

Fisiopatología de la aterosclerosis

Pathophysiology in atherosclerosis

Andrés Díaz Campos

RESUMEN

La aterosclerosis es un proceso inmunológico inflamatorio crónico que lesiona las paredes vasculares arteriales, en el que las células involucradas desempeñan un papel fundamental para la expresión de los principales mediadores (citocinas) de la acción proaterogénica y de la inducción de mecanismos anti-aterogénicos de control. En este fenómeno el inbalance entre las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias es el principal determinante de la formación y fenotipo de la placa.

Las citocinas involucradas en la formación ó modulación de la placa aterosclerótica, actúan por medio de vías de señalización, activando mecanismos de transcripción en el núcleo, con la consecuente expresión de receptores, activación celular e inducción de mecanismos perpetuadores de control inflamatorio.

Existen factores desencadenantes primarios, que inician la cascada inflamatoria, como la presencia de niveles elevados de LDL oxidada el factor que más temprano inicia la actividad aterogénica. De igual manera; otros factores desencadenantes secundarios, participan en el mantenimiento y amplificación de la producción de citocinas en las lesiones ateroscleróticas, incluyendo la presencia de factores mecánicos, niveles de angiotensina II, radicales libres, metaloproteinasas, agentes infecciosos entre otros.

La investigación básica ha ayudado a explicar los mecanismos de acción de algunos de los fármacos usados para combatir la enfermedad, sin embargo existen varios aspectos de la formación y evolución de la placa que permanecen sin aclarar, entre otros por que la mayoría de los mecanismos de aterogénesis están basados en modelos animales.

PALABRAS CLAVES. citocinas, aterogénesis, factores desencadenantes, inflamación.

(Andrés Díaz Campos. Fisiopatología de la aterosclerosis. Acta Neurol Colomb 2010;26:4-15).

SUMMARY

Atherosclerosis is a chronic immunological process that injure arterial blood vessels wall. The involved cells perform a critical role inducing mediators (cytokines) of pro-atherogenic or anti-atherogenic mechanisms. The imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines is the main determinant in atherosclerotic plaque formation and phenotype.

Cytokines act by signaling pathways, activating nuclear transcription mechanisms, inducing receptors expression, cellular activation and inflammatory mechanisms self-perpetuating and self-control.

Some factors start the inflammatory cascade, oxidized LDL is the earlier factor influencing atherogenic activity. Otherwise, other factors maintain and amplified cytokine production in atherosclerotic lesions, including mechanic factors, angiotensin II, free radicals, metalloproteinases and infectious agents between others.

Basic research had helped to explain some of the mechanisms of action that some drugs use to modulate inflammatory activity; however some aspects about plaque formation and evolution remain unresolved, in part because the majority of atherogenic mechanisms are animal-model based.

KEY WORDS. cytokines, atherogenic, trigger factors, inflammation.

(Andrés Díaz Campos. Pathophysiology in atherosclerosis. Acta Neurol Colomb 2010;26:4-15).

Recibido: 22/03/10. Revisado: 11/05/10. Aceptado: 20/05/10.

Andrés Díaz Campos Neurólogo Clínico, Clínica Colsánitas y Hospital Universitario Clínica San Rafael. Profesor de Neuroanatomía, Universidad de los Andes.

Correo electrónico: zaydres@yahoo.com

Revisión

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis como se pensaba en el pasado, no es solamente el resultado del simple hecho de que el colesterol se deposite en las arterias de mediano y gran calibre. Es una condición inflamatoria producida en respuesta a una lesión. La enfermedad resulta de un proceso en el que contribuyen la disfunción endotelial inducida por la alteración en las LDL, las fuerzas de estrés sobre la pared vascular, la hipertensión, el tabaquismo, las infecciones, y otros procesos que llevan a la respuesta inflamatoria. La disfunción endotelial es el resultado de la disminución del óxido nítrico, además de la oxidación local de las LDL y su depósito en los vasos, la activación de especies del oxígeno intracelulares, inducida por factores de riesgo vascular, con aumento del estrés oxidativo, moléculas de señalización intracelular comprometidas en la activación de genes. La sobrerregulación de moléculas de adhesión lleva a que haya una migración anormal de células a través del endotelio y se produzca de esa forma la aterosclerosis así como su desestabilización.

La formación de la placa aterosclerótica está ligada a la inducción de un núcleo lipídico, el cual se ve favorecido por la ingesta de una dieta rica en colesterol. La oxidación de los mediadores lipídicos activa la fagocitosis mediada por macrófagos que se transforman en células espumosas, las cuales quedan aisladas del lumen vascular por una capa de células musculares lisas (1). Estas placas fibrolipídicas pueden presentar dos fenotipos:

Placa estable: compuesta por una capa fibrosa gruesa que aísla un núcleo lipídico de pequeño volumen. Asociada a un muy bajo riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Placa inestable (vulnerable): conformado por un núcleo lipídico grande, cubierto por una capa fibrosa delgada predispuesta a ruptura y a la formación de trombos, con un alto riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Inmunología de la aterosclerosis

Existen diversas citocinas involucradas en la formación de la placa aterosclerótica (Tabla 1). Actúan por medio de vías de señalización, en la activación de mecanismos de transcripción nuclear, con la conse-

cuente expresión de receptores, activación celular e inducción de mecanismos perpetuadores.

Vías de Señalización en Aterosclerosis

Factor nuclear κB (NF- κB): es un factor de transcripción que conforma una de las principales vías de señalización en inflamación.

