

**LA ATEROESCLEROSIS DESDE UNA MIRADA MOLECULAR Y CELULAR****Autores: Dr. Raidel Paz Barthelemy<sup>1</sup>, Dra. Sailis Mercadilla Ramírez<sup>1</sup>, Katsuyori Pérez Mola<sup>2</sup>, Nayaxi Barcelay Salvador<sup>3</sup>**<sup>1</sup> Residente de 1er año de Medicina General Integral<sup>2</sup> Estudiante de 6to año de Medicina, Alumno Ayudante de Oftalmología<sup>3</sup> Estudiante de 3er año de Medicina, Alumna Ayudante de Nefrología

Facultad de Ciencias Médicas de Guantánamo, Universidad de Ciencias Médicas de Guantánamo,  
Guantánamo, Cuba.

[raidel.paz@nauta.cu](mailto:raidel.paz@nauta.cu)

**Resumen**

**Introducción:** La aterosclerosis es una enfermedad vascular crónica que afecta las bifurcaciones de las grandes arterias. Las enfermedades cardiovasculares asociadas a esta afección representan la primera causa de mortalidad en el mundo occidental

**Objetivos:** Describir el origen molecular y celular de la Aterosclerosis

**Materiales y métodos:** se realizó una revisión bibliográfica utilizándose un total de 58 referencias bibliográficas actualizados en las bases de datos de Scielo, Pubmen, Cochrane; donde se profundizó en la complejidad de dicha afección y la fisiopatología desde el punto de vista molecular y celular de dicha afección.

**Resultados y discusión:** La fisiopatología de la aterosclerosis interrelaciona una serie de fenómenos moleculares y celulares complejos que aún no están del todo esclarecidos. Sin embargo, se han postulado algunas hipótesis para dar explicación a los procesos patogénicos que tienen lugar durante la aterogénesis

**Conclusiones:** el estudio de esta enfermedad a nivel molecular devela la multiplicidad de hechos que actúan como gatillos, amplificadores y perpetradores de la lesión.

**Introducción**

La aterosclerosis y las complicaciones que de ella se derivan representan la causa más frecuente de muerte en el mundo occidental.<sup>1</sup> Esta es una enfermedad vascular

crónica que afecta las arterias de mediano y gran calibre, la cual comienza en la vida fetal, progresa lentamente durante la niñez y la adolescencia, y su desarrollo se acelera en la vida adulta.<sup>2</sup> En la aterosclerosis, la inflamación y el estrés oxidativo (EO) desempeñan una función importante en cada una de sus etapas.<sup>3</sup>

La fisiopatología de la aterosclerosis interrelaciona procesos moleculares y celulares complejos que aún no están del todo esclarecidos. Sin embargo, se han postulado hipótesis en aras de lograr una mayor comprensión de su patogenia. En la actualidad son reconocidas la hipótesis sobre la modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad (LDL),<sup>4</sup> la teoría de la retención de las LDL,<sup>5</sup> la de respuesta al daño<sup>6</sup> y la que aborda el carácter autoinmune de la enfermedad.<sup>7</sup> Aun cuando las diferentes hipótesis centran su atención en aspectos diferentes, los procesos descritos en cada una de ellas condicionan el origen de una respuesta sistémica que los interrelaciona. La formación de placas ateroscleróticas caracteriza el desarrollo de la enfermedad y estas consisten en lesiones focales de la íntima arterial, en las cuales se produce acumulación intracelular y extracelular de colesterol, fibrosis e inflamación.<sup>8</sup> En el ser humano, la aterosclerosis transita por varias etapas que van desde los procesos subclínicos más tempranos, como la disfunción endotelial y formación de estrías grasas, hasta estadios más avanzados donde se produce el engrosamiento de la íntima, fibrosis y remodelación del tejido, acumulación de restos necróticos, de células T, macrófagos y lipoproteínas aterogénicas oxidadas, calcificación de la placa y finalmente la ruptura de esta.<sup>9,10</sup> **Problema científico:** ¿Cuál es el origen molecular y celular de la ateroescerosis?

**Objetivo:** Describir el origen molecular y celular de la Ateroescerosis

### **Desarrollo**

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 a diferentes formas de lesión. El carácter crónico del proceso conduce a la formación de lesiones focales o placas que, en fases avanzadas, pueden ocluir la luz de los vasos directamente o mediante complicación trombótica<sup>11,12</sup>.

