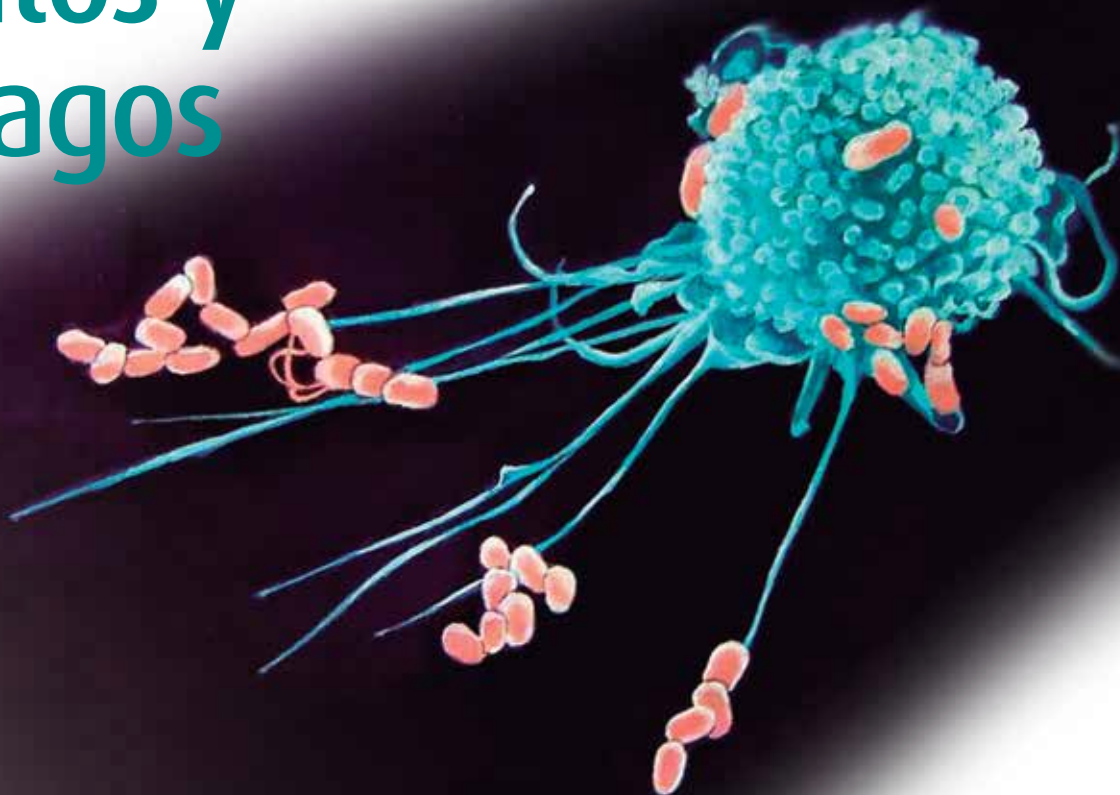


Principales actores del inicio del ateroma

# Monocitos y Macrófagos



Dr. Edgardo Romero Galván

Diplomado en Dislipemia y Síndrome Metabólico (FEPREVA: Prof. Dr. Alfredo Wassermann. Bs.As.)

La aterosclerosis y sus consecuencias clínicas como la enfermedad cardio y cerebro vascular siguen siendo la principal causa de muerte a nivel mundial, con una tendencia ascendente, a pesar de los nuevos conocimientos tanto de la patología como de las conductas terapéuticas.

Las principales estrategias terapéuticas se basan en la corrección de los factores de riesgo (FR), como las dislipemias con inhibidores de la HMGCoA reductasa (Estatinas) y los agonistas de receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR) con Fibras-

tos; a pesar de estas conductas solo se controla un 30% del desarrollo de la aterosclerosis y los pacientes continúan en riesgo de padecer eventos hasta en un 70% (riesgo residual), por lo que serán necesarias nuevas estrategias terapéuticas en base al conocimiento de los mecanismos celulares e interacciones entre monocitos/macrófagos con el endotelio vascular así como el desarrollo de los procesos inflamatorios involucrados, mejor conocidos desde las descripciones de Virchow en 1856. Cada enfermedad tiene un infiltrado inflamatorio característico, así en la aterosclerosis actúan monocitos y linfocitos T con sus respectivas quimiocinas uniéndose a sus receptores.