Se activa en respuesta a la presencia de citocinas proinflamatorias tales como TNF α , IL-1 e IL-18, moléculas de adhesión, quimiocinas, factores de crecimiento y enzimas inducibles, tales como la ciclooxigenasa 2 (COX2) y la óxido nítrico sintasa inducible del óxido nítrico (iNOS).

Esta vía de señalización también está involucrada en el proceso de reconocimiento de patógenos a través de los PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos), los cuales involucran la activación de receptores peaje (TLR: toll like receptor) en las células T.

El NF- κB en su forma inactiva está unido en el citoplasma a un inhibidor protéico denominado I κB (I $\kappa B\alpha/\beta$). La fosforilación de dicho complejo, permite la liberación del NF- κB , traslocándose al núcleo, en donde activa genes específicos de transcripción que promueven la inflamación, posee vías regulatorias, una sensible al fenómeno redox (reducción oxidación), usada por la aspirina, la N-acetilcisteína y flavonoides para inhibir la activación del NF- κB . (2). Por otro lado, existen algunas vías citoprotectoras ligadas a la expresión de los genes A1 y A20, las cuales protegen las células endoteliales de una activación exagerada.

El NF- κB es un paso importante en la inducción de genes anti-inflamatorios y anti-apoptóticos, siendo un punto medio en el mecanismo inflamatorio en aterosclerosis, modulando la respuesta proaterogénica o antiaterogénica en la pared vascular (3) (Figura 1).

Se ha demostrado que al bloquear el NF κB 1 en modelos animales con niveles séricos bajos de LDL, se obtiene una significativa disminución del tamaño de la lesión, a pesar del acúmulo de linfocitos T y B. También el bloqueo de la NF κB 1 limita los macrófagos para captar LDL oxidada, disminuyendo la formación de células espumosas en la placa.

Proteína activadora AP-1: es un factor de transcripción que reconoce elementos del AMP cíclico.

TABLA 1. CITOCINAS PROATEROGÉNICAS Y CITOCINAS ANTIATEROGÉNICAS.

	Citocinas Proaterogénicas	Citocinas Antiaterogénicas
Familia TNFR	TNF α Linfotoxina Osteoprotegerina CD40L	
Familia IL-1	IL-1 IL-18	IL-1ra IL-18BP
Citocinas Clase I	IL-2 IL-4 IL-6 IL-12	IL-6 IL-9
Citocinas Clase II	INF γ	IL-10
Factores Hematopoyéticos	M-CSF	
Receptores de Quimiocinas	IL-8/CXCR2 MCP-1/CCR2 Fractalquina/CX3CR1 RANTES MIF	
Citocinas asociadas a hueso	Osteopontina	
Familia TGF β		TGF β

Varios genes proinflamatorios, incluyendo los que codifican para TNF α , IL2, IL6, selectina E, ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, COX2, MMP-1, MMP-9, MMP-12 y MMP-13 son regulados por la vía JNK a través de la interacción de la AP-1 con otras secuencias en sus promotores (4,5).

Citocinas JAK y STAT: las citocinas de clase I y clase II inducen la activación de las JAK cinasas (JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2). Activadas fosforilan los dominios del receptor citoplasmático y generan sitios de acoplamiento para las proteínas de señalización, denominadas STAT. Estas vías de señalización son activadas por INF, IL6, factores de crecimiento y factores hormonales. El INF γ activa la STAT1 e induce inflamación. La STAT 3 es crítica, su deficiencia es letal a nivel embriológico, induciendo un aumento en la respuesta de células T helper 1 asociado a un bloqueo en la señalización de IL10. Por lo tanto la activación de STAT3 por IL10 es central en la respuesta anti-inflamatoria en macrófagos y neutrófilos

(Figura 2.) Las STAT 4 y STAT6 son de importancia crucial en la diferenciación de las células T helper. La IL4 activa la STAT6 y promueve la diferenciación hacia células T helper 2. La IL12 activa la STAT4, induciendo la diferenciación hacia células T helper 1, involucradas en la producción de mayor cantidad de INF γ documentada en aterosclerosis.

Las estatinas son inhibidoras del proceso patológico mediado por células T helper 1, debido al bloqueo, tanto de la activación de STAT4, como del bloqueo en la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II inducido por INF γ (6-9).

Medicamentos como la rapamicina, la lisofilina y la pentoxifilina también bloquean la activación de la STAT4. La vía JAK/STAT es regulada por las proteínas inhibitorias de JAK cinasa, denominadas supresores de la señalización de citocinas (SOCS). Por lo tanto los inductores de SOCS1 podrían ser útiles para atenuar los efectos del INF γ en el contexto de la aterosclerosis.