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 (LDLox)

y generan productos con actividad quimiotáctica para monocitos y células musculares lisas (CML). Los monocitos atraviesan el endotelio, y se diferencian a macrófagos, captan de forma masiva LDLox y se transforman en células espumosas cuya acumulación en la íntima origina la formación de la estría grasa <sup>13</sup>. En la aterogénesis intervienen múltiples factores de crecimiento, citocinas 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 <sup>14</sup>. 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 inestables 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 <sup>15</sup>. En la estabilidad de las placas desempeña un papel clave su cubierta fibrosa, formada fundamentalmente por proteínas de matriz extracelular sintetizadas por las CML como el colágeno y proteoglicanos. Las placas más vulnerables contienen un gran núcleo lipídico envuelto por una cubierta fibrosa delgada. Este núcleo se compone de material lipídico intracelular, que ha sido internalizado por macrófagos y CML, y lípido extracelular, que deriva de la retención de lipoproteínas circulantes y del liberado por las células que sufren necrosis.

**Mecanismos involucrados en la formación de la lesión aterosclerótica.** La experiencia acumulada durante las últimas décadas ha permitido formular varias hipótesis que intentan explicar la etiología y patogénesis de la aterosclerosis, entre las de mayor aceptación se encuentran:

1. Hipótesis de la modificación oxidativa de las LDL.
2. Hipótesis de la respuesta a la retención de las LDL.
3. Hipótesis de la respuesta al daño.
4. Hipótesis autoinmune.

Cabe destacar que estas hipótesis han contribuido a lograr un mejor entendimiento del proceso aterosclerótico y poder explicar los procesos fisiopatológicos involucrados en su patogenia. Sin embargo, si se hace un análisis cuidadoso de estas hipótesis se puede constatar que no son mutuamente excluyentes, puesto que lo descrito en cada una de ellas condicionan el origen de una respuesta sistémica que los interrelaciona.

## **Hipótesis de la modificación oxidativa de las LDL**

En 1989, *Steinberg* y otros postularon la hipótesis sobre la modificación oxidativa de las LDL.<sup>4</sup> Esta teoría tiene sus antecedentes en las investigaciones realizadas por dos grupos de investigadores de los Estados Unidos. El primero de ellos demostró que las LDL provocaban daños a células endoteliales en cultivo,<sup>17</sup> donde la condición suficiente y necesaria para que esto sucediera era el hecho de que las LDL sufrieran un proceso de oxidación.<sup>18</sup> Por otra parte, en la Universidad de California, un segundo grupo de investigadores demostró que las LDL presentes en un medio de cultivo de células endoteliales, comenzaban a ser reconocidas por receptores basurero (RB) de macrófagos<sup>19</sup> y esto sucedía debido a la modificación oxidativa de estas partículas.<sup>20</sup> De ahí que la hipótesis formulada en torno a estos hallazgos sugirió que la LDL-ox era capaz de promover la formación de células espumosas, a través de su captación por los RB de los macrófagos, lo cual constituía un evento temprano y fundamental para que tuviera lugar el inicio y desarrollo del proceso aterosclerótico.

Este tipo de receptor, antes mencionado, fue caracterizado por primera vez a finales de la década de los 80y se ha podido comprobar que los macrófagos expresan varios tipos de RB tales como LOX-1, CD36, SR-PSOX, SR-A,<sup>21</sup> entre otros.

## **Hipótesis de la respuesta a la retención de las LDL**

Esta hipótesis postula que el evento molecular clave en la aterogénesis es la retención subendotelial de lipoproteínas (Lp) aterogénicas, en particular de LDL; lo cual es necesario y suficiente para que se produzca el inicio de la lesión en una arteria normal.<sup>5</sup>

La retención en el espacio subendotelial ocurre por la interacción de aminoácidos básicos específicos, presentes en la apoproteína B100 (ApoB100), con los grupos cargados negativamente de los PG que forman parte de la matriz extracelular (MEC) de la íntima arterial.<sup>22</sup> Los fenómenos oxidativos afectan los residuos de lisina de la ApoB100, y como resultado de esto se produce un aumento de la carga negativa neta de las partículas de LDL y con ello dejan de ser reconocidas por el receptor ApoB100/E (regulado mediante un mecanismo de retroalimentación negativa dependiente del contenido de colesterol intracelular) y los PG,<sup>23</sup> lo cual favorece su internalización por parte de los RB. La retención de estas Lp incrementa su tiempo de residencia en la íntima arterial y por tanto, la posibilidad de sufrir

modificaciones hidrolíticas y oxidativas en su estructura, con lo cual aumenta su poder aterogénico. A pesar de que esta hipótesis fue planteada luego de que *Steinberg* y otros enunciaran la hipótesis oxidativa, es sin lugar a duda, la que describe y aborda desde un punto de vista fenomenológico y cronológico el evento molecular patogénico clave en la aterogénesis.

