



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea



ZTF-FCT  
Zientzia eta Teknologia Fakultatea  
Facultad de Ciencia y Tecnología



E.U. LEIOA

*FACULTAD DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA. LEIOA*

---

# TRABAJO FIN DE GRADO BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

## Control de procesos aterogénicos

*Alumno/a: Oyarzabal Aja, Yurena*

*Fecha: Septiembre 2015*

*Director/a  
Dr. Antonio Gómez Muñoz*

*Curso Académico  
2014/15*

# Índice

<b>1. Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Objetivos</b> .....	<b>2</b>
<b>3. Aterogénesis</b> .....	<b>3</b>
3.1. Lipoproteínas .....	3
3.2. Reclutamiento de monocitos/macrófagos .....	4
3.3. Formación de las células espumosas .....	5
3.4. Progresión de la lesión .....	5
3.5. Ruptura de la placa .....	5
<b>4. Factores de riesgo y prevención</b> .....	<b>7</b>
4.1. Edad, raza y género .....	7
4.2. Consumo de tabaco .....	7
4.3. Hipertensión .....	7
4.4. Diabetes mellitus .....	8
4.5. Colesterol .....	8
<b>5. Tratamiento</b> .....	<b>8</b>
5.1. Fibratos .....	8
5.2. Resinas secuestradoras de ácidos biliares .....	9
5.3. Estatinas.....	9
5.4. Angioplastia.....	10
5.5. Terapia génica .....	10
5.6. Antioxidantes.....	11
<b>6. Resumen</b> .....	<b>11</b>
<b>7. Conclusión</b> .....	<b>12</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>13</b>

# Control de procesos aterogénicos

## 1. Introducción

Las enfermedades no transmisibles, también conocidas como enfermedades crónicas, entre las que encontramos las enfermedades cardiovasculares (ECV), el cáncer, la diabetes y las enfermedades respiratorias, son responsables de la muerte de 38 millones de personas al año a nivel mundial. Entre estas últimas, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo, provocando en el año 2012 un total de 17.5 millones de fallecimientos. Las ECV se deben a trastornos del corazón y los vasos sanguíneos. Dentro de este grupo encontramos las cardiopatías coronarias (ataques cardíacos), las enfermedades cerebrovasculares (apoplejía), el aumento de la tensión arterial (hipertensión), las vasculopatías periféricas, las cardiopatías reumáticas, las cardiopatías congénitas y la insuficiencia cardíaca (WHO.int, 2015).

Una investigación realizada por la farmacéutica AstraZeneca en seis países europeos analizó la carga económica de las ECV. Los países elegidos para la investigación fueron Francia, Alemania, Italia, España, Suecia y el Reino Unido; ya que representan el 74% del PIB de la Unión Europea y el 64% de su población. La carga de enfermedad de las ECV en estos 6 países se traduce en un coste económico total estimado de 102.100 millones de euros en 2014 y se prevé que siga aumentando hasta llegar a 122.600 millones en 2020. En 2014, el coste de estas dolencias en España alcanzó los 5.900 millones de euros; costes que en 2020 se duplicarán alcanzando los 8.800 millones de euros. Concretamente, en la Comunidad Autónoma Vasca el ingreso de un paciente por ECV supone un coste medio de 5356 euros (Instituto de Información Sanitaria, 2011; Trabajo de investigación preparado para AstraZeneca, 2014).

Cabe destacar, que las cifras de muerte por enfermedad cardiovascular aumentan en países en los que los ingresos son bajos o medianos. Esto se debe, sobre todo, a que corren un mayor riesgo de exposición a productos nocivos, como el tabaco o alimentos poco saludables, y al acceso limitado a los servicios de salud que poseen (WHO.int, 2015).

