

CONCEPTO DE ATEROESCLEROSIS

• La Aterosclerosis es un proceso multifactorial consistente en la formación de unas lesiones fibrosas, con depósitos de lípidos en las arterias desarrollado como consecuencia de una reacción inflamatoria crónica y proliferativa

• Los vasos afectados son de calibre medio o grande: arco aórtico, ramificación de las iliacas, carótidas, coronarias, cerebrales, etc

La aterosclerosis es un proceso multifactorial con componentes genético: multigénico, varios loci están implicados. ambientales: hábitos alimenticios, vida sedentaria, etc.

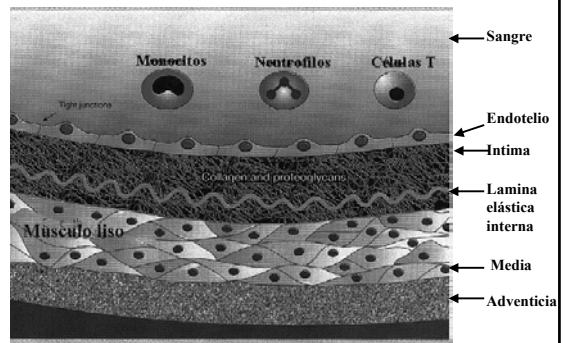
Factores genéticos

- Niveles elevados de LDL y VLDL Estudios epidemiológicos y estudios en modelos animales. Efecto beneficioso de la reducción del colesterol circulante
- Niveles reducidos de HDL Estudios epidemiológicos y estudios en animales.
- Niveles elevados de lipoproteínas Estudios epidemiológicos y estudios en modelos animales, con resultados contradictorios
- Niveles elevados de homocisteína Estudios epidemiológicos y homocistinuria que cursa con una enfermedad oclusiva precoz y severa
- Historia familiar Estudios epidemiológicos, con todos los demás factores de riesgo controlados, hay un factor familiar de riesgo indicando que el componente genético puede llegar a ser hasta del 50%
- Diabetes y obesidad Estudios epidemiológicos y estudios en modelos animales
- Hipertensión y niveles elevados de factores hemostáticos Estudios epidemiológicos muestran asociación con niveles elevados de fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 y con la reactividad plaquetaria.
- Depresión Estudios epidemiológicos
- Género (masculino) Para edades menores de 60 años, los varones desarrollan enf. oclusiva con doble de frecuencia que las mujeres.
- Inflamación sistémica Enfermedades inflamatorias con niveles elevados de proteína C-reactiva (artritis reumatoide) se asocian con mayor predisposición
- Síndrome metabólico Diversas alteraciones metabólicas acompañadas de resistencia a la insulina parecen ser un factor de predisposición.

Factores ambientales

- Dieta rica en grasas Estudios epidemiológicos y de migración de poblaciones muestran una clara asociación con el estilo de vida y la dieta. Un dieta rica en grasas y colesterol es generalmente requerida para la inducción de aterosclerosis en los modelos animales
- Fumar Alta asociación en estudios epidemiológicos. Dejar de fumar disminuye el riesgo.
- Niveles bajos de antioxidantes Estudios clínicos con antioxidantes no son concluyentes. Anti-oxidantes solubles en lípidos (vitamina E) protegen los modelos animales de aterosclerosis.
- Agentes infecciosos Estudios epidemiológicos sugieren la asociación con diferentes agentes infecciosos. El de moda ahora Chlamidia pneumoniae. Estudios preliminares en animales sugieren que también pueden ser predisponentes.

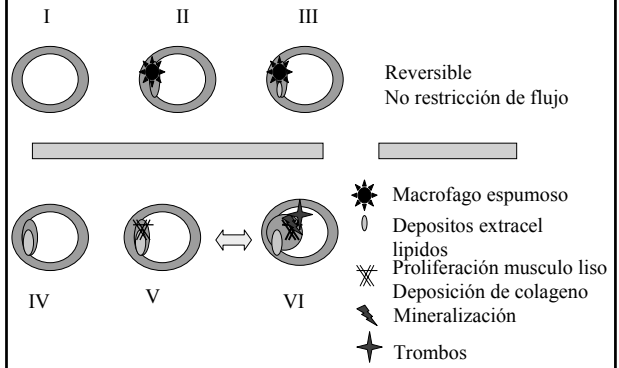
Estructura normal de una arteria de calibre medio/grande