### **Hipótesis de la respuesta al daño**

Esta hipótesis fue planteada a finales de la década de los 90, en la cual se asume que los daños provocados al endotelio vascular son responsables de la fase de activación endotelial y con ello del inicio del proceso aterosclerótico.<sup>6</sup> De acuerdo con esta teoría, entre las principales alteraciones que sufre el endotelio se encuentran el aumento de la permeabilidad, particularmente a lipoproteínas aterogénicas y la expresión de moléculas de adhesión como la E-selectina, P-selectina, molécula de adhesión de células endoteliales vasculares-1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1). Estas moléculas se unen a sus correspondientes receptores en monocitos y linfocitos T circulantes e inducen el reclutamiento de estas células al sitio de la lesión.

Entre las causas más relevantes de daño se pueden citar el estrés hemodinámico al cual están sometidas las bifurcaciones de las grandes arterias (acentuado en la HTA), el estrés metabólico (hiperglicemia, hipercolesterolemia, homocisteinemia), así como la presencia de infecciones persistentes (citomegalovirus o *Chlamydia pneumoniae*).<sup>24</sup> El proceso inflamatorio que se desencadena, en respuesta a estos y otros daños, afecta la integridad endotelial, no solo desde el punto de vista estructural, sino también funcional. Esto provoca adherencia y agregación plaquetaria, proliferación de CMLV y la acumulación de tejido conectivo y lípidos en la íntima arterial.<sup>25</sup>

La hipótesis de respuesta al daño o hipótesis inflamatoria, como también se le conoce, ha sido recientemente enriquecida con nuevos hallazgos experimentales, que sugieren la activa participación de la túnica adventicia frente al daño a la pared arterial.<sup>26</sup> Los fibroblastos, principal población celular presente en la adventicia, poseen características histológicas, bioquímicas y funcionales particulares que contribuyen a regular la respuesta vascular ante un daño. Se ha demostrado que, bajo condiciones de estrés, los fibroblastos pueden activarse y promover una serie de cambios funcionales en la vasculatura. En respuesta a estos daños, los

fibroblastos generan grandes cantidades de ERO, lo cual favorece el incremento de los fenómenos proliferativos y la afectación del tono vascular.<sup>27</sup>

Por otra parte, los fibroblastos regulan la composición de la MEC de la adventicia y es conocido que en el desarrollo de la aterosclerosis se ve afectada esta composición. Estos cambios, conjuntamente con la producción de citocinas pro-inflamatorias como el factor transformante del crecimiento-beta1 (TGF- $\beta$ 1), estimulan la transformación de los fibroblastos en miofibroblastos. Estos últimos son capaces de migrar hacia la capa media, incluso hasta la íntima de las arterias y contribuir al engrosamiento y la neovascularización.<sup>28</sup> Todos estos hallazgos apuntan hacia una necesaria atención a los cambios que tienen lugar en la adventicia de las arterias, como parte de los fenómenos que ocurren durante el desarrollo y progreso de la aterosclerosis.

### **Hipótesis autoinmune**

Esta hipótesis presenta sus bases en los procesos de la respuesta inmunológica que tienen lugar ante los diferentes estímulos aterogénicos. En las lesiones ateroscleróticas se ha podido observar la existencia de complejos de anticuerpos, antígenos y proteínas del sistema del complemento en el espacio subendotelial, mientras que se han identificado linfocitos B en los bordes de las lesiones. También se ha comprobado que las etapas más tempranas de la aterosclerosis se caracterizan por una reacción inmunológica probablemente causada por autoantígenos. En esta etapa es posible identificar linfocitos T presentes en la lesión, incluso, antes que se produzca el desarrollo de la placa. Posteriormente se produce una infiltración al espacio subendotelial de células mononucleares, como linfocitos T auxiliares CD4+ (Th1), aunque también pueden estar presentes linfocitos CD8+, monocitos, macrófagos y mastocitos.<sup>29, 30</sup>

En la aterosclerosis existen auto-Ag primarios como la LDL-ox y las proteínas de estrés térmico (HSP) y secundarios como la  $\beta$ 2-glicoproteína y componentes estructurales de algunos microorganismos.

De estos autoantígenos los más estudiados han sido la LDL-ox y las HSP. Estas últimas están presentes en todos los organismos vivos y su función biológica responde a la necesidad de autoprotección celular. Las HSP se localizan en diferentes compartimentos celulares como la mitocondria, el núcleo, el retículo endoplasmático y el citoplasma. Estas proteínas han sido conservadas a través del proceso evolutivo y participan en el recambio, reparación y aclaramiento de

proteínas que han sido dañadas o inactivadas, de ahí que se sinteticen en altas concentraciones cerca de regiones donde se produzca estrés celular, como en el endotelio vascular y los procesos inflamatorios.<sup>31</sup>