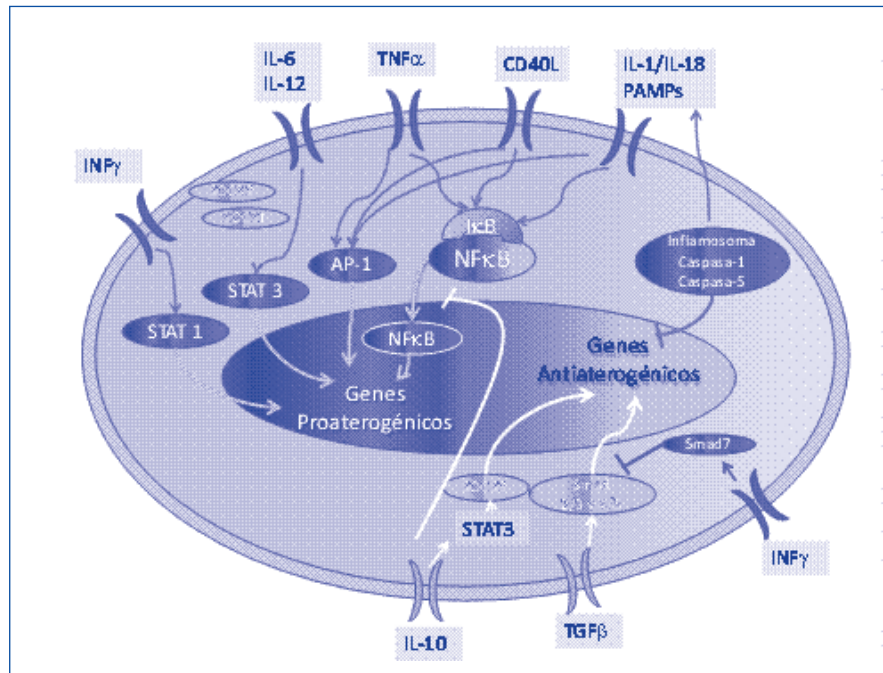


FIGURA 1.

CITOCINAS Y SUS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN. TOMADO Y MODIFICADO A PARTIR DE TEDGUI Y MALLAT (1)..

La acción de citoquinas inflamatorias como la IL-1/IL-18, CD40L y TNF α activan la vía de señalización AP-1 generando la inducción de genes proaterogénicos, igualmente activan la vía del factor nuclear κ B (NF- κ B), fosforilando el complejo inhibitorio I κ B, permitiendo así la transcripción del NF- κ B para la activación de genes proaterogénicos. Esta vía puede ser regulada por la acción de la IL-10. Las citoquinas INF γ - IL-6 e IL-12 activan las vías de señalización JAK/STAT (1 y 3) las cuales inducen genes proaterogénicos. Esta vía es modulada por la acción de los supresores de señalización de citoquinas (SOCS).

La formación de inflamosomas bloquea la activación de genes antiaterogénicos e induce la actividad mediada por IL1/IL-18. La activación regulatoria de genes antiaterogénicos se ve favorecida por la acción de la IL-10 y del factor de crecimiento transformante β (TGF β), esta última vía puede ser inhibida por la acción del INF γ .

Smads

Las señales desencadenadas por el factor de crecimiento transformante β (TGF β) son traducidas por proteínas que pertenecen a la familia Smad (Figura 2). Estudios recientes han demostrado que la señalización del TGF β actúa en forma protectora, evita la inflamación excesiva de la placa, la pérdida del contenido de colágeno e induce la inmunidad regulatoria (10-12).

TLR/Myd88

La estimulación de TLRs (receptores toll-like) y de la familia de receptores IL1 activa los factores de transcripción NF- β B y el AP-1 y genera producción de citoquinas. El MyD88 es un factor esencial en la

inducción de TNF γ e IL-6 dependiente de NF- κ B en respuesta a la presencia de agonistas de TLR. La expresión de TLR está involucrada en la activación de los macrófagos ante la presencia de LDL oxidada (TLR4), igualmente inducen la actividad de células T regulatorias CD4+ CD25+ (TLR4-5-7-8) (13,14).

Factores relacionados con aterosclerosis

(Tabla 2)

Factores iniciales desencadenantes de aterosclerosis

El inicio de la aterosclerosis se relaciona con niveles elevados de colesterol en plasma, como

han demostrado los ensayos clínicos y los modelos animales. La aterosclerosis puede aparecer en ausencia de factores como hipertensión, diabetes o tabaquismo. En contraste, se encuentra ausente por debajo de ciertos niveles séricos de colesterol (150 mg/dl). El colesterol aterogénico involucra lípidos oxidados, en especial la presencia de LDL oxidada, la cual por su potente acción inflamatoria estimula la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, con actividad quimioatrayente en monocitos, y promueve su diferenciación a macrófagos (15).

La cantidad de lípidos contenidos en los macrófagos depende directamente de la captación no regulada de lipoproteínas oxidadas (16). La LDL es el factor desencadenante que más temprano influye en el proceso de inflamación vascular. La activación de los macrófagos y linfocitos genera un proceso inflamatorio auto-perpetuante que se forma independiente de la presencia de LDL oxidada. De esta forma las terapias antioxidantes han sido eficaces al inicio del proceso aterosclerótico en modelos ani-

males, pero han fallado en la prevención primaria o secundaria de aterosclerosis en estudios clínicos en humanos, ya que su administración se realiza en estados tardíos de la enfermedad (17).

Sólo después de un periodo prolongado de disminución de los niveles plasmáticos de colesterol, el tamaño de las placas ateroscleróticas se puede disminuir, asociado a una reducción de la inflamación vascular y estabilización de la placa (18,19). La evidencia en humanos, se ha establecido a partir de ensayos clínicos con estatinas, limitando la formación y progresión de la placa (20-23).

Algunos otros mediadores lipídicos bioactivos pueden actuar como potentes mediadores inflamatorios en la fase inicial de la aterosclerosis, incluyendo al factor activador de plaquetas (PAF), los lípidos similares al PAF, fosfolípidos oxidados (oxPL) y la lisofosfatidilcolina (lysoPC).

