



Fisiopatología de la pared arterial y papel del colesterol en el origen y progresión de la placa de ateroma

Lina Badimon

Centro de Investigación Cardiovascular, Institut Català de Ciències Cardiovasculars (ICCC), Instituto de Investigación Biomédica (IIB Sant Pau), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Aterosclerosis;
Células musculares lisas;
Lipoproteínas de baja densidad;
Colesterol;
Placa aterosclerótica

Resumen

La aterosclerosis es una enfermedad silenciosa y crónica del sistema vascular arterial que subyace a la mayoría de los síndromes isquémicos cardiovasculares. La aterosclerosis produce un cambio estructural en la pared de las arterias de mediano y gran calibre. Este cambio afecta primordialmente a la capa íntima, donde se produce una infiltración y una acumulación de colesterol y de elementos celulares, como respuesta de la inmunidad innata a dicho acumulo de lípidos y de sus productos metabólicos o de degradación. Las células que inicialmente son reclutadas a la zona de la lesión son, sobre todo, monocitos que se diferencian a macrófagos en las fases iniciales de desarrollo de la lesión. Si no hay resolución del daño local, se disparan los procesos de inmunidad adaptativa y se reclutan células T y B a la zona. Por su parte, las células musculares lisas vasculares en la capa media de las arterias se diferencian e inician su migración hacia la íntima donde, además de producirse cambios en su expresión de genes, cambian la regulación de la vasotonidad de la zona lesionada. Por tanto, la lesión aterosclerótica es el producto de una infiltración de lípidos que da origen a una respuesta inflamatoria especializada a diferentes cambios en la pared vascular. El carácter crónico del proceso de infiltración lipídica, por la presencia de altas concentraciones de lipoproteínas de baja densidad circulantes, conduce a la formación de placas que, en fases avanzadas y con complicaciones trombóticas, pueden ocluir las arterias y producir sintomatología clínica.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

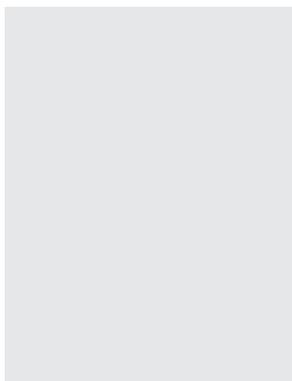
Atherosclerosis;
Smooth muscle cells;
Low-density lipoproteins;
Cholesterol;
Atherosclerotic plaque

Pathophysiology of the arterial wall and role of cholesterol in the development and progression of atheroma plaque

Abstract

Atherosclerosis is a silent and chronic disease of the arterial vascular system that underlies most ischaemic cardiovascular syndromes. Atherosclerosis produces a structural change in the walls of medium-sized and large arteries. This change mainly affects the intimal layer, where there is infiltration and accumulation of cholesterol and cellular elements as a response of the innate immune system to this accumulation of lipids and their metabolic or degradation products. The

Correo electrónico: lbadimon@csic-iccc.org



cells initially recruited to the area of the lesion are mainly monocytes that differentiate to macrophages in the initial phases of lesion development. Unless the local injury is resolved, acquired immune system processes are triggered and T and B cells are recruited to the area. The vascular smooth muscle cells in the middle layer of the arteries differentiate and begin to migrate to the intimal layer where, as well as producing changes in their gene expression, they change the regulation of the vasotonicity of the damaged area. Therefore, the atherosclerotic lesion is the result of lipid infiltration that gives rise to an inflammatory response that differs according to changes in the vascular wall. The chronic nature of the lipid infiltration, due to the presence of high circulating concentrations of low-density lipoproteins, leads to the formation of plaque that, in advanced stages and with thrombotic complications, can occlude the arteries and produce clinical symptoms.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La evolución de la enfermedad vascular se produce por la interacción de la disfunción endotelial, una elevada acumulación lipídica en la íntima y una exacerbada respuesta de los sistemas de la inmunidad innata y adaptativa, proliferación de las células musculares lisas (CML) y remodelado de la matriz extracelular que resultan en la formación de la placa aterosclerótica. Las placas con alto riesgo de producir un evento clínico tienden a mostrar un núcleo (*core*) necrótico rico en lípidos y acelular, cubierto con una capa delgada de tejido fibrótico con infiltración de células inflamatorias y una calcificación difusa (fig. 1). La formación de neovasos frágiles y filitrantes que invaden la íntima contribuye a aumentar el *core* necrótico de la íntima, la vulnerabilidad de la placa y su complicación trombótica^{1,2}.