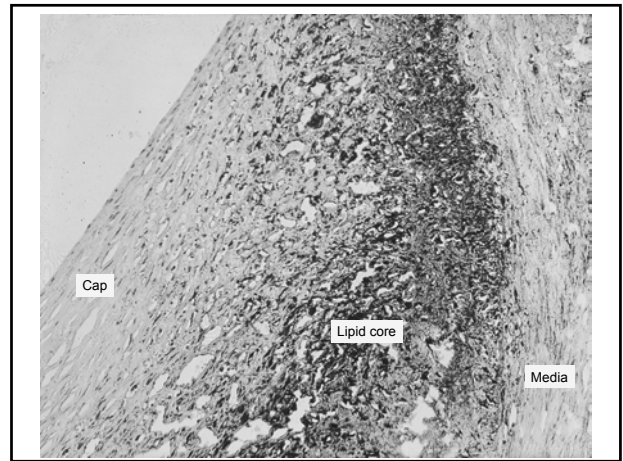


Cuatro Mecanismos patológicos en la Aterosclerosis

- Disfunción de la célula endotelial
- Oxidación de LDL
- Hiperactividad plaquetaria
- Respuesta inflamatoria inmune

Los Ateromas se desarrollan lentamente



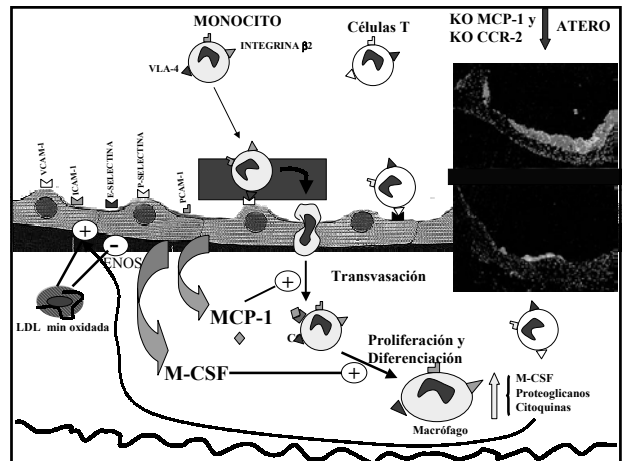
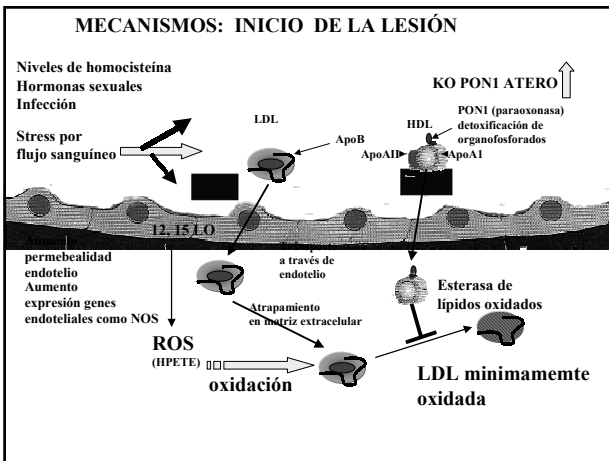
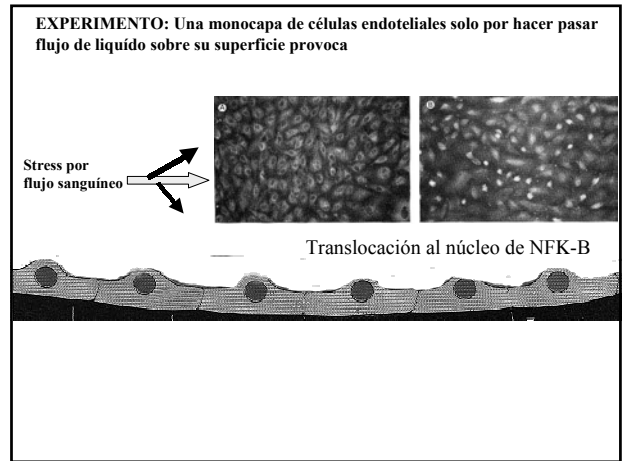