Los lípidos similares al PAF, inducen la producción de TNF α por monocitos y la secreción de INF γ dependiente de moléculas del complejo

TABLA 2. DESENCADENANTES PRIMARIOS Y SECUNDARIOS DE LA LIBERACIÓN DE CITOCINAS EN ATROSCLEROSIS.

<p>1. Primarios: Mediadores lipídicos bioactivos Lipoproteína de baja densidad oxidada (oxLDL) 4-hidroxi-2-nonenal (4HNE) Oxisteroles Fosfolípidos oxidados: (oxPL) Lisofosfatidilcolina (lysoPC) 1-palmitoil-2-araquidonil-sn-glicero-3-fosforilcolina (oxPAPC)</p>	
<p>2. Secundarios: Factores mecánicos: Hipertensión. Alteración en el flujo sanguíneo. Radicales de oxígeno. Angiotensina II. Metaloproteinasas de la matriz. Citocinas proinflamatorias. Adipoquinas Leptina</p>	<p>Resistina Proteínas de choque tóxico Complejos inmunes Defecto en la degradación de células apoptóticas. Inflamosoma Productos finales de la glicosilación avanzada. Micropartículas celulares Agentes infecciosos Ligandos endógenos del receptor toll like. Productos plaquetarios</p>

mayor de histocompatibilidad (HLA) clase II. Los fosfolípidos oxidados y la lisofosfatidilcolina aumentan la expresión de factor tisular tanto en células endoteliales como en células musculares lisas, expresando las moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1) (24).

La actividad de la 5-lipooxigenasa (5-LO) está involucrada con la formación de leucotrienos (LTB); es crucial en la expresión de algunos mediadores proinflamatorios (LTB4 y LTC4) y de otros anti-inflamatorios (lipoxinas) (25).

Factores secundarios desencadenantes en aterosclerosis

Existen diversos factores que participan en el mantenimiento y amplificación de la producción de citocinas en las lesiones ateroscleróticas.

Factores mecánicos

Estrés de fricción

Las lesiones ateroscleróticas se desarrollan de forma preferencial en áreas de flujo turbulento u oscilatorio, incluyendo bifurcaciones arteriales, ostia y curvaturas. El endotelio vascular es extremadamente sensible a los cambios en el flujo sanguíneo. *In vitro* se ha documentado que el estrés de rozamiento laminar es anti-inflamatorio y anti-adhesivo, mientras que el estrés de rozamiento bajo u oscilatorio promueve la transformación inflamatoria y oxidativa en las células endoteliales, favoreciendo el paso de macromoléculas de LDL en el área de fricción, aumentando la de monocitos y la expresión de moléculas de adhesión. El flujo es capaz de inhibir la expresión de VCAM1 (26-28). El factor similar a Kruppel (KLF)-2 es un factor de transcripción anti-inflamatorio inducido por flujo laminar en las células endoteliales (29).

Hipertensión

La hipertensión ocurre en varias condiciones, entre otros, ligada a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con niveles séricos elevados de angiotensina II. En animales hipertensos con niveles elevados de angiotensina II se presentan

placas con signos de inestabilidad, incluyendo un mayor contenido de macrófagos, niveles bajos de colágeno y disminución en el número de células musculares lisas. En contraste, los animales hipertensos con niveles normales de angiotensina II, muestran el fenotipo de placa estable, capa fibrosa engrosada, menor infiltración de células inflamatorias y núcleo lipídico pequeño (30). El incremento de la presión aumenta la permeabilidad endotelial de la LDL oxidada, acentuando su acumulación en la intima. Su aumento favorece la expresión de ICAM-1 y de MCP-1 en las células musculares lisas y generan tendencia a la agregación plaquetaria.

Radicales de oxígeno

Las células presentes en la placa aterosclerótica producen radicales de oxígeno (radicales libres) como O₂⁻, H₂O₂ y OH, en respuesta a la activación de un número diverso de factores, tales como la presencia de citocinas proinflamatorias (TNF α - IL-1), factores de crecimiento (PDGF), péptidos vasoactivos (angiotensina II), productos derivados de las plaquetas (trombina, serotonina) y factores mecánicos (estiramiento, estrés laminar u oscilatorio).

Las mayores fuentes de radicales libres incluyen productos de la respiración mitocondrial, NADPH oxidasas, oxido nítrico sintasa, ciclooxigenasa, lipooxigenasa, citocromo P-450 monooxigenasa y xantina oxigenasa. Los radicales libres (ROS) se han descrito como mensajeros para la activación de la señalización inducida por NF- κ B (31-33). Por otro lado, los radicales libres actúan como potentes activadores de JNK, al bloquear los inhibidores de la JNK (JNK fosfatasa y glutatión S-transferasa).

Angiotensina II

La angiotensina II (ANGII) posee una importante actividad proinflamatoria en la pared vascular, induce la producción de radicales libres, citocinas inflamatorias y moléculas de adhesión. También favorece la expresión de selectina P y E en células endoteliales y la adhesión funcional de monocitos. Los efectos proinflamatorios de ANGII generalmente se asocian a la actividad del receptor AT1, el cual está relacionado con la activación de los sistemas del NF- κ B y de AP-1. La inhibición del

receptor AT1 disminuye la formación de la lesión aterosclerótica (34).

Metaloproteinasas (MMPs)

Las MMPs pueden influenciar directa o indirectamente la actividad de las citocinas involucradas en la inflamación y en procesos de reparación. En aterosclerosis existe una particular actividad de TGF β , IL-1 β y TNF α influenciada por las MMPs.