Uno de los fenómenos más precoces en el desarrollo de la aterosclerosis es el reclutamiento de los Monocitos circulantes hacia la íntima arterial, que asociado a la disfunción endotelial desencadenada por los diferentes FR, lleva a un aumento en la expre-

sión de Moléculas de Adhesión (MA) que producen adherencia y transmigración de los monocitos y linfocitos T.

Estos monocitos se adhieren al endotelio, fenómeno denominado Rodamiento o adhesión rodante, unión débil (Fig. 1 y 2), mecanismo mediado por Selectinas expresadas por células endoteliales activadas por estímulos proinflamatorios (P y E selectina) y por los monocitos a través de la L-selectina; procesos éstos que producen un enlentecimiento circulatorio y una interacción entre integrinas de leucocitos activadas por las quimiocinas (citocinas quimiotácticas) deteniéndolos en la pared vascular por medio de una adhesión firme (segunda etapa).

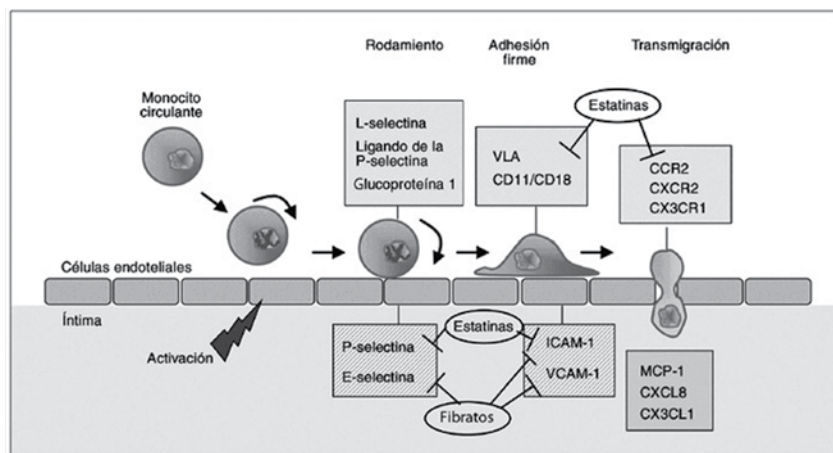


Fig. 1. Rodamiento de Monocitos e interacción de Selectinas actuando en Receptores de adhesión. (Tomado de Jordi Pou).

Las selectinas son glucoproteínas de transmembrana de tipo I que se unen a carbohidratos sialicados en sus ligandos, Ca dependientes.

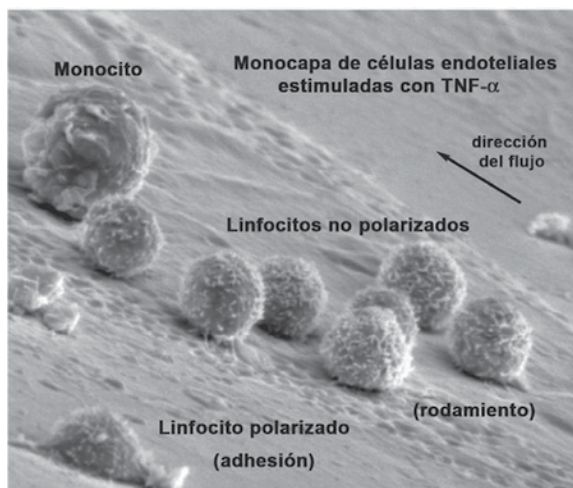


Fig. 2. Mostrando monocapa de células endoteliales y linfocitos no polarizados contactando con endotelio (Rodamiento) y en el ángulo inferior izquierdo vemos un linfocito polarizado adherido firmemente al endotelio (Adhesión firme), modificando su morfología (Tomado de Prof. F. Sánchez-Madrid).