Infiltración de colesterol y lipoproteínas

La acumulación de colesterol, especialmente el transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la circulación, en el espacio subendotelial es uno de los primeros eventos asociado al desarrollo de lesiones ateroscleróticas.



Original from Badimon L and Juan-Babot O

Figura 1 Placa aterosclerótica coronaria avanzada a partir de un caso de muerte súbita.

Las LDL retenidas en la pared experimentan procesos de agregación y oxidación y generan productos con actividad quimiotáctica para los monocitos circulantes y las CML de la túnica media. Los monocitos son atraídos hacia la pared de los vasos, atraviesan el endotelio y una vez en la íntima se diferencian a macrófagos, donde captan LDL modificadas (LDLm). La captación de LDLm se produce a través de los receptores *scavenger* y LRP (*LDL-related protein*) que no están sometidos a regulación, de modo que los macrófagos y las CML vasculares, respectivamente, se cargan enormemente de lípidos y derivan a células espumosas. La acumulación de células espumosas en la íntima produce las estrías grasas, lesión más incipiente de la clasificación de la American Heart Association, que categoriza las lesiones ateroscleróticas en 8 fases o estadios^{3,4}.

Respuesta de la pared vascular

Las altas concentraciones circulantes de colesterol en plasma asociadas a dislipemias afectan a la homeostasis de la pared vascular arterial (fig. 2). El sistema vascular se encuentra recubierto por una monocapa de células endoteliales que constituyen una barrera selectiva que permite la entrada y salida de moléculas, entre ellas las LDL. Estas lipoproteínas atraviesan el endotelio por un proceso no mediado por receptor, que se ve favorecido en los puntos de bifurcación y áreas de curvatura de las arterias debido a sus especiales condiciones hemodinámicas. Cuando hay concentraciones excesivas de colesterol en plasma, como en la hipercolesterolemia, está favorecida la penetración continua de lípidos y se produce retención de las LDL en la íntima. Los proteoglicanos y glucosaminoglicanos presentes en la íntima interaccionan con las LDL, lo que favorece su retención y agregación, así como los procesos de modificación proteolíticos y oxidativos. La oxidación de las LDL afecta tanto a los ácidos grasos (que pueden llegar a fragmentarse generando grupos aldehído y cetonas) como a las apoproteínas, y se generan sustancias como la lisofosfatidilcolina con actividad quimiotáctica positiva para monocitos y CML. Las LDL agregadas son captadas por CML y macrófagos, mientras que las LDL oxidadas son captadas mayoritariamente por los macrófagos que se convierten en células espumosas. Estas LDLm infiltradas en la pared vascular activan la respuesta de inmunidad innata en el área de la incipiente lesión, que se convierte en un foco inflamatorio local donde se liberan mediadores, citocinas y citotóxicos que agravan la lesión y