Las HSP protegen las células endoteliales del estrés hemodinámico, el cual afecta la homeostasis vascular. Sin embargo, este intento por salvar a las células puede ser revertido en un proceso totalmente contrario. La presencia en la superficie celular de HSP60/65 constituye una señal para que el sistema inmunitario la reconozca, se active y la célula sea destruida.<sup>32</sup> En personas jóvenes se ha comprobado que la presencia de anticuerpos anti-HSP60 posee un valor predictivo sobre la presencia de un desarrollo aterogénico temprano y la ocurrencia de fenómenos cardiovasculares adversos.<sup>33</sup>

Durante la oxidación de las LDL se producen cambios estructurales en las proteínas que las conforman, así como aldehídos reactivos que poseen un elevado poder inmunogénico. Se ha observado que existe una interrelación entre las LDL-ox y las HSP, puesto que las primeras pueden, por sí mismas, desencadenar la producción de HSP por parte de las células endoteliales.<sup>34</sup> En el suero de pacientes con enfermedades cardiovasculares de origen aterotrombótico se han podido identificar anticuerpos anti-LDL-ox, así como linfocitos T reactivos contra las LDL-ox, los cuales pueden ser utilizados como marcadores clínicos de estas enfermedades. Por otra parte, las LDL-ox pueden interactuar con proteínas plasmáticas como la b2-glicoproteína I y favorecer la formación de complejos. La unión de autoanticuerpos a estos complejos antigénicos, a nivel del endotelio vascular, provoca su activación y una respuesta inmunológica del tipo inflamatoria.<sup>35</sup>

Finalmente, otro aspecto que debe destacarse es el hecho de que la inmunidad innata también desempeña una función fundamental en el proceso aterosclerótico.<sup>36</sup> Las células de la inmunidad innata tienen la capacidad de reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP).<sup>37</sup> Las LDL-ox y las HSP forman parte de estos PAMP, por lo cual son capaces de activar las primeras líneas de defensa inmunológica. Estos PAMP pueden ser reconocidos por receptores celulares como los RB y los receptores del tipo *toll*(TLR), presentes en la superficie de células presentadoras de antígenos (APC), como macrófagos, células dendríticas y endoteliales. Estas presentan el antígeno a las células T efectoras y estimulan la producción de anticuerpos por parte de linfocitos B.<sup>38</sup>

Basados en estas y otras muchas evidencias, varios autores coinciden en que la aterosclerosis cumple con los criterios planteados para definir una enfermedad autoinmune, los cuales son: la existencia de autoantígenos conocidos (LDL-ox, HSP-60); la posibilidad de inducir la enfermedad en animales vírgenes con dichos autoAg; la existencia de autoanticuerpos; el desarrollo de la enfermedad en animales vírgenes a través de una transferencia pasiva de células T; y la disminución de los síntomas de la enfermedad mediante la inmunomodulación de animales de experimentación con aterosclerosis.<sup>37, 38</sup>

Estas dos últimas hipótesis han sido aceptadas por la comunidad científica como fenómenos que giran en torno al proceso de retención y oxidación de las LDL, si bien según nuestro criterio no representan la causa primaria, tampoco podemos plantear que son menos importantes. A la hora de dar explicación a una serie de procesos moleculares que tiene lugar una vez que el detonante de la enfermedad es exacerbado por factores de riesgo y estilos de vida inadecuados, estos fenómenos patogénicos que son descritos en estas hipótesis contribuyen decisivamente con el progreso de la enfermedad.

### **Papel de los distintos tipos celulares de la pared vascular en la aterosclerosis.**

#### **Papel del endotelio: disfunción endotelial**

El endotelio integra diversas funciones reguladoras que contribuyen a mantener la homeostasis de la pared vascular. Se ha denominado disfunción endotelial cualquier alteración de la fisiología del endotelio que produzca una descompensación de dichas funciones. El endotelio regula factores que, en algunos casos, operan antagónicamente. El endotelio regula el tono vascular mediante la producción de moléculas vasodilatadoras como el óxido nítrico (ON) y la prostaciclina, y de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina y la angiotensina II<sup>39</sup>. El endotelio posee también propiedades antitrombóticas gracias a que, en su cara luminal, el heparán se asocia a la antitrombina III y la activa, con lo que previene la activación de la trombina<sup>40</sup>. Por tanto, una disfunción endotelial puede producir una perturbación del balance entre los agentes vasoactivos o entre sus funciones pro y antitrombogénicas, con el consiguiente incremento de la adhesión de plaquetas<sup>41</sup>. El endotelio expresa además proteínas de membrana que actúan como moléculas de adhesión para receptores específicos de monocitos y linfocitos T. Estas moléculas son selectinas como la E- y la P-selectina, denominadas así por su similitud

estructural a las lectinas, y proteínas pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas como VCAM-1 y las moléculas 1, 2 y 3 de adhesión intercelular (ICAM-1, 2 y 3) <sup>42</sup>. El endotelio activado por agentes proinflamatorios expresa valores más elevados de estas moléculas de adhesión y de sustancias quimioatrayentes, lo que facilita la unión y migración de monocitos. El dominio extracelular de estas moléculas de adhesión puede fácilmente liberarse al torrente circulatorio; por ello, en la actualidad se evalúa la validez de los valores de los fragmentos solubles de estas moléculas como marcadores de evolución de las lesiones ateroscleróticas y procesos patológicos asociados <sup>43,44</sup>.

