



ARTÍCULO ESPECIAL

Aterosclerosis y hematopoyesis clonal: un nuevo factor de riesgo

José A. Páramo Fernández

Servicio de Hematología y Hemoterapia, CUN, Laboratorio de Aterotrombosis CIMA, Universidad de Navarra, CIBERCV, Pamplona, España

Recibido el 19 de enero de 2018; aceptado el 5 de marzo de 2018

PALABRAS CLAVE

Aterosclerosis;
Hematopoyesis clonal
de potencial
indeterminado;
Enfermedades
cardiovasculares;
Calcificación
coronaria

KEYWORDS

Atherosclerosis;
Clonal hematopoiesis
of indeterminate
potential;
Cardiovascular
diseases;
Coronary calcification

Resumen Investigaciones realizadas en los últimos años han demostrado que la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP), resultado de mutaciones somáticas en células madre, no es solo un proceso relacionado con la edad y un estado premaligno, sino una condición que predispone al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La presencia de mutaciones DNMT3A, TET-2 y ASXL1 en células hematopoyéticas se ha asociado con un riesgo elevado de cardiopatía e ictus isquémicos, así como con elevada calcificación coronaria. CHIP emerge como un nuevo factor de riesgo de enfermedad aterosclerótica y su detección puede tener importantes implicaciones terapéuticas para modificar la historia natural de la enfermedad.

© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Atherosclerosis and clonal hematopoiesis: A new risk factor

Abstract Recent research has revealed that clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) characterized by the acquisition of somatic mutations in hematopoietic stem cells, is not only a common age-related disorder and a premalignant condition, but it is also associated with the development of atherosclerotic vascular diseases. Mutations in DNMT3A, TET2 and ASXL1 were each individually associated with coronary heart disease, stroke and coronary calcification. Therefore, CHIP emerges as a new risk factor for atherosclerotic vascular pathologies and its detection may be relevant as a new therapeutic target in order to modify the natural course of the disease.

© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Correo electrónico: japaramo@unav.es

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.03.001>

0214-9168/© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Páramo Fernández JA. Aterosclerosis y hematopoyesis clonal: un nuevo factor de riesgo. Clin Investig Arterioscler. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.03.001>

Introducción

La enfermedad cardiovascular, la principal causa de mortalidad en el mundo, está causada por la oclusión vascular aterotrombótica, responsable de cuadros clínicos tan relevantes como angina inestable, infarto de miocardio, muerte súbita e ictus. La aterotrombosis es una enfermedad caracterizada por acumulación de lípidos e inflamación crónica a nivel de la íntima de arterias de mediano y gran calibre, y comprende 2 fases diferenciadas: la primera tiene lugar a lo largo de varias décadas y consiste en el acúmulo de lípidos, macrófagos y otras células inflamatorias y matriz extracelular (MEC) en la íntima y espacio subendotelial de la pared vascular, originando la placa de ateroma, lesión característica en las fases iniciales de la aterosclerosis. Este proceso no suele causar complicaciones cardiovasculares, porque el flujo sanguíneo está preservado a través del denominado remodelado expansivo (excéntrico) de la pared, que preserva la luz vascular. La segunda fase ocurre solo en un pequeño porcentaje de pacientes (menos del 5%) y conlleva la rotura o erosión de la pared vascular y formación de un trombo oclusivo que produce isquemia y necrosis del órgano afectado. Hallazgos de necropsias de pacientes que han fallecido como consecuencia de un evento aterotrombótico agudo han encontrado que la «lesión culpable» no se caracteriza por una estenosis significativa de la luz vascular (como se había indicado en décadas precedentes), sino por alteraciones en la composición de la placa de ateroma que determinan su vulnerabilidad. Las placas de ateroma originan manifestaciones clínicas por rotura y exposición del material procoagulante al contacto con la sangre circulante, desencadenando el proceso trombótico (aterotrombosis). Las placas que se rompen, denominadas vulnerables, se caracterizan por una capa fibrosa fina, amplio núcleo necrótico e infiltrado inflamatorio. La actividad inflamatoria predispone a la rotura de la placa mediada por enzimas proteolíticas, como las metaloproteasas que degradan la MEC. Hoy se considera que la composición de la placa más que el grado de estenosis es el mayor determinante de la aparición de los síndromes clínicos aterotrombóticos^{1,2}.