El proceso responsable de la aparición de las diferentes enfermedades cardiovasculares es la aterosclerosis. El término aterosclerosis proviene de las palabras griegas ‘sclerosis’, que significa solidificación o endurecimiento; y ‘athere’, que hace referencia a la acumulación de lípidos. La aterosclerosis es una enfermedad vascular crónica. Este fenómeno ocurre principalmente en la íntima de las arterias de tamaño mediano y superior e implica una oclusión progresiva de las mismas (Singh, R.B. et al., 2002). Esta oclusión tendrá como origen las interacciones entre distintas moléculas, que irán acumulándose en la pared arterial: lipoproteínas modificadas, macrófagos derivados de monocitos, células T del sistema inmunológico y

elementos corrientes de la pared arterial entre los que encontramos la elastina, células endoteliales y células del músculo liso, entre otras. Durante la progresión de la enfermedad, estas interacciones pueden derivar en la formación de una placa de ateroma que obstruirá el lumen arterial. Esta fase avanzada de la enfermedad puede manifestar complicaciones como infartos de miocardio o isquemias cerebrovasculares debidas a la ruptura de la placa de ateroma y a la consiguiente trombosis (Glass, C.K. & Witztum, J.L., 2001).

La aterosclerosis comienza en fases tempranas de la vida. Algunos estudios han demostrado que embarazos en los que la madre padece hipercolesterolemia aumentan la probabilidad de que se formen estrías grasas en arterias del feto. La enfermedad aparecerá primeramente en la aorta (durante la vida fetal) mientras que en la segunda década de vida su localización principal serán las arterias coronarias y las arterias cerebrales en la tercera década (Singh, R.B. et al., 2002).

La aterosclerosis es considerada como una enfermedad inflamatoria. El proceso de inflamación representa el principal sistema de alarma del organismo cuyo propósito será el de eliminar los distintos patógenos o toxinas. En los últimos años, la inflamación crónica ha sido reconocida como un factor contribuyente en el desarrollo de numerosas enfermedades, en las que se incluyen las ECV. Por lo tanto, el desarrollo de la placa de ateroma es considerado un proceso impulsado por la inflamación (Wong, B.W. et al., 2012).

La aterogénesis es un proceso multifactorial y complejo, lo que complica la tarea de definir con exactitud los factores de riesgo. Algunos de los principales factores de riesgo en la aterosclerosis son los siguientes: hiperlipidemia, diabetes mellitus, consumo de tabaco, hipertensión o altos niveles de colesterol (Singh, R.B. et al., 2002).

## **2. Objetivos**

- 2.1. Adquirir un conocimiento detallado de los procesos aterogénicos.
- 2.2. Conocer las estrategias terapéuticas más actuales para el tratamiento de la aterosclerosis.

## **3. Aterogénesis**

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica que ocurre en la íntima de las arterias de tamaño mediano y superior e implica una oclusión progresiva de las mismas. La pared arterial está compuesta por tres capas concéntricas bien definidas que rodean el lumen arterial (Fig. 1a), teniendo cada una de ellas una composición de células y de matriz extracelular característica. La capa contigua al lumen es denominada íntima, la capa central es conocida como media y, por último, la más externa constituye la capa adventicia. Cada una de estas tres capas estará delimitada por capas concéntricas de elastina. Pese a encontrar células del músculo liso, las células endoteliales son el principal componente celular de la íntima. Estas células

regulan una gran variedad de funciones fisiológicas, tales como el mantenimiento del tono vascular, pero también están implicadas en procesos patológicos como la trombosis (Stocker, R. et al., 2004). A continuación, estudiaremos la aterogénesis, es decir, la formación de la placa de aterosclerosis y los diferentes elementos que participan en este proceso.

### **3.1. Lipoproteínas**

El primer paso clave que desencadena la formación de aterosclerosis es la retención de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la capa subendotelial de las arterias. Existen diferentes tipos de lipoproteínas. Los quilomicrones son los encargados de transportar los lípidos de la dieta, principalmente triacilglicéridos (TAG) y colesterol. Las VLDL (Very Low Density Lipoproteins) transportan TAG y colesterol endógenos, sintetizados en el hígado. Las LDL se forman a partir de las VLDL y transportan colesterol a los tejidos periféricos. Por último, las HDL (High Density Lipoproteins) transportan colesterol desde los tejidos periféricos al hígado para su degradación y reciclamiento. Los niveles elevados de LDL son los responsables de la aterogénesis. Las LDL son reconocidas por las células mediante receptores específicos que hay en las mismas. Estos receptores se unen al N-terminal de la apoproteína apo B-100 (apoB). Los niveles de LDL en la circulación estarán determinados por la capacidad de estos receptores en incorporar las partículas de LDL al interior celular, mediante un proceso de endocitosis (Glass, C.K. & Witztum, J.L., 2001).