Son múltiples los factores que pueden provocar una disfunción endotelial. Los más estudiados incluyen sustancias inmunorreguladoras como el TNF- *a* y la IL-1 *b*, toxinas bacterianas como el lipopolisacárido y, sobre todo, el colesterol y las LDLox. En cultivos de células endoteliales se ha comprobado que las LDLox producen una disminución de la expresión de los títulos de mRNA y de proteína de la enzima eNOS<sup>29</sup>. El ON liberado por el endotelio no sólo contribuye a mantener el tono arterial, sino que también evita la proliferación de las CML, disminuye la adhesión de monocitos y la agregación de plaquetas, y preserva de la oxidación a las LDL <sup>45</sup>. Por tanto, la disminución de la liberación de ON potencia el daño endotelial y facilita la proliferación de las CML inducida por mitógenos. En cambio, la sobreproducción de ON mediante un sistema experimental de transferencia génica *in vivo*, consistente en la sobreexpresión de la enzima eNOS mediante un vector adenovírico, bloquea eficazmente la formación de neointima inducida mediante dilatación con balón en el modelo porcino <sup>46</sup>. La importancia de esta enzima en la enfermedad cardiovascular la corroboran diferentes estudios que encuentran una asociación entre determinadas variantes polimórficas del gen de la eNOS, tanto en regiones codificantes como en la región promotora, con un mayor riesgo de enfermedad coronaria <sup>47</sup> o de espasmo coronario <sup>48</sup>.

El endotelio también desempeña un papel clave en el proceso de angiogénesis que tiene lugar en las placas ateroscleróticas. En este proceso, se requieren la migración y proliferación de las células endoteliales para generar nuevos vasos en el interior de las lesiones. La angiogénesis es activada por diferentes factores, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF), cuya expresión aumenta en respuesta a ciertas condiciones desencadenantes del proceso como la hipoxia <sup>49,50</sup>. El VEGF es un factor

angiogénicomitógeno para las células endoteliales, que aumenta la permeabilidad vascular y modula la trombogenicidad<sup>51</sup>. El VEGF estimula la liberación por parte de las células endoteliales de prostaciclina y ON, y a su vez el ON parece que actúa como un regulador endógeno que reduce la expresión del VEGF en la pared vascular<sup>52</sup>. Además de estos factores, que son generados *in situ* por las células que interaccionan en las lesiones ateroscleróticas, la trombina retenida por la matriz extracelular, donde permanece funcionalmente activa, parece desempeñar un papel clave en la regulación del proceso. La trombina posee actividad mitogénica para las células endoteliales<sup>53</sup> y modula la actividad de metaloproteasas que degradan la matriz extracelular y facilitan la migración celular<sup>54</sup>.

### **Papel de los monocitos/macrófagos**

Debido al carácter de respuesta inflamatoria-fibroproliferativa crónica del proceso aterosclerótico, los monocitos y linfocitos T tienen un papel clave tanto en su génesis como en la progresión de las lesiones. Uno de los episodios más tempranos en la formación de lesiones ateroscleróticas es la adhesión de monocitos circulantes al endotelio y su migración a la íntima<sup>4</sup>. El aumento de la unión de monocitos al endotelio parece deberse a un incremento de la expresión, por parte del endotelio activado, de alguna de las moléculas de adhesión mencionadas anteriormente, que son inducidas por agentes proaterogénicos como citocinas o las LDLox. Los monocitos adheridos al endotelio penetran en la íntima, atraídos por las LDLox y otras sustancias quimiotácticas sintetizadas por el endotelio activado, como el MCP-1<sup>26</sup>. En la adhesión de los monocitos a la pared se ha propuesto un modelo según el cual una primera interacción lábil entre el monocito y el endotelio se produciría a través de las selectinas. En el endotelio activado, la sobreexpresión de VCAM-1 e ICAM-1 permitiría la unión más estable de los monocitos a través de receptores específicos. Por ejemplo, VCAM-1 se une específicamente a *very late antigen-4* (VLA-4) de los monocitos, que es un receptor perteneciente a la subfamilia b<sub>1</sub> de las integrinas. Posteriormente, el monocito atraviesa el endotelio a través de los espacios intercelulares donde participan otras proteínas especializadas como la molécula de adhesión plaquetar-1 (PECAM-1). La activación en la íntima de los monocitos a macrófagos es estimulada por las LDL modificadas y diferentes moléculas producidas por los linfocitos T, las células endoteliales y las CML. Los linfocitos T producen interferón-*g* (INF-*g*) y TNF-*a*, que activan los monocitos, así como factores estimuladores de la formación de colonias