La proteólisis de la matriz extracelular por MMPs (MMP-3, MMP-9, MMP-14) induce la liberación de TGF β , igualmente algunas MMPs (MMP-1, MMP-2, MMP-3 y MMP-9) pueden degradar citocinas biológicamente activas, favoreciendo de esta forma el control inflamatorio de la placa. Esto indica que las MMPs pueden desempeñar una función mixta sobre las citocinas anti-aterogénicas y aterogénicas (1).

Citocinas proinflamatorias

Las citocinas con acción proinflamatoria han sido descritas en este capítulo, sin embargo vale la pena resaltar que estas sustancias inducen su propia formación (35), por ejemplo en estudios experimentales en endotoxemia, la producción de TNF α fue un prerrequisito para la inducción de otras citocinas proinflamatorias, con el fin de auto-perpetuar su acción (36).

Adipocinas

El tejido adiposo es un órgano endocrino y paracrino, que produce un gran número de citocinas y de mediadores bioactivos, designados como adipocinas. Estos productos influyen no solo la homeostasis del peso corporal, sino están vinculados con inflamación, coagulación y fibrinólisis. Las adipocinas con actividad inflamatoria incluyen: TNF α , IL-6, inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), angiotensinógeno, leptina y resistina.

La leptina comparte similitudes estructurales y funcionales con la familia de la IL-6. Entre otros, altera el balance Th1/Th2 a favor de la respuesta de las células T helper 1, aumentando la produc-

ción de IL-2 e INF γ , además de disminuyendo la expresión de IL-4 (37, 38). La resistina es producida en leucocitos, células mononucleares, macrófagos y células de la médula ósea, en niveles superiores respecto a lo encontrado en el tejido adiposo. La resistina estimula la producción de TNF α , IL-6 e IL-1 (39). Datos recientes vinculan estas adipocinas (leptina y resistina) con actividades metabólicas de inflamación e inducción de aterosclerosis. Por el contrario, la adiponectina ejerce unas potentes propiedades anti-inflamatorias; inhibe la expresión de moléculas de adhesión inducidas por TNF α , bloquea el acúmulo de lípidos. La adiponectina también, aumenta la expresión de IL-10 en macrófagos y monocitos (40).

Proteínas de choque térmico

Las proteínas de choque térmico están involucradas en la reactividad inmune de la inflamación. La HSP60 puede ser un importante autoantígeno en aterosclerosis y puede desempeñar un papel similar a la oxLDL. Se ha establecido que los niveles elevados de HSP60 pueden predecir la progresión de la aterosclerosis en pacientes hipertensos (41).

Complejos inmunes

La oxLDL es el mayor autoantígeno involucrado en aterosclerosis (31), presentándose tanto oxLDL como anticuerpos anti-oxLDL en las lesiones ateroscleróticas. Estos complejos inmunes son fagocitados por macrófagos por la vía de los receptores Fc γ , activándolos y liberando citocinas inflamatorias, radicales libres de oxígeno y MMPs (42).

Defectos en la degradación de las células apoptóticas

La apoptosis es un mecanismo de muerte celular que no genera una respuesta inflamatoria, ya que la degradación de cuerpos apoptóticos es realizada por fagocitos profesionales, que inducen la liberación de citocinas anti-inflamatorias IL-10 y TGF β . Existe una variedad de mecanismos involucrados con el reconocimiento de las células apoptóticas por fagocitos. Se han descrito defectos intrínsecos en la

degradación de células apoptóticas, asociándose con inflamación tisular persistente y espontánea.

Inflamosomas

Las caspasas son una familia de cisteína proteasas que cumplen una función crítica en la ejecución de la apoptosis y están involucradas con la inmunidad innata. La activación de las caspasas inflamatorias requiere del ensamble de un complejo intracelular único designado como inflamosoma, el cual favorece el clivaje y activación de la IL-1 β y IL-18. La expresión de estas citocinas induce el proceso inflamatorio mediado por NF-k β y AP-1 (1) (Figura 2).

Productos de fin de glicosilación avanzada (AGEs)

Los productos de la glicosilación y oxidación no enzimática de proteínas y lípidos, se pueden acumular en la pared vascular, a través de los receptores scavenger y de receptores de AGEs (RAGE) (42). La interacción entre AGEs y macrófagos, activa la vía NF-k β , induciendo la expresión del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), del

factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) y de algunas citocinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF α). La unión de AGEs al receptor RAGE en células endoteliales depleta los mecanismos antioxidantes de defensa (vitamina C y glutatión), favoreciendo de esta forma la acción de los radicales libres (43-44).

Micropartículas celulares

Las micropartículas (MPs) son vesículas derivadas de la membrana plasmática. Son efectores celulares involucrados en los procesos fisiológicos de comunicación intercelular, homeostasis e inmunidad. Las MPs expresan moléculas proinflamatorias o pro-trombogénicas, favoreciendo la diseminación estos factores hasta sitios remotos del sitio de producción. Los MPs son fuente de IL- β y ricos en substratos de fosfolipasa A2 para la generación de ácido lisofosfatídico, un potente mediador proinflamatorio y agonista plaquetario (45).