En la adhesión firme se produce una interacción entre integrinas de monocitos VLA (very late activation antigen), CD11/CD18 y las moléculas de adhesión endoteliales VCAM-1 (moléculas de adhesión vascular) e ICAM-1 (moléculas de adhesión intercelular tipo 1), las que están sobreexpresadas en lesiones ateroscleróticas y están elevadas en situaciones de HtA, obesidad, dislipemias y resistencia a la insulina, mecanismos íntimos que explican cómo inciden estos FR en el desarrollo del ateroma.

Estos mecanismos están siendo estudiados como dianas terapéuticas para bloquear los pasos de adhesión, se han desarrollado anticuerpos monoclonales selectivos para selectinas, contra CD18 (ROVELIZUMAB, ERLIZUMAB) y contra ICAM-1 (ENLIMOMAB), buscando modificar la expresión de estas moléculas de adhesión, inhibiendo así la acumulación de monocitos en la íntima arterial, actuando precozmente en el desarrollo del ateroma.

La tercera etapa es la migración de monocitos hacia la íntima, estimulada por quimiocinas (proteína quimiotáctica) sintetizadas por células endoteliales, células musculares lisas y por los macrófagos. La mejor estudiada

es la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1 o CCL2) que interactúa con el R/CCR2 de monocitos (Fig. 3); otras quimiocinas son CXCL8, CX3CL1 que se unen a los R/CXCR2 y CX3CR1 (Fig.1). Estos pasos son también dianas de futuros tratamientos, anticuerpos que bloqueen la interacción de estas quimiocinas con sus receptores evitando así la migración de monocitos a la íntima arterial (1).

Actualmente la MCP1 ha sido agregada a la creciente lista de adipocitocinas. Se ha demostrado que es producida por macrófagos, células endoteliales y células musculares lisas (CML) a través de la activación del factor de transcripción nuclear  $\kappa\beta$ . La MCP1 recluta monocitos, leucocitos y otras células inflamatorias en respuesta a un estímulo inflamatorio

Esta quimiocina (MCP1) circulante se ha encontrado elevada en pacientes obesos y se ha encontrado también que disminuye después de una pérdida de peso. En humanos, la MCP1 circulante se ha asociado con enfermedad cardiovascular y está elevada en los pacientes con diabetes tipo 2 comparados con personas sin diabetes.

Los monocitos reclutados y migrados a la íntima Fig 4, se diferencian en macrófagos por la influencia del factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), citocina formada en la íntima inflamada. En animales de experimentación con deficiencia de M-CSF no se desarrolla aterosclerosis por no diferenciar-se los monocitos a macrófagos.

La aterosclerosis y sus consecuencias clínicas como la enfermedad cardio y cerebro vascular siguen siendo la principal causa de muerte a nivel mundial, con una tendencia ascendente, a pesar de los nuevos conocimientos tanto de la patología como de las conductas terapéuticas

En estos procesos participa, como lo hemos ya mencionado, el factor de transcripción nuclear kappa B (NF-kB) descrito en 1986, siendo uno de los más importantes reguladores de la expresión genética pro inflamatoria, mediando directamente la síntesis de citocinas como TNF alfa, IL-1, IL-6 e IL-8 que estimulan la expresión de MA reclutándose más monocitos perpetuando y amplificando la reacción inflamatoria.