El factor genético es muy importante en la expresión de los receptores de LDL. La hipercolesterolemia familiar es un trastorno genético causado por la ausencia de receptores de LDL o un funcionamiento defectuoso de los mismos. La aparición de la enfermedad está asociada con las mutaciones en tres genes: los receptores de LDL, apoB y, en menor medida, la proproteína convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9). Esta última, es una proteasa encargada de regular la concentración de LDL en sangre debido a su habilidad para unirse a los receptores de LDL y mediar en su proceso de degradación. Por lo tanto, la aparición de hipercolesterolemia está relacionada con el aumento de la función de PCSK9 (Kosenko, T. et al., 2013).

La expresión de los receptores de LDL está regulada mediante retroalimentación dependiendo de los niveles intracelulares de colesterol, es decir, bajos niveles de colesterol intracelular darán lugar a la activación de los factores de transcripción SREBP, los cuales estimularán la transcripción de los genes del receptor LDL. De este modo, veremos reducidos los niveles de LDL en el torrente sanguíneo (Glass, C.K. & Witztum, J.L., 2001).

La aterogénesis comienza con la activación de las células endoteliales y el consiguiente aumento de su permeabilidad y la posterior acumulación de LDL en la íntima arterial. Las LDL que se encuentren retenidas en la íntima serán susceptibles a diferentes modificaciones por

medio de diferentes mecanismos entre los que encontramos la oxidación, que se dará por medio de especies reactivas de oxígeno (ROS) o diferentes modificaciones enzimáticas, dando lugar a LDL oxidadas (oxLDL). Las modificaciones oxidativas tienen lugar tanto en lípidos componentes de la partícula como en la apoB. Concretamente la fosfatidilcolina (PC) se transforma en liso-PC y el colesterol lo hace en oxisterol, los cuales tienen efectos pro-inflamatorios (Tabas, I., Williams, K.J. & Borén, J., 2007). En este proceso, cabe destacar la acción enzimática de la fosfolipasa A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) que se encargará de hidrolizar la fosfatidilcolina de apoB impidiendo que la lipoproteína sea reconocida por sus receptores. Además, la PLA<sub>2</sub> también hidrolizará fosfolípidos de membrana y lipoproteínas generando metabolitos derivados del ácido araquidónico, es decir, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, que ayudarán en el reclutamiento de células inflamatorias en la lesión aterosclerótica. De este modo, se verán activadas diferentes rutas inflamatorias (Rosenson, R.S. & Hurt-Camejo, E., 2012). Por otra parte, las apoB de las LDL sufren modificaciones oxidativas que cambian sus características de manera importante, impidiendo que sean reconocidas por el receptor de LDL. Sin embargo, las oxLDL son incorporadas al interior celular mediante “receptores escoba (scavenger)” que no están sujetos a regulación estricta provocando la acumulación de colesterol en las células (Gil Hernández and Sánchez de Medina Contreras, 2010).

### **3.2. Reclutamiento de monocitos/macrófagos**

El endotelio cumple un papel muy importante en las primeras fases de la aterogénesis. La retención de LDL en la íntima arterial y su posterior oxidación junto con la presión hemodinámica darán lugar a una respuesta inflamatoria. La naturaleza del flujo sanguíneo será un factor importante que determinará el lugar en el que ocurrirá la lesión, ya que hay regiones de promotores en los genes que responden ante la presión hemodinámica. Por ejemplo, moléculas de adhesión como VCAM-1, P-selectina, ICAM-1 o moléculas de adhesión de plaquetas aumentan su expresión en estas regiones en las que el torrente sanguíneo se ha visto alterado por la presión hemodinámica. Además, las células endoteliales, una vez activadas también se encargarán de secretar quimiocinas pro-inflamatorias tales como interleucina 8 (IL-8) o la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) (Göran K.Hanson, M.D., 2006). Una vez que los monocitos se han unido a la proteínas de adhesión, las quimiocinas promoverán la migración por diapédesis de los monocitos a la íntima arterial. Posteriormente, el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) inducirá la diferenciación de los monocitos a macrófagos. La continua exposición de macrófagos a M-CSF permitirá la supervivencia y multiplicación de estas células en la lesión aterogénica (Fig. 1b) (Ross, R., 1999).

