

Aspectos inmunológicos y moleculares de la arteriosclerosis

Víctor J. Rivera · Cali

La arteriosclerosis es una enfermedad inflamatoria, más frecuentemente desencadenada por una alteración en el metabolismo de los lípidos y que se origina más comúnmente en sitios de mayor turbulencia, como en las ramificaciones o bifurcaciones arteriales. Virchow en 1852 mencionó por primera vez a la inflamación como el mecanismo causante de esta patología; sin embargo, posteriores investigaciones no confirmaron su teoría, confiando durante muchos años importancia exclusivamente a la teoría lipídica como causa del proceso. Hoy en día se sabe que factores diferentes de las lipoproteínas, como los virus, las bacterias y los microorganismos como el *Mycoplasma pneumoniae*, pueden originar inflamación en la pared arterial, que finalmente lleva a la remodelación vascular y a la formación de la placa arteriosclerótica. Sin embargo, es la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (OxLDL), el mecanismo que más comúnmente origina el autoantígeno estimulante del proceso inflamatorio, en donde intervienen las células del sistema inmunitario natural (macrófagos) y las células del sistema de inmunidad adaptativa (linfocitos T y B), configurando un fenotipo TH-1, de modalidad inflamatoria sobre la pared arterial. El proceso se inicia con la captación de las LDL, por parte del receptor LOX-1, el cual se encuentra en la superficie de las células endoteliales y de los macrófagos. Este evento ocasiona la liberación de moléculas de adhesión por parte de las células endoteliales (ICAM-1, VCAM-1), las cuales contribuyen al rodamiento (*rolling*), la dispersión, la adhesión y la trans migración de leucocitos a través del endotelio vascular. Las células endoteliales también secretan endotelina 1, la cual va a estimular a los macrófagos presentes en la capa íntima arterial, para que liberen una proteína quimiotáctica (MCP-1) la cual, a su vez, va a ejercer el más poderoso efecto quimiotáctico conocido sobre los monocitos presentes en el endotelio vascular, permitiendo la trans migración de los mismos a través del endotelio y la posterior transformación en macrófagos. Estos van a fagocitar las OxLDL, transformándose en células más grandes, que se han llamado células espumosas, que liberan endotelina-1 y un factor de crecimiento conocido como GM-CSF, moléculas que van a contribuir perpetuando el proceso inflamatorio. Los macrófagos también producen un factor de crecimiento conocido como PDGF, descubierto por el grupo del doctor Russell Ross en 1975. El PDGF tiene un poder quimiotáctico y proliferante sobre las células musculares lisas presentes

en la capa media arterial, que van a migrar hacia la íntima, contribuyendo a formar la mayor parte del capuchón de la placa ateromatosa estable.

Las células musculares lisas están rodeadas de matriz extracelular, constituida fundamentalmente por fibras colágenas tipo I, III, IV, V, VI y laminina. Parece ser que la degradación de las fibras colágenas de la matriz extracelular por parte de las metaloproteinasas de la matriz (MMP-3) producidas por los macrófagos, es un mecanismo necesario para la migración y la proliferación de las células musculares lisas hacia la íntima. Es el equilibrio entre la producción y la degradación de la matriz extracelular lo que dicta la estabilidad de la placa. Las placas estables son ricas en células musculares lisas y matriz extracelular; las placas inestables son delgadas y abundantes en macrófagos y pueden pasar desapercibidas a la angiografía coronaria. Las placas estables son progresivas y protruyen hacia la luz.

Normalmente el flujo laminar circulatorio en las arterias rectas ejerce una presión (o fricción) sobre el endotelio vascular (*shear stress*) la cual es equivalente a 5-15 Din/cm². Al ir protruyendo la placa sobre la luz vascular, la fricción aumenta, estimulando la producción de óxido nítrico por parte del endotelio, el cual ocasiona una vasodilatación vascular progresiva hasta cierto punto (remodelación vascular), tratando de mantener constante la presión del flujo laminar. El incremento del *shear stress* ocasiona también una disminución del PDPG, trayendo como consecuencia una disminución en la proliferación de células musculares lisas y un incremento en la muerte celular por apoptosis de las mismas. La fractura de la placa está gobernada por interacciones entre el estrés local sobre la pared circunferencial y la fuerza tensil del capuchón fibroso de la placa. La fractura del capuchón de la placa expone la matriz extracelular necrótica, rica en factor tisular, el cual estimula la vía externa de la coagulación, llevando comúnmente a una oclusión arterial aguda (fase IV, lesión tipo VI de Fuster). La ruptura del capuchón puede ser silenciosa llevando a reparación con depósito de matriz, proliferación de células musculares y acumulación de lípidos, produciendo obstrucción crónica. Este mecanismo parece ocurrir en 70% de las obstrucciones mayores de 50% de la luz arterial.

F 0t0X1evqt "L0T k gtc <O gf kelpc "fpgtpe. "fpo wpmqi "c "E n fplec 0Ecri0'

Hay polimorfismos genéticos que intervienen positivamente o negativamente en el pronóstico de la enfermedad arterial coronaria; por ejemplo, la variante polimórfica del gen MMP-3 está asociada a reestenosis posterior a angioplastia coronaria percutánea. De tal suerte, debería conocerse el genotipo del paciente antes de hacer la angioplastia. También se ha observado asociación entre el polimorfismo del gen ECA y la reestenosis post-stent; por lo tanto, no sería aconsejable colocar stents en pacientes portadores del genotipo ECA-D/D. Por otra parte, polimorfismos en el gen de la apolipoproteína A-IV están asociados con disminución en la hipercolesterolemia posterior a una dieta rica en colesterol.

En un futuro cercano será necesario tener un pasaporte genético, para predecir las bondades o los riesgos de una terapia específica.

Bibliografía

1. **Breslow JL.** Mouse models of atherosclerosis. *Science* 1996; 272: 685-688.
2. **Crawford MH, Dimarco J, eds.** Cardiology. Mosby International Limited, 2001.
3. **Davies MJ.** Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 2013-2020.
4. **Doillery CM, et al.** Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Resarch* 1995; 77: 863-868.
5. **Fabrican CG, et al.** Virus induced atherosclerosis. *J Exp Med* 1978; 148: 335-340.
6. **Fuster V, et al.** Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 1999; 353 (suppl): SII5-SII9.
7. **Numano, Gimbrone, eds.** Atherosclerosis V International Conference. *Ann New York Acad Sciences* 2000; 902.
8. **Ross R.** Atherosclerosis an inflammatory disease. *New Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
9. **Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis, a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809.
10. **Rubanyi GM, et al.** Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology and pathophysiology. *Pharmac Rev* 1994; 46: 325-415.