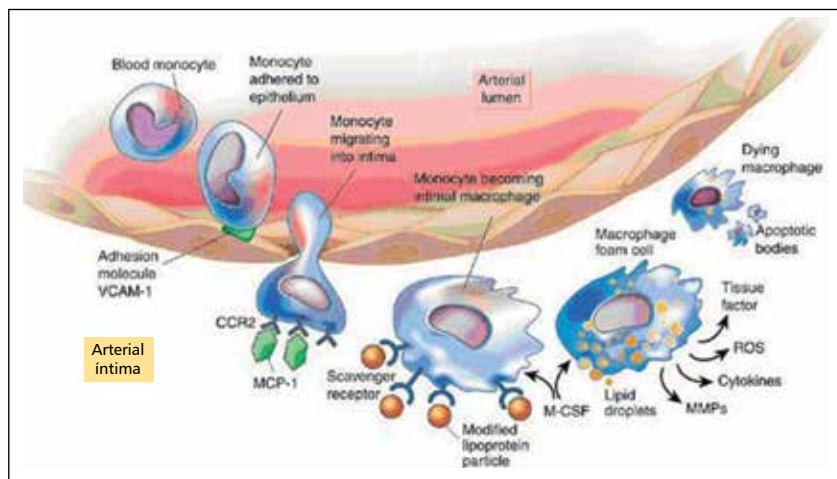


Fig. 3. Se observa la unión de MCP-1 unido al R/CCR2 de un monocito migrando hacia la íntima.

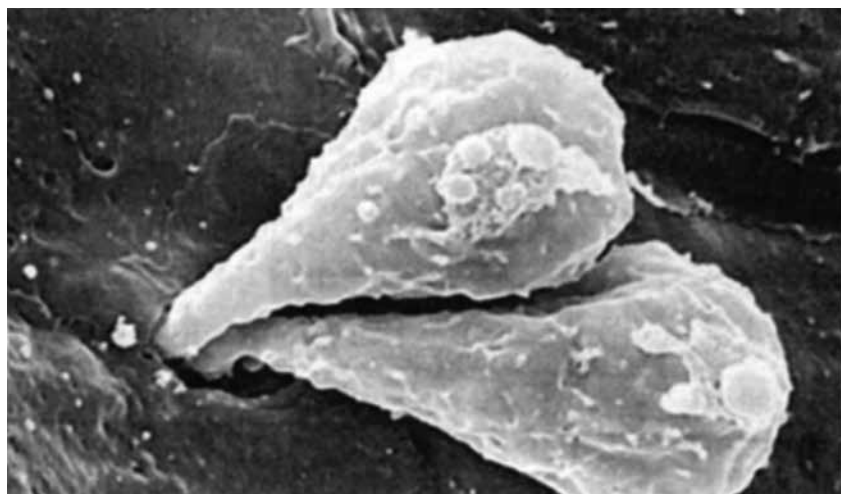


Fig. 4 Monocitos atravesando endotelio vascular.

Citocinas y su papel en desarrollo, progresión y complicaciones de la aterosclerosis, recomiendo la amplia revisión de Tedqui (2), donde describe además del papel en la respuesta inflamatoria de estas citocinas, actúan regulando la captación de LDL modificadas a través de los R/Scavenger de los macrófagos, por lo que si bloqueamos la expresión de las citocinas podría convertirse en futuras dianas terapéuticas. Los R/PPAR y los R hepáticos (LXR) actúan como reguladores negativos de estas respuestas inflamatorias en el macrófago, por lo que también serían dianas terapéuticas para modular la producción de citocinas y disminuir la actividad de macrófagos.

Cuando se diferencian los monocitos a macrófa-

gos por estimulación del M-CSF, se incrementa la expresión de R scavenger (RS) (término acuñado por Goldstein y Brown) que contribuyen a la acumulación de Col en los macrófagos (LDL modificadas: oxidadas y acetiladas) Fig. 3, y expresan diversas clases de RS, (3) sobre todo los RS tipo A (SR-A), CD36 (clase B) y SR-PSOX al que se unen las LDL ox. Fig. 5. Estos R participan en múltiples fenómenos biológicos incluyendo el metabolismo lipídico, la inflamación, en angiogénesis (4) y con funciones proaterogénicas y otras como antiaterogénicas.

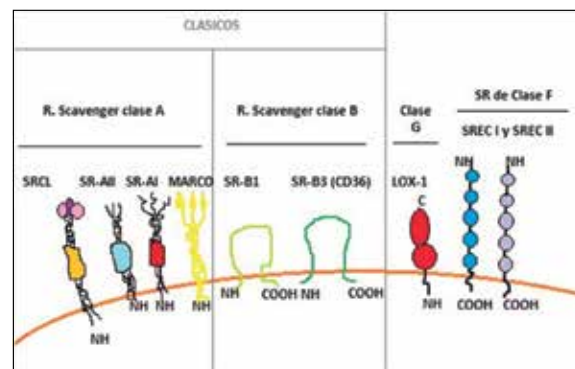


Fig. 5 Diferentes tipos de Receptores Scavenger y sus clases A,B,G y F.