### **3.3. Formación de las células espumosas**

Una vez que los monocitos han sido diferenciados en macrófagos, las oxLDL acumuladas en la íntima arterial serán internalizadas en los macrófagos. Anteriormente hemos comentado que el proceso de internalización se producirá a través de los receptores scavenger (SR), los cuales, a diferencia de los receptores de LDL, si serán capaces de reconocer las lipoproteínas modificadas. Dentro de los SR, destacan el SR-A y el CD36. El desarrollo de macrófagos cargados de lípidos, también conocidos como células espumosas, es un proceso de gran importancia en el desarrollo de la placa de ateroma. Estas células espumosas dispondrán de un suministro continuo de lipoproteínas. Los SR, a diferencia de los receptores de LDL, no están sujetos a regulación a pesar de los altos niveles de LDL. Por lo tanto, los macrófagos captarán lipoproteínas indiscriminadamente hasta provocar la muerte celular. La muerte de los macrófagos por apoptosis y necrosis contribuye a la formación de una blanda y poco estable placa con un núcleo rico en lípidos, conocida como estría grasa (Fig. 1b) (Falk, E., 2006).

### **3.4. Progresión de la lesión**

Una vez formada la estría grasa, la lesión seguirá avanzando y adquiriendo una estructura más compleja. En el centro de la placa, las células espumosas y las gotas de lípidos formarán un núcleo lipídico, el cual estará rodeado de células del musculo liso vasculares (VSMC) y una matriz rica en colágeno. En las placas también existen otros tipos de células tales como células dendríticas (DC), mastocitos, células B inmunológicas y células NK. En la zona donde se da el mayor crecimiento de la placa encontraremos abundantes acumulaciones de células T y macrófagos. A esta estructura se le denomina ateroma (Hansson, G.K. & Libby, P., 2006).

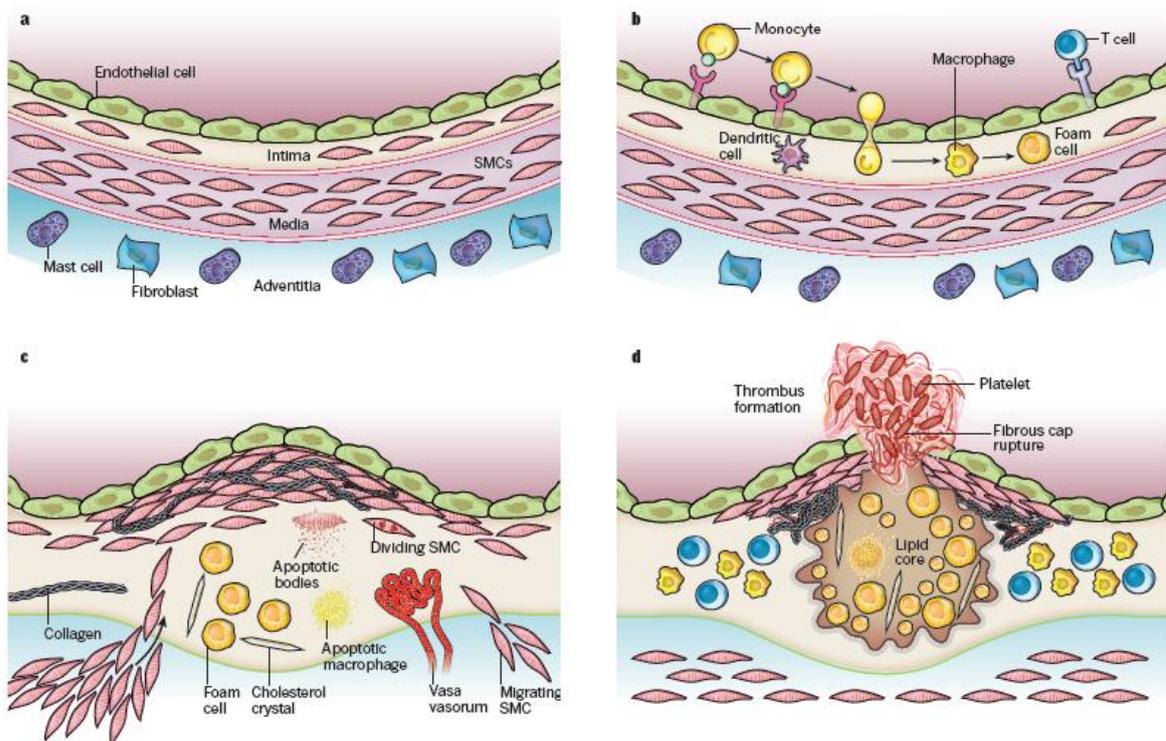
La migración de las VSMC, al igual que la apoptosis de macrófagos es un proceso muy importante en la patogénesis de la lesión. La migración y proliferación de las VSMC desde la media hasta la íntima está regulada por la angiotensina II (Ang-II) y por varios factores de crecimiento: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PGF), endotelina 1 (ET-1), trombina, interleucina 1(IL-1), óxido nítrico (NO), metaloproteinasas (MMP) y TGF- $\beta$ . Las VSMC se mezclarán con el área de inflamación para formar la lesión intermedia o ateroma. Estos últimos sucesos darán lugar a la formación de un tejido fibroso y a una estructuración de la lesión. Como veremos más adelante, una estructura fibrosa de la placa baja el riesgo de ruptura de esta. Sin embargo, la infiltración de macrófagos y células T en la capa fibrosa, provocando procesos de apoptosis, aumentará la probabilidad de ruptura de la misma (Fig. 1c) (Rudijanto, A.,2007).