Agentes infecciosos

Los agentes infecciosos no son factores etiolo-

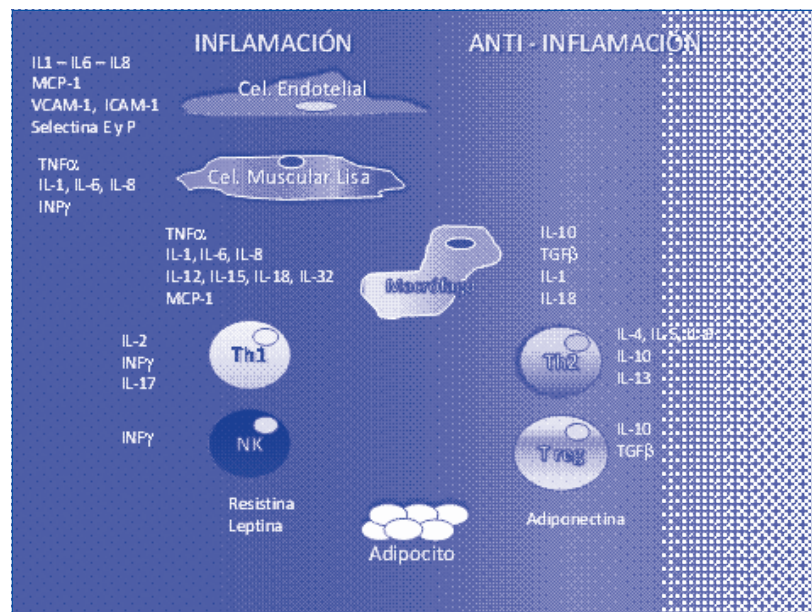


FIGURA 2.

CÉLULAS Y CITOCINAS VINCULADAS CON MECANISMOS PRO-INFLAMATORIOS Y ANTI-INFLAMATORIOS. FIGURA REALIZADA CON DATOS TOMADOS DE TEDGUI Y MALLAT (1).

gicos de aterosclerosis (46-50), sin embargo pueden participar en la exacerbación del proceso inflamatorio asociado con la aterosclerosis. La *Chlamydia pneumoniae* puede infectar células endoteliales, células musculares lisas y macrófagos, produciendo grandes cantidades de proteínas de choque calórico HSP60. En células endoteliales induce la expresión de moléculas de adhesión E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1, y además estimula la producción de TNF α , IL-1 β , IL-6, MMP-2 y MMP-9 en macrófagos.

Las infecciones virales por herpes virus (HSV) y citomegalovirus (CMV) pueden inducir aterosclerosis en modelos animales. La infección de las células musculares lisas por CMV induce la producción de quimiocinas, RANTES e IP-10 (Proteína 10 inducible por INF)

Tal vez la más importante contribución del HSV a la aterosclerosis es el potencial para generar trombina, al presentar fosfolípidos esenciales y factor tisular (TF) en su superficie (1).

Agentes endógenos de TLR (Toll like receptors)

La activación de TLRs induce el fenotipo proinflamatorio, activa las células dendríticas aumentando los niveles séricos de IL-12, TNF α e INF γ , al igual que activación de células musculares lisas que liberan MCP-1, IL-6 e IL-1 α (1).

Productos plaquetarios y factores de coagulación

En su función central procoagulante, la trombina cliva el fibrinógeno para producir fibrina. A su vez, actúa sobre receptores activados por proteasas (PARs), incluyendo PAR-1 y PAR-3, favoreciendo la formación del coágulo, favorece la degranulación de mastocitos, libera histamina y promueve la producción de IL-1 por macrófagos activados. Por la vía PAR-1, la trombina favorece la expresión de moléculas de adhesión VCAM-1, ICAM-1 y selectina E. Adicionalmente, estimula la producción endotelial de IL-6, IL-8, MCP-1 y del factor inhibitorio de la migración de macrófagos (51,52).

Dentro de los productos relacionados a las plaquetas, la 5 hidroxitriptamina (5HT) que también se

sintetiza en los mastocitos, los basófilos y las células enterocromafines, se ha encontrado en niveles elevados durante la inflamación (53).

Potencial terapéutico en aterosclerosis

Uso de anticitocinas

Una estrategia potencial terapéutica es la de neutralizar las citocinas involucradas en la progresión del proceso inflamatorio en aterosclerosis. Algunos agentes biológicos como los antagonistas del receptor de citocinas, anticuerpos monoclonales anticitocinas y las moléculas de fusión (receptores de citocinas solubles combinados con proteínas de fusión humanas), son llamados a bloquear la actividad proinflamatoria. De esta forma, medicamentos como el etanercept (proteína de fusión TNFR soluble), cuyo uso ha sido efectivo y seguro en artritis reumatoidea (54), podrían generar bloqueo de la bioactividad de citocinas proinflamatorias, sin embargo su uso clínico se ha asociado a una cierta susceptibilidad a las infecciones.

Disminución a la baja de los inflamomas

La caracterización molecular de los inflamomas, que activan las caspasas inflamatorias 1 y 5, son una ventana terapéutica para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por episodios inflamatorios recurrentes no mediados por autoanticuerpos o células T antígeno específicas. Inhibidores orales de la caspasa-1 como el pralcanasan, pueden disminuir la actividad inflamatoria en pacientes con artritis reumatoidea, en especial en pacientes con PCR elevada y podría modular el fenómeno inflamatorio en aterosclerosis (55).

Bloqueo de la vía JAK/STAT

Se ha desarrollado recientemente, un antagonista selectivo de la JAK3 denominado CP 690 550. Este medicamento es un potente inmunosupresor, cuya ventaja radica en que el bloqueo selectivo de la JAK3 no induce anemia, leucopenia o trombocitopenia, observados con la inhibición de la JAK2 (56). Estas observaciones favorecen su uso en estudios clínicos

Activación de la vía intracelular anti-inflamatoria natural (SOCS)

Al aumentar la expresión de SOCS1, puede inhibirse la señalización de la mayoría de las citocinas hematopoyéticas e inflamatorias que utilizan la vía JAK/STAT (57).