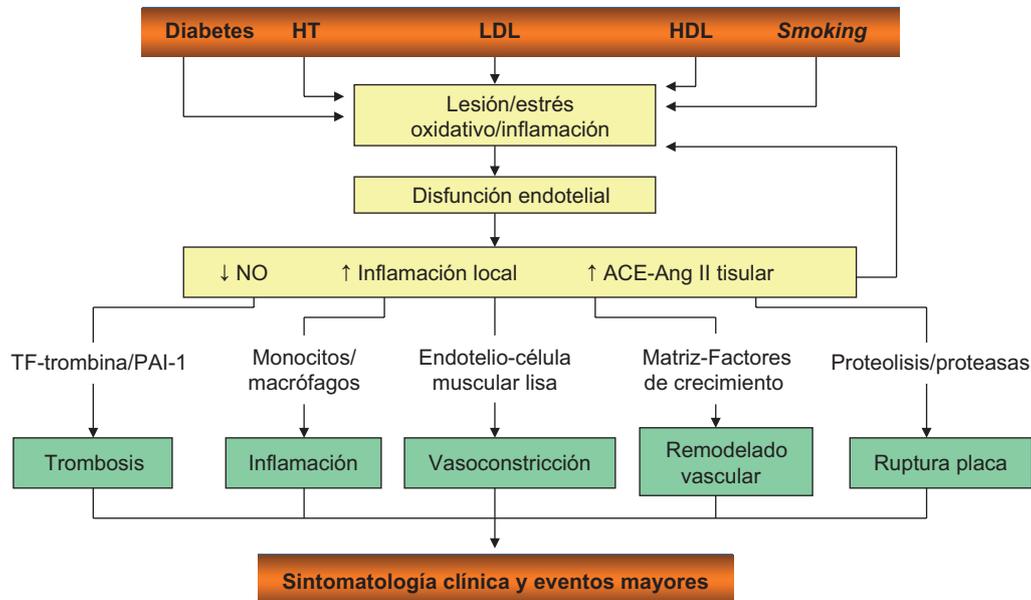


Figura 2 Progresión de factores de riesgo cardiovascular a presentación de eventos clínicos.

que, en estadios avanzados, pueden provocar la pérdida de celularidad de las lesiones y la apoptosis, produciendo una lesión blanda con tendencia a la ulceración.

En la aterogénesis intervienen múltiples factores que regulan la respuesta inflamatoria y la proliferación celular, y además es un proceso regulado hemodinámicamente por el flujo local en zonas discretas de las arterias. El resultado es una respuesta fibroproliferativa que hace evolucionar la estria grasa a placa aterosclerótica más compleja. En esta evolución desempeña un papel clave la proliferación de las CML y la acumulación de proteínas de matriz extracelular que estas sintetizan y secretan. El tejido conectivo sintetizado por estas células forma una cubierta fibrosa que en las lesiones avanzadas recubre el resto de componentes de la placa.

Los síndromes coronarios agudos se producen por la ruptura de las placas o por su erosión (el 70 y el 30% de los casos, respectivamente). La ruptura o ulceración y la erosión de las placas provoca la formación de trombos, que pueden dar origen a complicaciones clínicas o contribuir al crecimiento de la placa de forma asintomática. Un mecanismo adicional que confiere riesgo a las placas ateroscleróticas es la neovascularización de las lesiones avanzadas con microvasos inestables que presentan rupturas y hemorragias intraplaca⁵.

La dislipemia y la disfunción endotelial

El término disfunción endotelial hace referencia a cualquier alteración de la fisiología del endotelio que produzca una descompensación de las funciones reguladoras que este realiza. Tales funciones se ejercen a través de un estricto control de moléculas y vías de señalización que, en algunos casos, operan antagónicamente. Así, el endotelio regula el tono vascular mediante la producción de moléculas vasodilatadoras como el óxido nítrico (NO), el EDHF (factor hiperpo-

larizante derivado del endotelio) y la prostaciclina (PGI₂) y sustancias vasoconstrictoras como la endotelina y la angiotensina II. La disfunción endotelial conduce a una desregulación del control del tono vascular, a la pérdida de sus propiedades antitrombóticas y a la expresión de moléculas de adhesión para receptores específicos de monocitos y linfocitos T. Estas moléculas son selectinas (E-selectina, P-selectina) —llamadas así por su similitud estructural a las lectinas— y proteínas pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas, como la molécula 1 de adhesión vascular (VCAM-1) y las moléculas 1 y 2 de adhesión intercelular (ICAM-1 e ICAM-2)⁶⁻⁸.

