoyesis normal, que es policlonal. La hematopoyesis clonal es debida a mutaciones adquiridas, aunque también a mecanismos no relacionados con mutaciones. En la hematopoyesis clonal, la presencia de una mutación proporciona una ventaja competitiva a la célula madre hematopoyética mutante, lo que lleva a su expansión clonal. La definición más extendida es la de hematopoyesis clonal de potencial indeterminado o CHIP, que se define como la presencia en la sangre o la médula ósea de una variación expandida de un solo nucleótido o inserción/delección de un gen relacionado con una neoplasia maligna hematológica conocida ¹². Aunque las mutaciones de la CHIP pueden adquirirse en cualquier momento de la vida, las probabilidades de adquirir tales mutaciones aumentan a medida que un individuo envejece. Se ha estimado que la CHIP está presente en el 2-3% de los individuos de mediana edad y en el 10-20% de los mayores de 70 años. ¹⁰, aunque estas cifras parecen estar subestimadas ^{12,13}. Recientemente se ha sugerido que la CHIP podría ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. Existen evidencias que indican la asociación entre la CHIP y del desarrollo de la enfermedad aterosclerótica en edades avanzadas, donde se considera además un factor de riesgo para enfermedades tumorales hematológicas ¹³.

Algunos estudios experimentales sugieren que las mutaciones en TET2 y JAK2, algunas de las más comunes en la hematopoyesis clonal, promueven el proceso inflamatorio y podrían estar relacionadas con la progresión de arteriosclerosis, lo cual explicaría la asociación entre la hematopoyesis clonal y el aumento del riesgo cardiovascular. TET2, codifica para un regulador epigenético de la transcripción génica, y fue el primer gen con mutaciones en células sanguíneas en individuos con hematopoyesis clonal sin cáncer hematológico ¹⁴. Los estudios en ratones deficientes en TET2 sugieren que la arteriosclerosis acelerada en estas condiciones se debe principalmente a la actividad proinflamatoria de los macrófagos mutantes en TET2, que se caracteriza por una regulación al alza de la producción de IL-1 ¹⁴. La variante JAK asociada a CHIP es una mutación asociada con neoplasias mieloproliferativas, pero también se detecta en individuos sin anomalías hematológicas, en quienes se asocia con un alto riesgo de enfermedad aterosclerótica ¹⁵. Las diferencias en los fenotipos de arteriosclerosis y los mecanismos moleculares subyacentes observados en modelos de ratón de hematopoyesis clonal con mutación en TET2 y mutación en JAK2 sugieren que las mutaciones en diferentes genes no son equivalentes, y que la importancia clínica de CHIP muy probablemente depende del gen mutado específico. A la vista de los resultados disponibles, se requieren investigaciones que determinen si otras mutaciones de CHIP, además de las mencionadas de TET2 y JAK2, están causalmente relacionadas con el desarrollo acelerado de arteriosclerosis y aumento del riesgo cardiovascular ¹⁶. Aunque de manera especulativa, se ha propuesto la existencia de un círculo vicioso entre CHIP y enfermedad aterosclerótica, de manera

que la aterosclerosis facilitaría la hematopoyesis clonal, la cual a su vez aceleraría la progresión de la aterosclerosis y sus desenlaces. Sin embargo, no existen estudios relacionados con la prevención del riesgo cardiovascular incrementado en CHIP, y no hay información suficiente para evaluar si las estrategias clásicas de prevención de la progresión aterosclerótica, también previenen el aumento el riesgo cardiovascular aumentado en pacientes con CHIP ¹⁶.

En resumen, los dos artículos comentados abren nuevas perspectivas relacionadas con el desarrollo arteriosclerótico en situaciones patológicas como el HGPS y el CHIP.

Bibliografía

1. Seals DR, Jablonski KL, Donato AJ. Aging and vascular endothelial function in humans. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120:357–75.
2. Lahera V, Goicoechea M, de Vinuesa SG, Miana M, de las Heras N, Cachofeiro V, Luño J. Endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation in atherosclerosis: beneficial effects of statins. *Curr Med Chem*. 2007;14:243–8, <http://dx.doi.org/10.2174/092986707779313381>. PMID: 17266583.
3. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43:1239–45.
4. Nilsson PM. Hemodynamic aging as the consequence of structural changes associated with early vascular aging (EVA). *Aging Dis*. 2014;5:109–13.
5. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of Extremes in Vascular Aging. *Hypertension*. 2019;74:218–28.
6. Hamczyk MR, Nevado RM. Vascular smooth muscle cell aging: Insights from Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Clin Invest Arterios*, xxxxxx.
7. Olive M, Harten I, Mitchell R, Beers JK, Djabali K, Cao K, et al. Cardiovascular pathology in Hutchinson-Gilford progeria: correlation with the vascular pathology of aging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:2301–9, <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.209460.6>.
8. Merideth MA, Gordon LB, Clauss S, Sachdev V, Smith ACM, Perry MB, et al. Phenotype and course of Hutchinson-Gilford Progeria syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358:592–604, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0706898>.
9. Varga R, Eriksson M, Erdos MR, Olive M, Harten I, Kolodgie F, et al. Progressive vascular smooth muscle cell defects in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:3250–5, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0600012103>.
10. Hamczyk MR, Andrés V. Vascular smooth muscle cell loss underpins the accelerated atherosclerosis in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nucleus*. 2019;10:48–54, <http://dx.doi.org/10.1080/19491034.2019.1589359>.
11. Zuriaga MA, Fuster JJ. Clonal hematopoiesis and atherosclerotic cardiovascular disease: A primer. *Clin Invest Arterios*, xxxxxx1.
12. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:111–21, 18.
13. Zink F, Stacey SN, Norddahl GL, Frigge ML, Magnusson OT, Jonsdottir I, et al. Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. *Blood*. 2017;130:742–52.
14. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, Polackal MN, Ostricker AC, Chakraborty R, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science*. 2017;355:842–7.
15. Wang W, Liu W, Fidler T, Wang Y, Tang Y, Woods B, et al. Macrophage inflammation erythrophagocytosis, and accelerated atherosclerosis in Jak2 (V617F) mice. *Circ Res*. 2018;123:e35–47, 33.
16. Fuster JJ, Walsh K. Somatic mutations and clonal hematopoiesis: unexpected potential new drivers of age-related cardiovascular disease. *Circ Res*. 2018;122:523–32.