como el GM-CSF, que estabilizan los macrófagos y estimulan su proliferación <sup>4</sup>. En ratones Knock-out para *INF- g* se ha observado que la carencia de este gen protege contra la aterosclerosis. Los ratones deficientes en *INF- g* presentan lesiones más ricas en colágeno y de menor contenido lipídico <sup>54</sup>.

### **Papel de las células musculares lisas**

Las CML son el componente celular mayoritario de las lesiones ateroscleróticas iniciales, donde puede alcanzar hasta el 90% del contenido celular <sup>55</sup>, y también de la neoíntima de placas reestenóticas<sup>56</sup>. En cambio, en las lesiones avanzadas la fracción de CML que presenta marcadores de proliferación celular activa (p. ej., el antígeno nuclear de células proliferantes -PCNA-) es inferior al 1% <sup>57</sup>. En las lesiones avanzadas predomina la matriz extracelular sobre las CML, por lo que actualmente se cuestiona la relevancia de la proliferación de las CML en la aterosclerosis y se especula sobre el papel protector que pueden ejercer, sobre todo por la capacidad de las CML de sintetizar proteínas de matriz extracelular, principal componente de la cubierta fibrosa de las placas.

Las CML de la capa media son activadas por moléculas secretadas por el resto de células presentes en las lesiones ateroscleróticas <sup>4</sup>, con lo que sufren una transformación fenotípica: CML de fenotipo contráctil no proliferativo se transforman en células que proliferan activamente, que migran atraídas por agentes quimiotácticos y que producen proteínas de matriz extracelular (colágeno, elastina y proteoglicanos). Esta transformación activa la expresión de genes que codifican receptores de membrana para factores de crecimiento como el PDGF. Además, se estimula la producción de factores de crecimiento (PDGF, IGF-I, etc.) y citocinas (*TGF b*, *IL-1*, etc.), a través de los cuales las CML modulan su propia actividad y la de otras células que intervienen en la aterogénesis.

La rotura de una placa aterosclerótica espontánea, o provocada por una técnica de revascularización como la angioplastia, ocasiona la pérdida de los elementos antitrombóticos del endotelio, como el ON y la  $PGI_2$ , además de la exposición de estructuras de la pared que producen la formación de trombos <sup>5</sup>. Las plaquetas al agregarse liberan el contenido de sus gránulos ricos en mitógenos, como PDGF y el EGF, que inducen la migración y proliferación de las CML. Utilizando modelos animales, sobre todo el modelo porcino, se ha establecido que en los primeros días (1 a 4) se producen hipertrofia y cierta proliferación de las CML en la media. Posteriormente las CML migran a la íntima, donde proliferan activamente <sup>58</sup>.

## Conclusiones

- ☞ El proceso de la Aterogénesis, a medida que es estudiado a nivel molecular, revela la multiplicidad de hechos que actúan como gatillos, amplificadores y perpetradores de la lesión.
- ☞ Los nuevos avances en genómica permitirán el desarrollo de marcadores del proceso en etapas cada vez más tempranas, lo que permitirá realizar intervenciones terapéuticas en momentos previos al daño.
- ☞ El conocimiento de las bases moleculares y celulares de la Aterosclerosis indica el camino a seguir en la búsqueda de un tratamiento efectivo.

## Referencias Bibliográficas.

1. Paim BA, Velho JA, Castillo RF, Oliveira H, Vercesi AE. Oxidative stress in hypercholesterolemic LDL (low density lipoprotein) receptor knockout mice is associated with low content of mitochondrial NADP-linked substrates and is partially reversed by citrate replacement. *Free Radic Biol Med.* 2013; 44:444-51.
2. Shalhoub J, Falck-Hansen MA, Davies AH, Monaco C. Innate immunity and monocyte-macrophage activation in atherosclerosis. *J Inflamm* 2012; 8(1):9. Available from: <http://www.journal-inflammation.com/content/8/1/9>
3. Tavori H, Aviram M, Khatib S, Musa R, Nitecki S, Hoffman A, ET al. Human carotid atherosclerotic plaque increases oxidative state of macrophages and low density lipoproteins, whereas paraoxonase (PON1) decreases such atherogenic effects. *Free Radic Biol Med.* 2013; 46:607-15.
4. Steinberg D, Parthasarathy S, Crew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modification of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med.* 1989; 320:915-24.
5. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: Update and therapeutic implications. *Circulation.* 2014; 116:1832-44.
6. Ross R. Atherosclerosis-and inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340:115-26.