La disfunción endotelial puede producir aumento de la permeabilidad (lo que facilita la acumulación de LDL en la íntima), una sobreproducción de las moléculas de adhesión y sustancias quimiotácticas (lo que facilita la unión y migración de monocitos) y una perturbación del balance entre los agentes vasoactivos o entre sus funciones pro y anti-trombogénicas, con el consiguiente incremento de la adhesión de plaquetas. Son múltiples los factores que pueden provocar disfunción endotelial. Entre los más estudiados se incluyen: sustancias inmunorreguladoras como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1); toxinas bacterianas como el lipopolisacárido y, sobre todo, la diabetes, la hipertensión y la dislipemia.

El NO liberado por el endotelio no solo es importante para mantener el tono arterial, sino que también evita la proliferación de las CML, reduce la adhesión de monocitos y la agregación de plaquetas. Por tanto, la disminución de la liberación de NO (inducida por los factores de riesgo cardiovascular y la disfunción endotelial) potencia el daño endotelial y facilita la proliferación de las CML inducida por mitógenos. Recientemente se está examinando el posible papel de las células progenitoras endoteliales circulantes en el proceso de regeneración endotelial y su posible contribución a la estabilización de las lesiones.

La dislipemia y la acumulación de monocitos y linfocitos T

Debido al carácter de respuesta inflamatoria-fibroproliferativa crónica del proceso aterosclerótico, los monocitos y los linfocitos T desempeñan un papel clave tanto en su génesis como en la progresión de las lesiones. El primer evento celular detectable morfológicamente en la aterogénesis, después de la infiltración lipídica, es la adhesión focal de monocitos circulantes al endotelio y su migración a la íntima. El aumento de la unión de monocitos al endotelio, que se observa en las lesiones ateroscleróticas, se debe a un incremento de la expresión de las moléculas de adhesión mencionadas anteriormente, que son inducidas por agentes proaterogénicos. Las LDLm inician una serie de reacciones proinflamatorias que perpetúan la activación, reclutamiento y trans migración de diferentes células del sistema de inmunidad innata (monocitos, mastocitos, neutrófilos, células *natural killer* y células dendríticas) con la contribución mayoritaria de los monocitos circulantes. Las células de la inmunidad adaptativa, sobre todo células T (Th1 y Th2), participan luego en la progresión de la lesión⁹. En la transición entre inmunidad innata y adaptativa, desempeña un papel importante la citocina IL-18, aumentando la actividad y la progresión de la placa aterosclerótica¹⁰. Cuando los monocitos transmigran y llegan a la capa subendotelial, se diferencian mediante el MCSF (*macrophage colony-stimulating factor*) en macrófagos. Estas células son muy versátiles y, dependiendo del microambiente local, pueden asumir diferentes fenotipos y características funcionales: un término que se ha definido como “polarización” (un proceso reversible)¹¹. Se han detectado distintos subtipos de macrófagos (M2 y M1) dependiendo de la fase de evolución de la aterosclerosis. Una vez diferenciados, los macrófagos muestran concentraciones elevadas de los llamados “*surface pattern recognition receptors*”, que tienen la capacidad de internalizar LDLm, transformarse en células ricas/cargadas de lípido y convertirse en células espumosas². La complicación de las lesiones se produce cuando las células espumosas liberan factores de crecimiento y citocinas que estimularán a las CML vasculares para migrar de la media a la íntima, donde proliferarán y sintetizarán proteínas de la matriz extracelular, formando la cubierta fibrosa¹².