### **3.5. Ruptura de la placa**

La ruptura de la placa aterosclerótica representa un fallo en la íntima, donde la capa fibrosa que rodea el interior lipídico se romperá debido a la interacción de distintos componentes. Entre las

características estructurales de las placas propensas a sufrir una ruptura destacan las siguientes: un núcleo lipídico de gran tamaño rodeada por una capa fibrosa delgada en la que encontraremos una gran concentración de macrófagos activados, que secretarán enzimas metaloproteinasas (MMPs). Estas últimas, tienden a degradar el colágeno debilitando la placa. Dentro de las metaloproteinasas encontramos colagenasas y elastasas.

Los linfocitos T activados estimularán a los macrófagos para que lleven a cabo la producción de MMPs. Junto con la síntesis de MMPs también pueden producirse factores procoagulantes y otros factores hemostáticos los cuales incrementarán la posibilidad de trombosis. La trombosis es la última fase de la aterosclerosis, en la que la obstrucción del flujo sanguíneo, dada por los componentes de la placa, provocará isquemia en el tejido dando lugar a diferentes ECV (Fig. 1d) (Newby, A.C., 2005).



**Figura 1. Fases en el desarrollo de la lesión aterosclerótica.** **a**, La pared arterial está compuesta por tres capas concéntricas bien definidas que rodean el lumen arterial. La capa contigua al lumen es denominada íntima, la cual se encuentra delimitada por una monocapa de células endoteliales, la capa central es conocida como media y, por último, la más externa constituye la capa adventicia, rica en mastocitos y fibroblastos. **b**, pasos iniciales de la aterogénesis, entre los que encontramos la adhesión de leucocitos a las células endoteliales activadas, la diferenciación de monocitos a macrófagos y su ingesta de lípidos con la posterior formación de las células espumosas. **c**, la progresión de la lesión implica la migración de las SMC desde la media a la íntima, la síntesis de colágeno, elastina y proteoglicanos. En estas fases avanzadas de la lesión los macrófagos mueren por apoptosis. Debido a la acumulación de células muertas se dará la formación de un núcleo necrótico en la región central de la placa. **d**, trombosis, la última complicación de la aterosclerosis, la cual conlleva la ruptura de la capa fibrosa de la placa aterosclerótica. En consecuencia los componentes de la placa obstruirán el flujo sanguíneo provocando isquemia en el tejido cardíaco (Libby, P., Ridker, P.M. & Hansson, G.K., 2011).