Estimulación de células T reguladoras

Las células reguladoras son células CD4+ CD25+ ó células T helper 3. Estas células pueden promover las respuestas regulatorias no relacionadas con la generación de anticuerpos anti oxLDL. La activación de dichas células, puede inducir el aumento en los niveles de TGF β , el cual podría limitar el desarrollo y progresión de la aterosclerosis en pacientes con factores de alto riesgo cardiovascular (12, 58).

Una vía alternativa puede ser la inducción y mantenimiento de tolerancia inmunológica en aterosclerosis, usando vacunas a base de péptidos. Infusiones subcutáneas y prolongadas de dosis bajas de péptidos, pueden transformar las células T maduras en células T reguladoras CD4+ CD25+. Se ha demostrado eficacia con esta estrategia, pero en modelos experimentales de alergia (59).

Estimulación de la emigración de macrófagos de las lesiones ateroscleróticas

Algunos modelos in vitro, han mostrado que el factor activador de plaquetas (PAF) y el ácido lisofosfatídico, inhiben la trans migración monocitaria. Estas células que logran migrar hacia los tejidos linfoides, han mostrado que tienen aumento en la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, CD11b y CD115 relacionado con el M-CSF. La migración de monocitos de la placa aterosclerótica aumentando la expresión de estos receptores de membrana, podría favorecer la regresión de la placa (60, 61).

CONCLUSIÓN

La aterosclerosis es un fenómeno que abarca diversas áreas, debido a que su origen involucra un proceso inflamatorio e inmunológico complejo, que puede aparecer en cualquier parte de la vasculatura

arterial. Dicho fenómeno debe ser tenido en cuenta en estadios tempranos, ya que al igual que otras enfermedades, se comporta como un proceso silente crónico, que usualmente expresa síntomas clínicos en estadios avanzados.

La investigación básica ha ayudado a explicar algunos de los mecanismos de acción de algunos de los fármacos usados para combatir la enfermedad, sin embargo existen varios aspectos de la formación y evolución de la placa que permanecen sin resolver, entre otros por que la mayoría de los mecanismos de aterogénesis están basados en modelos animales (murinos).

REFERENCIAS

1. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: Pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006, 86: 515-581.
2. Janssen-Heininger YM, Poynter ME, and Baeuerle PA. Recent advances towards understanding redox mechanisms in the activation of nuclear factor κ B. *Free Radic Biol Med*. 2000, 28: 1317-1327.
3. Lawrence T, Gilroy DW, Colville-Nash PR, and Willoughby DA. Possible new role for NF- κ B in the resolution of inflammation. *Nat Med* 2001, 7: 1291-1297.
4. Dong C, Yang DD, Tournier C, et al. JNK is required for effector T-cell function but not for T-cell activation. *Nature* 2000, 405: 91-94.
5. Sabapathy K, Hu Y, Kallunki T, et al. JNK2 is required for efficient T-cell activation and apoptosis but not for normal lymphocyte development. *Curr Biol* 1999, 9: 116-125.
6. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, and Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000, 6: 1399-1402.
7. Leung BP, Sattar N, Crilly A, et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol* 2003, 170: 1524-1530.
8. Nath N, Giri S, Prasad R, et al. Potential targets of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor for multiple sclerosis therapy. *J Immunol* 2004, 172: 1273-1286.
9. Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 2002, 420: 78-84.
10. Grainger DJ. Transforming growth factor beta and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis. *ArteriosclerThromb Vasc Biol* 2004, 24: 399-404.

-
11. Mallat Z and Tedgui A. Immunomodulation to combat atherosclerosis: the potential role of immune regulatory cells. *Exp Opin Biol Ther* 2004, 4: 1387–1393.
 12. Mallat Z and Tedgui A. The role of transforming growth factor beta in atherosclerosis: novel insights and future perspectives. *Curr Opin Lipidol* 2002, 13: 523–529.
 13. Bjorkbacka H, Kunjathoor VV, Moore KJ, et al. Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serum cholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways. *Nat Med* 2004, 10: 416–421.
 14. Ait Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med*. 2006, 12 (2): 178–80.
 15. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, and Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, 84: 2995–2998.
 16. Brown MS and Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1983, 52: 223–261.
 17. Witztum JL and Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans? *Trends Cardiovasc Med* 2001, 11: 93–102.
 18. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, et al. Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation* 1998, 97: 2433–2444.
 19. Kockx MM, De Meyer GR, Buysse N, et al. Cell composition, replication, and apoptosis in atherosclerotic plaques after 6 months of cholesterol withdrawal. *Circ Res* 1998, 83: 378–387.
 20. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, et al. Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46: 106–112.
 21. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002, 106: 2884–2887.
 22. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004, 291: 1071–1080.
 23. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005, 352: 29–38.
 24. Navab M, Ananthramiah GM, Reddy ST, et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res* 2004, 45: 993–1007.
 25. Helgadottir A, Manolescu A, Thorleifsson G, et al. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat Genet* 36: 233–239, 2004.
 26. Caro CG, Fitz-Gerald JM, and Schroter RC. Atheroma and arterial wall shear. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1971, 117: 109–159.
 27. Cunningham KS and Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest* 2005, 85: 9–23.
 28. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 1995, 75: 519–560.
 29. Hajra L, Evans AI, Chen M, et al. The NF- κ B signal transduction pathway in aortic endothelial cells is primed for activation in regions predisposed to atherosclerotic lesion formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97: 9052–9057.
 30. Mazzolai L, Duchosal M, Korber M, et al. Endogenous angiotensin II induces atherosclerotic plaque vulnerability and elicits a Th1 response in apoE $^{-/-}$ mice. *Hypertension* 2004, 44: 277–282.
 31. Hayakawa M, Miyashita H, Sakamoto I, et al. Evidence that reactive oxygen species do not mediate NF- κ B activation. *EMBO J* 2003, 22: 3356–3366.
 32. Nishi T, Shimizu N, Hiramoto M, et al. Spatial redox regulation of a critical cysteine residue of NF- κ B in vivo. *J Biol Chem* 2002, 277: 44548–44556.
 33. Rossi A, Kapahi P, Natoli G, et al. Anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins are direct inhibitors of I κ B kinase. *Nature* 2000, 403: 103–108.
 34. Proudfoot JM, Croft KD, Puddey IB, and Beilin LJ. Angiotensin II type 1 receptor antagonists inhibit basal as well as low density lipoprotein and platelet-activating factor-stimulated human monocyte chemoattractant protein-1. *J Pharmacol Exp Ther* 2003, 305:846–853.
 35. Dinarello CA, Ikejima T, Warner SJ, et al. Interleukin 1 induces interleukin 1. I. Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro. *J Immunol* 1987, 139: 1902–1910.
 36. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, et al. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003, 35: 535–544.
 37. Lord GM, Matarese G, Howard JK, et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998, 394: 897–901.