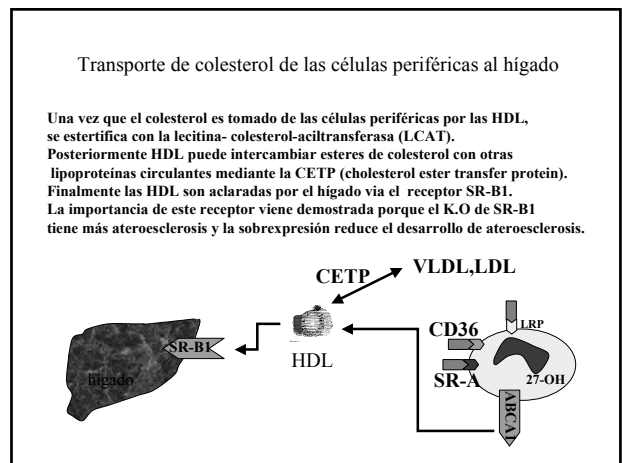
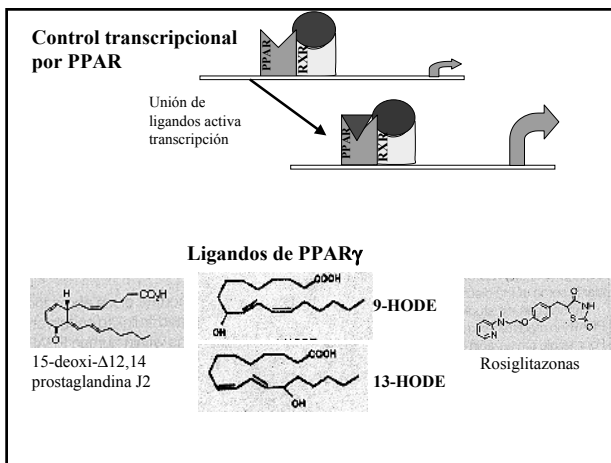
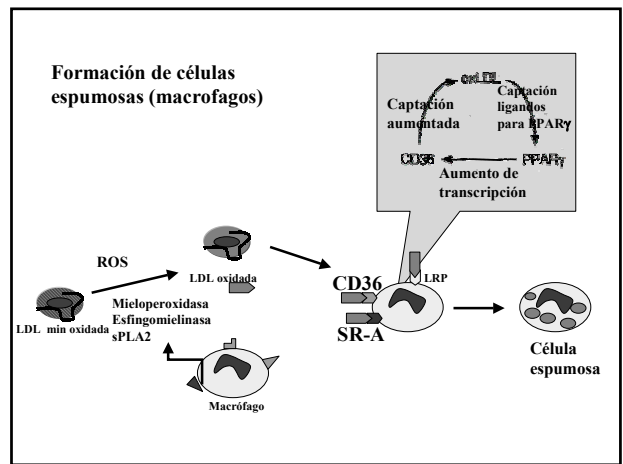
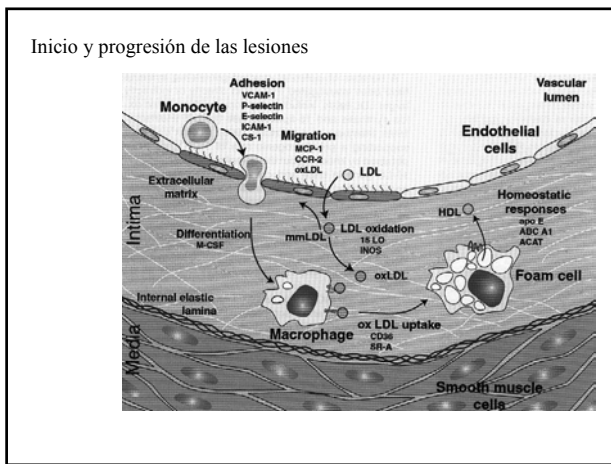
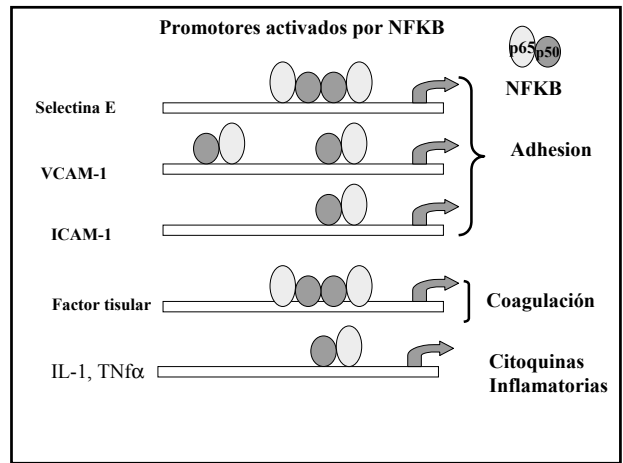
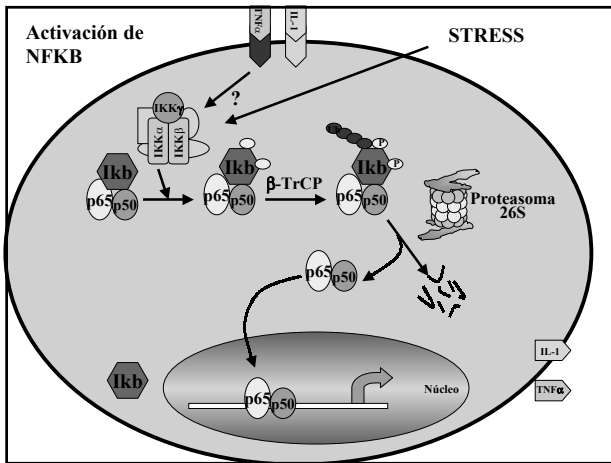
**INICIACION DE LA LESION
PERDIDA INTEGRIDAD DEL ENDOTELIO.**