7. Wick G, Perschinka H, Millonig G. Atherosclerosis as an autoimmune disease: an update. *TRENDS Immunol.* 2011; 22:665-9.
8. Stemme S, Rymo L, Hansson GK. Polyclonal origin of T lymphocytes in human atherosclerotic plaques. *LabInvest.* 1991; 65:654-60.
9. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am CollCardiol.* 2014; 47:17-38.
10. Hessler JR, Robertson AL Jr, Chisolm GM. LDL-induced cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cells in culture. *Atherosclerosis.* 1979; 32:213-29.
11. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Part I). *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250.
12. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Part II). *N Engl J Med* 1992; 326: 310-318.
13. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1983;52: 223-261.
14. Ros R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-808.
15. Badimon L, Chesebro JH, Badimon JJ. Thrombus formation on ruptured atherosclerotic plaques and rethrombosis on evolving thrombi. *Circulation* 1992;86 (Supl III): 74-85
16. Hessler JR, Robertson AL Jr, Chisolm GM. LDL-induced cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cells in culture. *Atherosclerosis.* 1979; 32:213-29.
17. Morel DW, DiCorleto PE, Chisolm GM. Endothelial and smooth muscle cells alter low density lipoprotein in vitro by free radical oxidation. *Arteriosclerosis.* 1984; 4:357-64.
18. Henriksen T, Mahoney EM, Steinberg D. Enhanced macrophage degradation of low-density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells: recognition by receptor for acetylated low-density lipoproteins. *ProcNatlAcadSci USA.* 2013; 78:6499-503.

19. Streinbrecher VP, Parthasarathy S, Leake DS, Witztum JL, Steinberg D. Modification of low-density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low-density lipoprotein phospholipids. *ProcNatlAcadSci USA*. 1984; 81:3883-7.
20. Skalén K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*. 2012; 417:750-4.
21. Nakajima K, Nakano T, Tanaka A. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: the comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. *ClinChimActa*. 2015; 367:36-47.
22. Blasé C. The autoimmune origin of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014; 201:17-32.
23. Xu F, Ji J, Li L, Chen R, Hu W. Activation of endothelial fibroblasts contributes to the early development of atherosclerosis: a novel hypothesis that complements the "Response-to-injury hypothesis" and the "Inflammation hypothesis". *Med Hypotheses*. 2014; 69:908-12.
24. Xu F, Ji L, Chen R, Hu W. JE mRNA expression and MCP-1 expression in the adventitial fibroblasts of aortic root in ApoE knockout mice before the intimal lesion formation. *Atherosclerosis Supp*. 2016; 7:203.
25. Federico E, Patrick J. The reactive adventitia fibroblast oxidase in vascular function. *Atherosclerosis. ArteriosclerThrombVasc Biol*. 2012; 22:1962-71.
26. Gao PJ, Li Y, Sun AJ, Lin JJ, Ji KD, Zhang YZ, et al. Differentiation of vascular myofibroblasts induced by transforming growth factor beta1 requires the involvement of protein kinase C alpha. *J Mol CellCardiol*. 2003; 35:1105-12.
27. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a doubled edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6:508-18.
28. 22. Mackay IR, Leskovsek N, Rose NR. Cell damage and autoimmunity: a critical appraisal. *J Autoimm*. 2008; 30:5-11.
29. Miller YI, Choi SH, Wiesner P, Fang L, Harkewicz R, Hartvigsen K, et al. Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity. *Circ Res*. 2011; 108:235-48.