Muchos de los macrófagos cargados de lípido entran en apoptosis en las fases iniciales de desarrollo de la placa y son eliminados por los macrófagos M2 en el proceso denominado esferocitosis¹³. Sin embargo, una sobresaturación de esta vía (toma de células apoptóticas por los M2) produce estrés del retículo endoplásmico que eventualmente lleva al deterioro de la esferocitosis y permite la muerte de los macrófagos con la consecuente liberación de lípidos, factor tisular y metaloproteinasas; las metaloproteinasas de matriz (MMP) digieren la matriz extracelular favoreciendo la ruptura de la integridad de la placa aterosclerótica, a la que también contribuyen los microvasos inmaduros y frágiles, que se rompen con facilidad¹⁴.

En las lesiones arterioscleróticas destaca, por consiguiente, el papel de los macrófagos como fuente de factores de crecimiento, citocinas y otras sustancias que actúan como factores quimiotácticos y estimulantes de la proliferación de las CML. En particular, destaca el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la IL-1 y el TNF- α , que inducen la

expresión secundaria de PDGF-AA en las CML, lo que amplifica su proliferación. También producen el factor de crecimiento transformador beta (TGF- β), que es un potente inductor de la síntesis y secreción de tejido conectivo en las CML.

A los macrófagos, los linfocitos T y la inmunomodulación se les atribuye un papel activo en los procesos que contribuyen a la progresión y ruptura de las placas ateroscleróticas. Las placas, de localización normalmente excéntrica, son más vulnerables en las áreas bisagra o zonas de unión a la pared. En estas áreas abundan los macrófagos y los linfocitos T. Estas células debilitan la cápsula fibrosa de las placas porque secretan factores que inhiben la síntesis de las proteínas de matriz (como el interferón gamma producido por los linfocitos T) y enzimas que degradan activamente el tejido conectivo, como las metaloproteinasas (colagenasa intersticial, gelatinasas, estromelisin) producidas por los macrófagos.

La dislipemia y las células musculares lisas

Las CML constituyen el componente celular mayoritario de las lesiones ateroscleróticas en desarrollo y de las placas reestenósadas posteriores a la revascularización. En las lesiones ateroscleróticas, las CML se encuentran desorganizadas y han perdido la capacidad de regular el tono vascular. Las CML experimentan una transformación fenotípica que afecta a su morfología y, sobre todo, a su función. Las CML de fenotipo contráctil no proliferativo de la túnica media sana se transforman en células que proliferan activamente, que migran atraídas por agentes quimiotácticos y que producen proteínas de matriz extracelular (colágeno, elastina, proteoglicanos). Las LDL que se enlazan a los proteoglicanos de la matriz extracelular son internalizadas por las CML a través del LRP1, contribuyendo a su transformación. Esta transformación modifica funciones específicas de la célula y activa la expresión de genes que codifican para receptores de membrana para factores de crecimiento como el PDGF. Además, se estimula la producción de factores de crecimiento (PDGF, bFGF [factor de crecimiento fibroblástico básico], IGF-I [factor de crecimiento similar a la insulina tipo I], etc.) y citocinas (TGF- β , IL-1, etc.), a través de los cuales las CML modulan su propia actividad y la de otras células que intervienen en la aterogénesis^{1,2,8}.

La ruptura espontánea de una placa aterosclerótica o la disrupción provocada por técnicas de revascularización, como la angioplastia/*stent*, ocasionan la pérdida de los elementos antitrombóticos del endotelio (NO, PGI₂, plasminógeno tisular, etc.) y la exposición de estructuras de la pared que producen la formación de trombos. Al agregarse, las plaquetas liberan el contenido de sus gránulos ricos en mitógenos (como el PDGF y el EGF [factor de crecimiento epidérmico]), que inducen la migración y la proliferación de las CML.

La migración de las CML es controlada de forma redundante por un conjunto de moléculas que incluye el TGF- β , la angiotensina II, la trombina y, sobre todo, el PDGF-BB. El PDGF es producido por las plaquetas, las células endoteliales y los macrófagos. El PDGF induce la expresión de proteasas que degradan la matriz extracelular, como el activador de plasminógeno, la plasmina, la MMP-2 y la MMP-9. La actividad de estas enzimas, cuya expresión se encuentra incrementada en las lesiones ateroscleróticas, facilita la migración de las CML.