El endotelio tiene unas uniones intercelulares que mantienen permeabilidad selectiva y constituye una barrera entre la sangre y los tejidos.

- Flujo laminar y uniforme, las células endoteliales son elipsoides y alineadas en la dirección del flujo.
- Flujo turbulento Se produce en las zonas de ramificación o curvatura de los vasos y esto hace que las células endoteliales cambien a formas poligonales, favoreciendo un aumento de permeabilidad a macromoléculas como LDL.

Incluso puede provocar la translocación del factor de transcripción NFKB al núcleo.





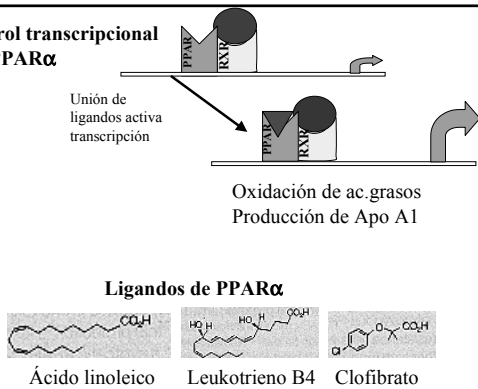
Nuevas Dianas terapéuticas en aterosclerosis

IS-LDL	Inhibidor	Menor oxidación de los lípidos. Problema de detectar el efecto beneficioso de estos inhibidores: Medir isoprostanos en orina o autoanticuerpos contra LDL ox.
MTP (microsomal transfer protein)	Inhibidor	Inhibir formación de LDL en hígado por falta de transferencia de lípidos a ApoB
CCR2	Antagonista	Inhibición de la transvasación de macrófagos
Receptor de Endotelina A	Antagonista	Inhibición de la vasoconstricción por hipoxia
MMPs (matriz metaloproteasas)	Inhibidor	Inhibición de la ruptura de la ME y ruptura de placas
CETP (colesterol ester transfer protein)	Inhibidor	Inhibir el intercambio de colesterol de HDL a VLDL por triglicéridos mantendría niveles elevados de HDL y bajaría los niveles de LDL y VLDL.
Ikappab kinasa	Inhibidor	Difícil de utilizar porque disminuiría la respuesta inflamatoria general

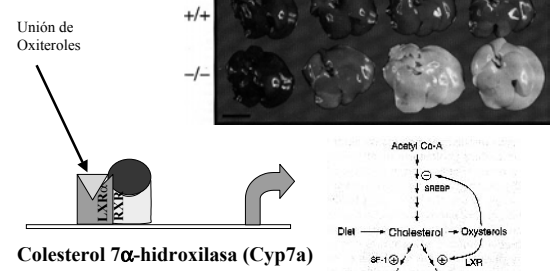
Nuevas Dianas terapéuticas en aterosclerosis (cont.)