30. Xiao Q, Mandal K, Schett G. Association of serum-soluble heat shock protein 60 with carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2015;36:2571-6.
31. Zhu J, Katz RJ, Quyummi AA. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with coronary calcification levels. Suggestion of pathogen-triggered autoimmunity in early atherosclerosis. *Circulation*. 2014; 109:36-41.
32. Alard JE, Dueymes M, Youinou P, Jamin C. Modulation of endothelial cell damages by anti-HSP60 autoantibodies in systemic autoimmune diseases. *Autoimm Rev* 2014; 6:438-43.
33. Riganó R, Profumo E, Buttari B. Heat shock proteins and autoimmunity in patients with carotid atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci*. 2016; 1107:1-10.
34. Zhang G, Ghosh S. Toll-like receptor-mediated NF- $\kappa$ B activation: a phylogenetically conserved paradigm in innate immunity. *J Clin Invest*. 2011; 107:13-9.
35. Schoenfeld Y. Atherosclerosis as autoimmune condition. *Harefuah*. 2012; 140:720-2.
36. Schonferr E, Zhao B, Hausser H, Muller M, Langer C, Wagner WD, et al. Lipoprotein lipase-mediated interactions of small proteoglycans and low-density lipoprotein. *Eur J Cell Biol*. 2013; 79:689-96.
37. Lemire JM, Braun KR, Maurel P, Kaplan ED, Schwartz SM, Weight TN. Versican/PG-M isoforms in vascular smooth muscle cells. *ArteriosclerThrombVasc Biol*. 1999;19:1630-9.
38. Schaefer L, Schaefer RM. Proteoglycans: from structural compounds to signaling molecules. *CellTissue Res*. 2012; doi: 10.1007/s00441-009-0821-y.
39. Moncada S, Vane JR. Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *N Engl J Med* 1979; 300: 1142-1147.
40. Jackson RL, Busch SJ, Cardin AD. Glycosaminoglycans. Molecular properties, protein interactions and role in physiological processes. *Physiol Rev* 1991; 71: 481-539.
41. Vidal F, Colomé C, Martínez-González J, Badimon L. Atherogenic concentrations of native low density lipoproteins modulates nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells. *Eur J Biochem* 1998;252: 374-384.

42. Jang Y, Lincoff AM, Plow EF, Topol EJ. Cell adhesion molecules in coronary artery disease. *J Am CollCardiol* 1994;24: 1591-1601.
43. Ikeda H, Takajo Y, Ichiki K, Ueno T, Maki S, Noda T et al. Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina. *Circulation* 1995;92: 1693-1696.
44. Frijns CJ.M, Kappelle LJ, Van Gijn J, Nieuwenhuis HK, Sixma JJ, Fijnheer R. Soluble adhesionmoleculesreflectendothelialcellactivation in ischemicstroke and in carotidatherosclerosis. *Stroke* 1997;28: 2214-2218.
45. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthase: roles, tolls and controls. *Cell* 1994;78: 915-918.
46. Varenne O, Pislaru S, Gillijns H, Pelt NV, Gerard RD, Zoldhelyi P et al. Local adenovirus-mediated transfer of endothelial nitric oxide synthase reduces luminal narrowing after coronary angioplasty in pigs. *Circulation* 1998;98: 919-926.
47. Hingorani AD, Liang CF, Fatibene J, Lyon A, Monteith S, Parsons A et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu
48. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kugiyama K, Ogawa H et al.
49. Brogi E, Wu T, Namiki A, Isner JM. Indirect angiogenic cytokines upregulate VEGF and bFGF gene expression in vascular smooth muscle cells, whereas hypoxia upregulates VEGF expression only. *Circulation* 1994;90: 649-652.
50. Chen CH, Henry PD. Atherosclerosis as a microvascular disease: impaired angiogenesis mediated by suppressed basic fibroblast growth factor expression. *Proc Assoc Am Physicians* 1997;109: 351-361.
51. Inoue M, Itoh H, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Komatsu R et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions. Possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. *Circulation* 1998;98: 2108-2116.
52. Goligorsky MS, Budzikowski AS, Tsukahara h, Noiri E. Co-operation between endothelium and nitric oxide in promoting endothelial cell migration and angiogenesis. *ClinExpPharmacolPhysiol* 1999;26: 269-271.

53. Herbert JM, Dupuy E, Laplace MC, Zini J-M, Bar-Shavit R, Toberlem G. Thrombin induces endothelial cell growth via both a proteolytic and a non-proteolytic pathway. *Biochem J* 1994;303: 227-231.
54. Duhamel-Clérin E, Orvain C, Lanza F, Cazenave JP, Klein-Soyer C. Thrombin receptor-mediated increase of two matrix metalloproteinases, MMP-1 and MMP-3, in human endothelial cells. *ArteriosclerThromb Vas Biol* 1997;17: 1931-1938.
55. Wissler RW, Vesselinovitch D, Komatsu A. The contribution of studies of atherosclerotic lesions in young people to future research. *Ann NY AcadSci* 1990;598: 418-434.
56. Ip JH, Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Taubman MB, Chesebro JH. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am CollCardiol*2011;15: 1667-1687.
57. Gordon D, Reidy MA, Benditt EP, Schwartz SM. Cell proliferation in human coronary arteries. *ProcNatlAcadSci USA* 1990;87: 4600-4604.
58. Fuster V, Falk E, Fallon JT, Badimon L, Chesebro JH, Badimon JJ. The three processes leading to post PTCA restenosis: dependence on the lesion substrate. *ThrombHaemostasis* 1995;74: 552-559.