En el futuro como diana antiaterosclerótica se actuaría inhibiendo la formación de células espumosas y por ende la de estría grasa, nacimiento del ateroma.

La acumulación de Col. en macrófagos es por internalizar LDL acetiladas y oxidadas que atraviesan el endotelio disfuncional, permeable, por perderse la capacidad de moléculas de adhesión de transmembrana (caderinas intercelulares). Estas LDL ox además de ser estímulo para que los monocitos se adhieran firmemente al endotelio y migren al espacio subendotelial, son fagocitadas por los macrófagos ya diferenciados, interactuando con los RS originando las células espumosas Fig. 7 y que por degradación de macrófagos contribuyen a la formación del núcleo necrótico, inicio de la estría grasa, nacimiento del ateroma.

Las principales estrategias terapéuticas se basan en la corrección de los factores de riesgo (FR), como las dislipemias con inhibidores de la HMGCoA reductasa (Estatinas) y los agonistas de receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR) con Fibratos

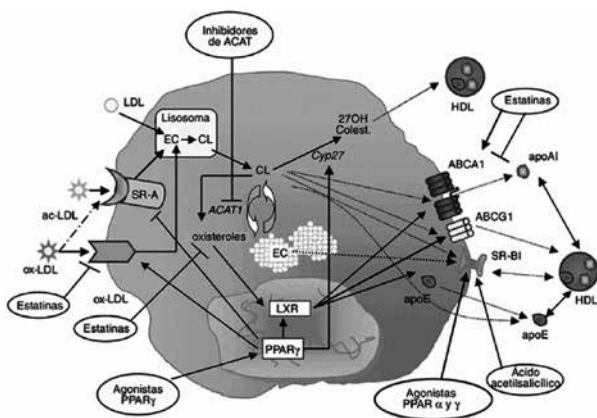


Fig. 6 Macrófago con sus diferentes R. Scavenger, los que son regulados en su expresión por las Estatinas y los agonistas de PPAR gama.

El Col. esterificado (EC) procedente de las LDL se hidroliza a Col. libre (CL) y es reesterificado por la ACAT-1 (acilCoA Col. acil transferasa, isoforma 1), si inhibimos esta enzima podríamos reducir la formación de las células espumosas ya que no se almacenaría EC en los macrófagos y retrasaría el desarrollo de la lesión aterosclerótica; es una atractiva diana terapéutica de futuro y en este sentido ya se han ensayado el AVASIMIBE en un grupo de 600 pacientes (5) y (6) en el estudio A-Plus (7), con enfermedad coronaria, pero no hubo reducción de la placa de ateroma por Eco intravascular (8), a los mismos resultados se han llegado con otro inhibidor de ACAT, el PACTIMI-BE en 408 pacientes.

Se plantea que estos fracasos son debidos a la no eliminación del CL que se acumula a nivel intracelular.

El CL puede salir del macrófago/célula espumosa (Fig. 6) hacia las HDL maduras por el RS-BI o a través del transportador ABCG-1 y ABCA-1 hacia LP APO E y APO A1. Los R/LXR regulan los genes de dichos transportadores (ABCA1 y ABCG1) relacionados con la salida del Col del macrófago.

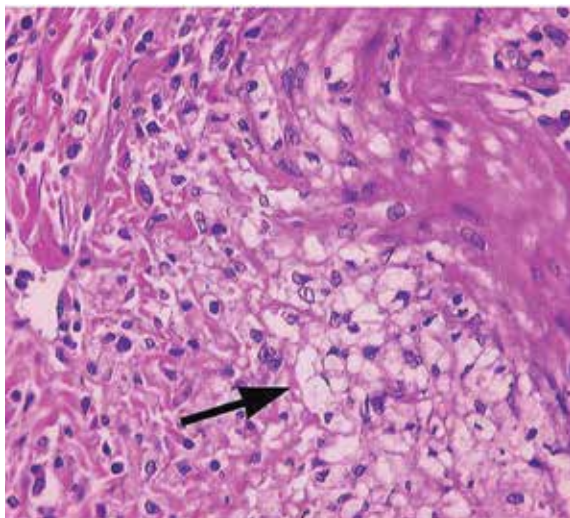


Fig. 7 Células espumosas en pared arterial (flecha).