PPAR α	Agonista	Regula la oxidación de ácidos grasos y captura de triglicéridos estimula la expresión de ApoA1 y sube niveles de HDL y es el sitio de acción de los fibratos las drogas hipolipemiantes más usadas
PPAR γ	Modulador selectivo	Regula desarrollo de los adipocitos y homeostasis de glucosa. Diamolecular de las tiazolidiononas. TZD inducen CD36 pero inhiben formación de TNF, gelatinasa B (MMP). Activa expresión de ABC A1 y la salida de colesterol del macrófago. Diseño de mejores agonistas conservando beneficios para diabetes tipo 2 y mejorando su potencial anti-aterogénico
RXR	Modulador selectivo	Coactivador con PPARs y LXR
LXR α	Modulador selectivo	factor de transcripción estimula transcripción de 7-hidroxisilasa (necesaria para la formación de ácidos biliares) en hígado con exceso de colesterol y de oxisteroles. Regula ABC A1 en intestino y macrófagos. LXR K.O desarrolla una hepatomegalia grasa por aumento de captación intestinal de colesterol y falta de secreción hepática. Potentes agonistas de LXR y RXR en ratón baja el colesterol absorbido. Aumenta los niveles de triglicéridos circulantes por inducción de SERBP-1C
ER α	Modulador selectivo	Tamoxifeno ejerce un efecto protector por bajar niveles de colesterol. Este efecto es a nivel de transcripción controlando coactivadores o remodelación de cromatina

Control transcripcional por PPAR α



Acción del TF LXR α



FUTURO La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial

Nuevos estudios de población con SNP podrán proporcionar nuevos genes candidatos cuyo polimorfismo pueda estar relacionado con la susceptibilidad progresión o desarrollo de complicaciones.

Estudios de perfiles de expresión génica de macrófagos, células endoteliales y de músculo liso nos permitirá encontrarlos factores de transcripción cuyo cambio está regulando la expresión de los diferentes genes implicados en la iniciación, progresión y estadio final de las lesiones ateroscleróticas.

Estudios sistemáticos de genes modificadores de susceptibilidad en ratón. Sabemos que el background genético afecta el desarrollo de la aterosclerosis en ratón. Este tipo de estudios quizás permita diseñar un modelo experimental para estudiar la fase final de ruptura de placa y trombosis.

TRANSPORTE DE LDL Y MODIFICACION.

La LDL que se extravasa queda atrapada en la matriz extracelular de la intima arterial. Tanto mas LDL se transvasa cuanto mayor sea su concentración en sangre. Además de LDL se transvasan otras lipoproteínas conteniendo ApoB como lipoproteína (a). Esta última que contiene ApoB y lipoproteína (a) es especialmente aterogénica.

OXIDACION DE LDL. El grado de oxidación va desde la formación de la LDL mínimamente oxidada a la forma altamente oxidada que contiene modificaciones no solo de los lípidos sino también de la ApoB. En el proceso de oxidación inicial intervienen:

15-lipoxigenasa que introducen O₂ molecular en los dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados transformándolos en polienoles como HPETE (hidroxiperoxicosatotetraónicos)

NO. NO producido por endotelio a través de la eNOS es vasodilatador y anti-hipertensivo. En cambio la producción de NO a través de la iNOS mucho mas potente y con capacidad antimicrobiana, tiene un efecto aterogénico por modificación por nitración de LDL. En contraste el K.O. de NADPH oxidasa (pgp91- ϕ) no parece proteger, indicando que esta vía antimicrobiana de los macrófagos no parece jugar un papel importante.

La HDL que también se transvasa, además de su función sacar colesterol de las células y llevarlo de nuevo al hígado, tiene un efecto protector gracias a la asociación con esta lipoproteína una esterasa (paraoxonasa, PON-1) que puede degradar ciertos fosfolípidos oxidados.

REACCION INFLAMATORIA INICIAL

La aterosclerosis se caracteriza por una reacción inflamatoria en la que participan macrófagos y linfocitos T, pero no neutrófilos.