El componente hematopoyético de la aterosclerosis

Teniendo en cuenta el papel de la inflamación en la aterosclerosis, es lógica la participación del componente mielóide en todas las etapas de este proceso, desde las fases iniciales a la progresión y, finalmente, a las consecuencias trombóticas de la enfermedad.

El descubrimiento de linfocitos T en placas de ateroma humanas y la identificación posterior de todos los tipos celulares que participan en la inmunidad innata y adquirida confirman la participación del sistema inmunitario. Avances recientes implican diversas subpoblaciones monocitarias, las células mieloides más abundantes en la placa de ateroma, así como un incremento de la actividad hematopoyética a nivel de las placas de ateroma³⁻⁶. Las células mieloides van a contribuir a iniciar la trombosis, elaborando enzimas que degradan la MEC y produciendo factor tisular, el principal iniciador de la coagulación sanguínea. Finalmente, los neutrófilos pueden agravar la trombosis a

nivel local elaborando trampas extracelulares de neutrófilos (*neutrophil extracellular traps* [NET]) que van a promover el crecimiento y la persistencia del trombo al inducir factores procoagulantes y amplificar la inflamación activando el inflamasoma y generando IL-1 β . En 2004 se describe un material fibrilar liberado por los neutrófilos en presencia de lipopolisacárido, compuesto mayoritariamente por ADN liberado por decondensación de la cromatina, las histonas y las enzimas proteolíticas (mieloperoxidasa, elastasa, etc.) que atrapaba y destruía bacterias, al que denominaron NET. Estudios posteriores demostraron que las NET están presentes en numerosos procesos patológicos sistémicos con importante componente inflamatorio, como sepsis, enfermedades autoinmunes, cáncer, trauma y diversas enfermedades trombóticas, así como a nivel de lesiones ateroscleróticas^{7,8}. Los mecanismos por los que los NET favorecen la trombosis son múltiples: activación y agregación plaquetaria, activación de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación, con aumento de generación de trombina, y defecto de actividad fibrinolítica^{7,8}.

Es interesante señalar que estudios recientes están analizando el papel de estrategias antiinflamatorias que, modulando la inmunidad innata (p. ej., canakinumab, un antagonista de IL-1 β , estudio CANTOS), puedan prevenir el desarrollo de la aterosclerosis⁹. Además, se ve implicada la inmunidad adquirida, ya que las células T-helper producen citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 β e interferón- γ , con potentes acciones proateroscleróticas¹⁰.

Concepto de hematopoyesis clonal y su relevancia en las enfermedades cardiovasculares

Investigaciones realizadas en los últimos años empleando diversas técnicas genómicas han demostrado que la hematopoyesis clonal, resultado de mutaciones somáticas, no es solo un proceso frecuente relacionado con la edad y un estado premaligno, sino una condición que predispone al desarrollo de enfermedades cardiovasculares¹¹.

Las mutaciones somáticas son infrecuentes antes de los 40 años de edad, pero están presentes en el 10-20% de sujetos en la 8.^a década de la vida; la mayoría consiste en una mutación única, siendo DNMT3A la más frecuente, seguida de TET2 y ASXL1. Otras mutaciones menos frecuentes son TP53, JAK-2, SF3B1 y BCOR^{12,13}. Las mutaciones somáticas en la hematopoyesis clonal persisten en el tiempo y se consideran un estado premaligno, con similitudes con otros trastornos hematopoyéticos clonales, como la gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI), la linfocitosis B monoclonal, los síndromes mielodisplásicos o la hemoglobinuria paroxística nocturna¹⁴. La gran mayoría de las mutaciones en la hematopoyesis clonal afectan a genes involucrados en la regulación epigenética, por ejemplo, DNMT3A y TET2 regulan la metilación del ADN¹¹.

La hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) se caracteriza, por tanto, por la expansión de clones hematopoyéticos portando mutaciones somáticas, que confieren una ventaja selectiva con expansión clonal de células de estirpe granulocítica, linfocítica y monocítica. Se ha relacionado previamente con la edad avanzada y

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8649675>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8649675>

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