## **4. Factores de riesgo y prevención de la aterosclerosis**

La aterogénesis, como hemos visto anteriormente, es un proceso multifactorial y complejo, lo que complica la tarea de definir con exactitud los factores de riesgo. Sin embargo, ciertos hábitos y condiciones pueden aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad. La mayoría de los factores de riesgo definidos para la aterosclerosis; incluyendo los altos niveles de colesterol y LDL, bajos niveles de HDL en sangre, hipertensión, consumo de tabaco, diabetes, obesidad o un estilo de vida sedentario pueden ser controlados y, por lo tanto, el proceso aterogénico puede ser retardado o prevenido. Dentro de los principales factores de riesgo encontramos los siguientes:

### **4.1. Edad, raza y género**

Relacionamos el aumento en la prevalencia de ECV con las edades avanzadas pero el rango de edad en el que el alcance de las lesiones ateroscleróticas aumentan más rápidamente lo encontramos desde los 15 hasta los 34 años de edad. En cuanto al género, las mujeres retardan la progresión de la lesión alrededor de 10 años, por esta razón, las manifestaciones clínicas de ECV en mujeres se ven reducidas en comparación con los hombres. Respecto a la diferencia entre razas, la relación entre los factores de riesgo con el desarrollo de la lesión es similar entre los dos grupos raciales (McMahan, C.A., Gidding, S.S. & McGill, H.C., 2008).

### **4.2. Consumo de tabaco**

Diferentes estudios han demostrado un aumento en el desarrollo de la aterosclerosis del 50% en fumadores y además, las incidencias de enfermedades coronarias se duplican en personas fumadoras. El estudio Framingham demostró un aumento de la mortalidad cardiovascular del 18% en los hombres y del 31% en las mujeres que consumían más de 10 cigarrillos al día. Fumar incrementa la rigidez de las paredes arteriales (dando lugar a una baja elasticidad y distensibilidad), incrementa los valores de fibrinógenos, la agregación de plaquetas aumenta, el nivel de HDL baja y el hematocrito aumenta. El consumo de tabaco hace que se dé un estado inflamatorio con altas concentraciones de dos factores de riesgo habituales en las ECV: la proteína C reactiva y el fibrinógeno. Los factores genéticos, combinados con el tabaquismo, tendrán gran influencia en el desarrollo de la aterosclerosis. Por ejemplo, la aparición de variantes genéticas de la paraoxonasa-1, encargada de codificar enzimas con propiedades antioxidantes, aumenta con el consumo de tabaco aumentando así la probabilidad de aparición de aterosclerosis.

### **4.3. Hipertensión**

La hipertensión y la aterosclerosis están íntimamente relacionadas por las células endoteliales, las cuales se organizan en la superficie interior del sistema vascular. Cuando en el pulso arterial hay una gran presión (hipertensión), es decir, cuando el valor de la tensión sistólica es igual o superior a 140 mm Hg y/o la tensión diastólica es igual o superior a 90 mm Hg, el endotelio se activará e inducirá la expresión genética de respuestas procoagulantes, inflamatorias... que, en definitiva, resultarán dañinas para el endotelio y la pared del vaso sanguíneo.

#### **4.4. Diabetes mellitus**

Los pacientes de diabetes mellitus tipo II frecuentemente son propensos a complicaciones ateroscleróticas, las cuales darán lugar a más de un 80% de las causas de muerte por diabetes. Encontraremos una situación de dislipidemia, caracterizada por altos niveles de LDL, bajos niveles de HDL y altos niveles de TAG.

#### **4.5. Colesterol**

Las placas ateroscleróticas están formadas por depósitos de colesterol LDL y LDL oxidado en las paredes arteriales, los cuales irán creciendo y acabarán rompiéndose, dando lugar a un bloqueo en las arterias por la formación de coágulos de sangre. Personas con altos niveles de colesterol tendrán mayor riesgo de padecer ECV. La hipercolesterolemia afecta a 1 de cada 500 personas. Además, dependiendo de si esta se presenta en su forma heterocigótica u homocigótica los infartos de miocardio aparecerán antes o después. En el caso de los heterocigóticos a los 60 años y 15 años antes en los homocigóticos (Jamkhande, P.G. et al., 2014).

