

Nuevos mediadores implicados en la génesis de la aterosclerosis

Óscar Lorenzo^a, Luis M. Blanco-Colio^a, José L. Martín-Ventura^a, Eva Sánchez-Galán^a, Sara Ares-Carrasco^a, Irene Zubiri^a, Jesús Egido^a y José Tuñón^b

^aLaboratorio de Patología Vascular. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid. España.

La aterosclerosis es la enfermedad cardiovascular con más morbilidad y mortalidad en países desarrollados. Los nuevos hábitos de vida, la falta de mecanismos eficaces en la detección temprana de la enfermedad y la escasez de tratamientos farmacológicos específicos pueden ser la causa de este fenómeno. Un episodio clave en la formación de la placa aterosclerótica es el componente inflamatorio. La búsqueda de nuevos mediadores inflamatorios en la enfermedad podría mostrar nuevas dianas para diseñar tratamientos farmacológicos en el futuro. Entre otros, actualmente se están estudiando las citocinas de la familia del factor de necrosis tumoral, las moléculas proinflamatorias prostanoideas y los agentes protectores como HSP (del inglés *heat shock proteins*).

Palabras clave:
Aterosclerosis. Inflamación. Mediadores.

Conflicto de intereses: Los trabajos de los autores citados en el texto se han financiado con fondos de la Fundación Española del Corazón, Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI050451 y CP04/00060), Fundación Ramón Areces, Sociedad Española de Arteriosclerosis, Ministerio de Educación y Ciencia (RyC 2005-896, SAF2007/63648 y SAF 2007/60896), CAM (S2006/GEN-0247) y Pfizer.

Correspondencia: Dr. J. Tuñón.
Servicio de Cardiología. Hospital Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: jtunon@fjd.es

Recibido el 16 de abril de 2008 y aceptado el 27 de agosto de 2008

NEW MEDIATORS IMPLICATED IN ATHEROGENESIS

Atherosclerosis is the cardiovascular disease with highest morbidity-mortality in developed countries. New life habits, lack of efficient mechanisms in the early detection of the disease and the limited specific pharmacological treatments, may be the cause of this phenomenon. A key event in the formation of the atherosclerotic plaque is the inflammatory component. The search for new inflammatory mediators in this disease could show new targets to design future pharmacological treatments. Currently being studied are, among others, the cytokines of the TNF (Tumour Necrosis Factor) family, the prostanoid pro-inflammatory molecules and protector agents, such as the HSPs (Heat Shock Proteins).

Key words:
Atherogenesis. Inflammation. Mediators.

Introducción

La pared arterial consta de 3 capas: íntima, media y adventicia. La íntima está formada por células endoteliales situadas sobre una lámina elástica interna (fig. 1). El endotelio, además de servir como barrera limitante para la sangre, regula el intercambio molecular entre ésta y el interior de la pared vascular. La capa media está compuesta por células musculares lisas (CML), que son las encargadas del tono vascular de la pared. La permeabilidad endotelial y el grado de relajación-contracción muscular dependen de la producción celular de óxido nítrico (NO) y prostaglandinas. La capa adventicia está separada de la media por la lámina elástica externa, y

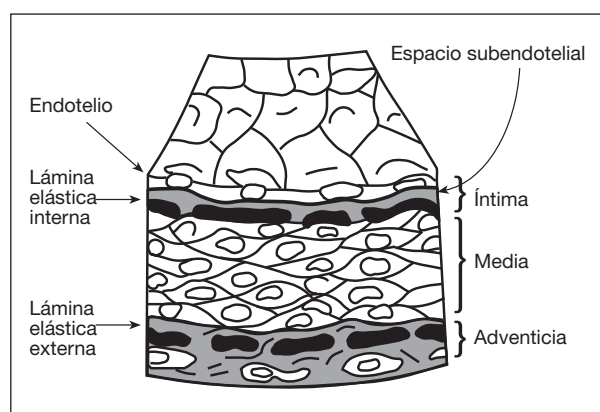


Figura 1. Disposición de las diferentes capas en la pared vascular. Desde la luz del vaso, la pared vascular está compuesta por íntima, de la que forma parte el endotelio, y que es el lugar donde se inicia la formación de la placa de ateroma. Hacia fuera se aprecia la capa muscular media y, más externamente, la adventicia.

en ella se ubican las terminaciones nerviosas y la red de microvasos del *vasa vasorum*. Las capas íntima y media serán las principales capas afectadas por la enfermedad aterosclerótica.