La LDL mínimamente oxidada produce una serie de efectos sobre el endotelio:

•**Inhibición de la producción de NO,**

•**Activación de la expresión de moléculas de adhesión:**

Selectinas que se unen los proteoglicanos de superficie de los leucocitos produciendo el primer paso de adhesión. K.O. de E y P selectina reduce en un 40-60% en aterosclerosis en background de ApoE -/-

V-CAM e I-CAM que son las responsables de la fijación de los leucocitos por unión a las integrinas. K.O. sistémico de V-CAM es inviabile.

K.O de ICAM resulta en una reducción de la aterosclerosis (combinado con ApoE-/-).

•**Activación de la producción de MCP-1 y de M-CSF.** El factor quimiotáctico se une a su receptor en macrófagos (CCR-2) favoreciendo la transvasación y el M-CSF que se une a su receptor promueve la diferenciación y proliferación de los macrófagos.

PROGRESION DE LA LESION ATEROESCLEROTICA

Formación de las células espumosas

Captación de la LDL oxidada por los macrófagos.

La LDL oxidada no se une al LDL-R, sino que se une a receptores distintos entre los que están: LPR y los scavenger receptors de los cuales los más importantes son CD-36 y SR-A. La expresión de estos receptores en la superficie celular está bajo el control de PPAR γ y por acción de las citoquinas IFN- γ y TNF α . El control del factor de transcripción se produce por la unión directa de productos de la oxidación de LDL como 9 y 13 HODE creándose un ciclo vicioso de recaptación de LDLox que conlleva la formación de la célula espumosa.

El colesterol introducido en el macrófago por los scavenger receptors consiste en colesterol libre y esterificado y es hidrolizado en los lisosomas. El colesterol libre puede ser reesterificado (por acción de la acil-coA colesterol aciltransferasa ACAT-1) y almacenado en gotas lipídicas en el interior del macrófago. Este proceso lleva a la formación de las células espumosas.

Salida del colesterol del macrófago

El macrófago dispone también de dos vías fundamentales para deshacerse de este acumulo de colesterol.

Transformación en una forma más soluble por acción de una 27-colesterol hidroxilasa o bien el mecanismo mayoritario que es por donación del colesterol a través de la membrana a HDL.

Este papel de HDL de transporte reverso de colesterol es esencial y explica por qué el riesgo de aterosclerosis está inversamente relacionado con los niveles de HDL.

Sin embargo la delección de Apo AI en ratón no es suficiente para promover aterosclerosis se requiere además una dieta rica en colesterol.

Los macrófagos también secretan ApoE contribuyendo a la formación de HDL.

La clave de cómo se produce el flujo hacia fuera de las células del colesterol proviene del estudio de unas familias con Enf. de Tangier que cursan con niveles muy bajos de HDL y acumulación de colesterol en los macrófagos.

Estos pacientes tienen un déficit en un transportador de la familia ABC (ATP binding cassette, de la misma familia que el CFTR).

Estos transportadores son capaces de donar colesterol celular a las HDL.

Probablemente la variabilidad de la función de este transportador de colesterol explica los diferentes niveles de HDL de la población.

LESIONES AVANZADAS (Hasta hora no hay un buen modelo

animal para estudiar este proceso).

Aunque la formación de las placas puede dar lugar a estrechamiento del lumen e isquemia, la causa más frecuente de daño isquémico es la ruptura de la placa de ateroma, coagulación y trombosis.

Estudios tanto en animales como en humanos indican que las placas evolucionan en sucesivos ciclos de hemorragias y de trombosis.

La ruptura tiene lugar en las regiones donde existe mayor fibrosis y acúmulo de lípidos y en estas regiones hay una extensa apoptosis tanto de macrófagos como de células de músculo liso. La fagocitosis de estas células muertas por nuevos macrofagos conlleva la perpetuación de la lesión.

Las Metaloproteasas de ME son abundantes en estas lesiones tardías y su nivel de expresión parece correlacionarse con la estabilidad de las placas de ateroma. La estabilidad de las placas de ateroma depende también de los procesos de calcificación y de neovascularización.

En la calcificación células pericitales secretan una matriz que posteriormente se calcifica.

Este proceso está regulado por oxiteroles y por citoquinas. La trombogenicidad de las lesiones es fundamentalmente debida a la presencia del factor tisular de la coagulación tanto por el endotelio como por músculo liso que se induce por LDLox, o por unión de CD40 de células endoteliales con CD40L de los macrófagos.

Otros factores son el activador del plasminógeno etc