En pocos años más llegaremos a controlar el desarrollo de la aterosclerosis, actuando en estos diferentes mecanismos, más que controlar los FR y así podremos disminuir el riesgo residual aterogénico actuando precozmente al inicio de las estrías lipídicas. Resumimos estos pasos metabólicos/bioquímicos/celulares en la Fig. 8

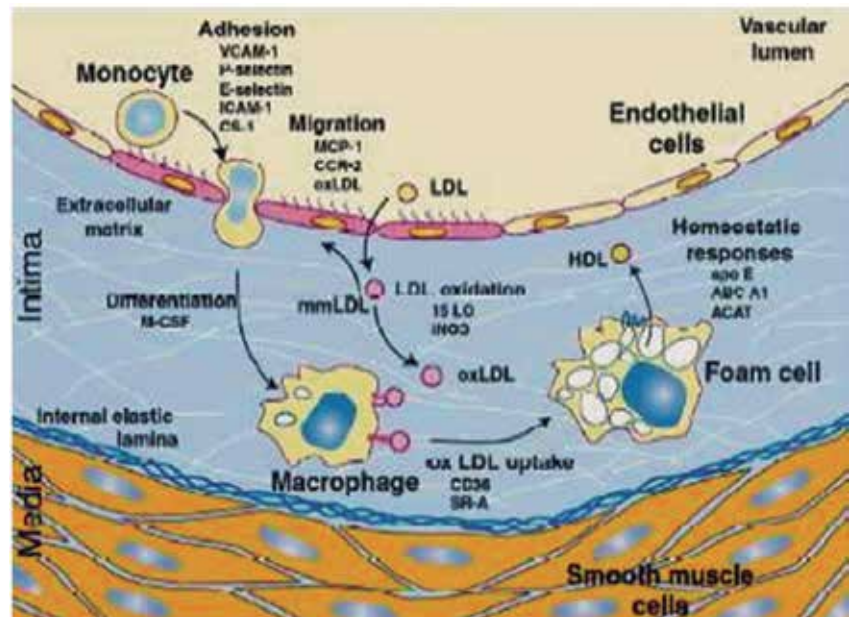


Fig. 8. Formación de la estría grasa. Mecanismos aterogénicos. (Fuente: Van Haelst PL, Zijlstra F, May JF. Mechanisms and correlates of inflammation in atherosclerosis. Introduction and aims of the thesis. 2002, p.16).

Bibliografía y webgrafía:

1. Kaneider NC, Leger AJ, Kuliopulos A. Therapeutic targeting of molecules involved in leukocyte-endothelial cell interactions. FEBS J. 2006; 273:4416-24.
2. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. Physiol Rev. 2006; 86:515-81.
3. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. Annu Rev Biochem. 1983; 52:223-61.
4. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. J Clin Invest. 2001; 108:785-91.
5. Roth BD. ACAT-inhibitors: evolution from cholesterol-absorption inhibitors to antiatherosclerotic agents. Drug Discovery Today 1998; 3:19-25.
6. Kusunoki J, Hansoty DK, Aragane K, Fallon JT, Badimon JJ, Fisher EA. Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibition reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation 2001; 103:2604-9.
7. Am Heart J 2002 Oct; 144 (4): 589-96. Las características de diseño de la Avasimibe y progresión de las lesiones coronarias evaluadas por ecografía intravascular (A-PLUS) ensayo clínico. Tardif JC, Grégoire J, Lesperance J, J Lambert, L'Allier PL, Rodés J, Anderson T, azul JW, Imus J, Heinonen T
8. Cardiovasc Drogas Rev. 2003 Primavera; 21 (1): 33-50. Farmacología de la avasimibe inhibidor de la ACAT Llaverías G, Laguna JC, Alegret M.