La aterosclerosis representa la causa principal de muerte en países desarrollados. Debido a los nuevos estilos de vida (dietas, sedentarismo), comienza a afectar a países en desarrollo. Se caracteriza por el engrosamiento de la pared arterial de vasos grandes y medianos (en zonas de rozamiento menor con el flujo sanguíneo), debido a la formación de la placa de ateroma. La formación de la placa provoca el estrechamiento del lumen del vaso y, por tanto, la reducción del aporte sanguíneo a órganos como el corazón y el cerebro. La placa aterosclerótica puede presentar una rotura y causar un coágulo sanguíneo que ocluye la circulación, y provocar un episodio vascular isquémico agudo. El fenómeno de la aterogenia es un proceso complejo, uno de cuyos principales componentes es el proceso inflamatorio. La selección celular, la proliferación, la neovascularización y la esclerosis son episodios asociados a la iniciación y la evolución de la placa. Actualmente, las 2 estrategias terapéuticas principales se basan en la manipulación del metabolismo de lipoproteínas plasmáticas o colesterol celular y en la reducción de los procesos inflamatorios asociados.

Desarrollo y evolución de la placa de ateroma

La enfermedad aterosclerótica ocurre con más frecuencia en las regiones del árbol vascular, donde se altera el flujo laminar sanguíneo. La disfunción endotelial que inicia la aterosclerosis puede derivarse de numerosos factores, como dislipemia, hi-

pertensión arterial, hiperglucemia, incremento de la producción de radicales de oxígeno (ROS) o activación del sistema simpático-adrenal. El NO es la causa principal de la regulación de la permeabilidad. En esta enfermedad se produce una disminución de la disponibilidad de NO. Durante el desarrollo de la placa, otros componentes de la estría grasa provendrán de capas más externas del vaso.

Etapas de la aterogenia

Las lipoproteínas aterogénicas circulantes, como las lipoproteínas de baja densidad (LDL) transendotelizan hacia la íntima cuando aumenta la permeabilidad de la pared debido a la disfunción endotelial. Una vez allí, las LDL se oxidan o modifican enzimáticamente (glucosiladas), por lo que sus receptores celulares no pueden reconocerlas y se acumulan y agregan en el espacio extracelular. Este fenómeno hace desencadenar una respuesta inflamatoria que atrae leucocitos, principalmente linfocitos y monocitos, desde el torrente sanguíneo. Estas células se adhieren al endotelio gracias a las moléculas de adhesión, y penetran hacia el espacio íntimo por acción de diversas quimiocinas^{1,2}. La adhesión de los leucocitos al endotelio requiere también la reducción de los valores de NO. La selección de linfocitos T perpetúa el proceso de inflamación hasta hacerlo crónico. En la íntima, los monocitos se diferencian a macrófagos para fagocitar las lipoproteínas y transformarse en células espumosas. La acumulación de células espumosas comienza la formación de la estría grasa (fig. 2).

La respuesta inflamatoria atrae más células sanguíneas y hace migrar además CML desde la capa media hacia la íntima del vaso, donde proliferan y secretan componentes de matriz extracelular (colágenos), para formar la cápsula fibrosa (fig. 2). Esta cápsula da consistencia y estabilidad a la placa aterosclerótica (lesión esclerótica). Sin embargo, la presencia de CML incrementa la retención y la agregación de lipoproteínas aterogénicas. En las primeras fases de crecimiento de la placa se produce un remodelado de la pared vascular, con el aumento del diámetro total del vaso. De este modo, la luz vascular conserva así su tamaño al compensarse la obstrucción producida por la lesión aterosclerótica. La muerte de los macrófagos hace liberar su contenido (LDL, ROS) al espacio intracelular de la íntima, con lo que se crea un núcleo necrótico tóxico que promueve la selección de más células inflamatorias y CML, y la liberación de proteasas (metaloproteinasas). Estas enzimas van a degradar las proteínas de matriz de la cápsula fibrosa haciéndola más vulnerable (fig. 2). La estabilidad de la placa

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2839908>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2839908>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)