38. Matarese G, Carrieri PB, La Cava A, et al. Leptin increase in multiple sclerosis associates with reduced number of CD4 + CD25 + regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, 102: 5150–5155.
39. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005, 174: 5789–5795.
40. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004, 109: 2046–2049.
41. Pockley AG, Georgiades A, Thulin T, et al. Serum heat shock protein 70 levels predict the development of atherosclerosis in subjects with established hypertension. *Hypertension* 2003, 42: 235–238.
42. Binder CJ, Chang MK, Shaw PX, et al. Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med* 2002, 8: 1218–1226.
43. Basta G, Lazzarini G, Del Turco S, et al. At least 2 distinct pathways generating reactive oxygen species mediate vascular cell adhesion molecule-1 induction by advanced glycation end products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25: 1401–1407.
44. Basta G, Lazzarini G, Massaro M, et al. Advanced glycation end products activate endothelium through signal-transduction receptor RAGE: a mechanism for amplification of inflammatory responses. *Circulation* 2002, 105: 816–822.
45. Hugel B, Martínez MC, Kunzelmann C, and Freysinet JM. Membrane microparticles: two sides of the coin. *Physiology* 2005, 20:22–27.
46. O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003, 290: 1459–1466.
47. Zahn R, Schneider S, Frilling B, et al. Antibiotic therapy after acute myocardial infarction: a prospective randomized study. *Circulation* 2003, 107: 1253–1259.
48. Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2005, 352: 1637–1645.
49. Cercek B, Shah PK, Noc M, et al. Effect of short-term treatment with azithromycin on recurrent ischaemic events in patients with acute coronary syndrome in the Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (AZACS) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003, 361:809–813.
50. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2005, 352: 1646–1654.
51. Grandaliano G, Valente AJ, and Abboud HE. A novel biologic activity of thrombin: stimulation of monocyte chemotactic protein production. *J Exp Med* 1994, 179: 1737–1741.
52. Kaplanski G, Fabrigoule M, Boulay V, et al. Thrombin induces endothelial type II activation in vitro: IL-1 and TNF-alpha-independent IL-8 secretion and E-selectin expression. *J Immunol* 1997, 158: 5435–5441.
53. Durk T, Panther E, Muller T, et al. 5-Hydroxytryptamine modulates cytokine and chemokine production in LPS-primed human monocytes via stimulation of different 5-HTR subtypes. *Int Immunol* 2005, 17: 599–606.
54. Olsen NJ and Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004, 350: 2167–2179.
55. Randle JC, Harding MW, Ku G, et al. ICE/caspase-1 inhibitors as novel anti-inflammatory drugs. *Exp Opin Invest Drugs* 2001, 10: 1207–1209.
56. Borie DC, Changelian PS, Larson MJ, et al. Immunosuppression by the JAK3 inhibitor CP-690,550 delays rejection and significantly prolongs kidney allograft survival in nonhuman primates. *Transplantation* 2005, 79: 791–801.
57. Shouda T, Yoshida T, Hanada T, et al. Induction of the cytokine signal regulator SOCS3/CIS3 as a therapeutic strategy for treating inflammatory arthritis. *J Clin Invest* 2001, 108: 1781–1788.
58. Mallat Z, Gojova A, Brun V, et al. Induction of a regulatory T cell type 1 response reduces the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2003, 108: 1232–1237.
59. Briner TJ, Kuo MC, Keating KM, et al. Peripheral T-cell tolerance induced in naive and primed mice by subcutaneous injection of peptides from the major cat allergen Fel d I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90: 7608–7612.
60. Gerrity RG. The role of the monocyte in atherogenesis. II. Migration of foam cells from atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1981, 103:191–200.
61. Llodra J, Angeli V, Liu J, Trojan E, et al. Emigration of monocyte-derived cells from atherosclerotic lesions characterizes regressive, but not progressive, plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101: 11779–11784.