Con la pérdida o disfunción del endotelio desaparece la inhibición que, en condiciones normales, ejerce el NO sobre la proliferación de las CML. Además, la presencia de LDLm en las áreas lesionadas induce cambios en la expresión génica de las CML que condicionan un fenotipo arteriosclerótico. Por otra parte, las CML activadas secretan otros factores como IL-1, TNF- β o TGF- γ que pueden estimular las CML de forma autocrina, es decir, no actúan directamente como mitógenos, sino que inducen la síntesis y secreción de otros factores como el PDGF-AA. Además del PDGF otros agentes, como la trombina y la angiotensina II, promueven la proliferación de las CML. La trombina, que se genera en grandes cantidades en los focos de trombosis (< 130 nmol/l), actúa como agente hipertrófico e induce la proliferación de las CML. La producción de matriz extracelular por las CML es estimulada especialmente por el TGF- β .

Complicación clínica de la placa aterosclerótica

La formación de trombo coronario —frecuentemente secundaria a la ruptura y la erosión de placas ateroscleróticas— desempeña un papel fundamental en el desarrollo de los síndromes coronarios agudos. También tiene un papel importante en la progresión de placas situadas en arterias periféricas. La trombosis mural en las zonas que presentan placas fisuradas es un importante mecanismo en la progresión de la aterosclerosis incluso en ausencia de síntomas clínicos. Por tanto, el conocimiento del papel de las plaquetas y de la coagulación, así como de sus vías de inhibición, son factores clave para el manejo de las complicaciones isquémicas clínicas asociadas a arteriosclerosis, procesos denominados aterotrombóticos^{15,16}.

Financiación

Esta publicación ha sido financiada por Amgen. Las conclusiones, interpretaciones y opiniones expresadas en ella corresponden exclusivamente a sus autores. Amgen declina cualquier responsabilidad sobre el contenido de la misma.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014;276:618-32.
2. Badimon L, Storey RF, Vilahur G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2012;105 Suppl 1:S34-42.
3. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92:1355-74.
4. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1262-75.
5. Vilahur G, Badimon J, Bugiardini R, Badimon L. Perspectives: The burden of cardiovascular risk factors and coronary heart disease in Europe and worldwide. *Eur Heart J*. 2014; 16 Suppl A:A7-11.
6. Badimon L, Vilahur G. LDL-cholesterol versus HDL-cholesterol in the atherosclerotic plaque: inflammatory resolution versus thrombotic chaos. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1254:18-32.
7. Badimón L, Martínez-González J. Endotelio en la protección vascular: nuevos conocimientos. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55 Supl 1:17-26.
8. Badimon L, Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Rodríguez C, Padró T. Cell biology and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Mol Med*. 2006;6:439-56.
9. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2002;91:281-91.
10. Badimon L. Interleukin-18: a potent pro-inflammatory cytokine in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2012;96:172-5; discussion 176-80.
11. Libby P, Nahrendorf M, Swirski FK. Monocyte heterogeneity in cardiovascular disease. *Semin Immunopathol*. 2013;35:553-62.
12. Koga J, Aikawa M. Crosstalk between macrophages and smooth muscle cells in atherosclerotic vascular diseases. *Vascul Pharmacol*. 2013;57:24-8.
13. Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:36-46.
14. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2054-61.
15. Badimon L. Vascular biology of the acute coronary syndromes. En: Bertrand ME, King SB, editors. *Acute Coronary Syndromes: A Handbook for Clinical Practice*. Blackwell Publishing, European Society of Cardiology; 2006. p. 24-39.
16. Badimon L, Vilahur G, Padró T. Atherosclerosis and thrombosis. En: Tubaro M, Danchin N, Filippatos G, Goldstein P, Vranckx P, Zahger D, editors. *The ESC Textbook of Acute and Intensive Cardiac Care*. Oxford: Oxford University Press; 2011. p. 365-75.