### **5. Tratamiento**

#### **5.1. Fibratos:**

Los receptores activados por proliferadores de peroxisoma (PPARs) son un grupo de receptores nucleares implicados en enfermedades como la aterosclerosis. Los PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$  están implicados en la formación de las células espumosas, modulan la respuesta inflamatoria e influyen en la estabilidad de la placa. Además, PPAR $\alpha$  disminuye la concentración plasmática de proteínas proaterogénicas como el fibrinógeno y la proteína C reactiva.

Los fibratos son unos fármacos hipolipemiantes, agonistas de los receptores PPAR $\alpha$ , usados para tratar ECV. En este grupo de fármacos encontramos el gemfibrozil, el bezafibrato o el fenofibrato, los cuales se unirán con gran afinidad a los receptores PPAR $\alpha$  provocando diferentes efectos en la progresión de la ECV, tales como el aumento de concentración plasmática de las HDL debido a una inducción en la expresión de la apolipoproteína A o la

disminución en la concentración de triglicéridos, dada por la estimulación de la oxidación hepática de ácidos grasos. Los fibratos también serán capaces de modular la inflamación inhibiendo la producción de citoquinas (TNF $\alpha$ , interleucinas) (Desvergne, Â., Wahli, W. & Kersten, S., 2000).

## **5.2. Resinas secuestradoras de ácidos biliares**

Dentro de las resinas secuestradoras de ácidos biliares destacan la Colestiramina y el Colestipol. El uso de estos fármacos está dirigido a disminuir los niveles de LDL. Estos fármacos son resinas de intercambio aniónico, las cuales no se absorben en el tracto gastrointestinal. Estas resinas se unen a los ácidos biliares en el intestino. La interrupción de la circulación enterohepática conduce a una disminución en el volumen de ácidos biliares que deberían retornar al hígado, disminuyendo, por consiguiente, los depósitos hepáticos de estas sustancias. Los ácidos biliares serán excretados, y como consecuencia, la síntesis de colesterol hepático se incrementa. En un esfuerzo por mantener un nivel crítico de colesterol intracelular, se incrementa la expresión de receptores LDL en las células hepáticas, incrementando la captación de las moléculas de LDL de la circulación. En consecuencia, los niveles plasmáticos de LDL disminuyen entre un 12-20% (Scaldferrri, F. et al., 2013).

## **5.3. Estatinas**

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) o también denominados estatinas, son un grupo de fármacos usados para disminuir el colesterol. Son considerados los fármacos de elección para la reducción de los niveles de colesterol y, en consecuencia, para reducir los riesgos de ECV. Además, las estatinas también influyen positivamente en la susceptibilidad oxidativa de las LDL, reduciendo así la aterogenicidad de estas. Dentro de este grupo de fármacos encontramos la atorvastatina, la pravastatina o la rosuvastatina. Dependiendo de los niveles de colesterol de los pacientes la dosis necesaria variará.

La HMG-CoA reductasa cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, que es un metabolito clave en la biosíntesis de colesterol. Su bloqueo se produce debido al gran parecido estructural que existe entre estos fármacos y el HMG-CoA. La unión de los fármacos a la enzima ocurrirá ya que su afinidad será mayor que la del HMG-CoA. El bloqueo de la síntesis hepática del colesterol produce una activación de las proteínas reguladoras SREBP (sterol regulatory elements-binding proteins), que activan la transcripción de proteínas y, por tanto, producen una mayor expresión del gen del receptor de LDL y un aumento en la cantidad de receptores funcionales en el hepatocito, disminuyendo así los niveles plasmáticos de colesterol (Rosenson, R.S., 2004).

#### **5.4. Angioplastia**

Anteriormente hemos visto como la mayor complicación de la aterosclerosis se produce con la ruptura de la placa y la consiguiente formación de un trombo que puede obstruir el flujo de la sangre que pasa por la arteria. Esta complicación provoca diferentes ECV. Mediante la angioplastia se intenta restablecer la circulación de sangre al corazón. Durante la intervención se introduce por un vaso sanguíneo un tubo flexible llamado catéter que lleva en el extremo un globo. El catéter se hace avanzar hasta la arteria afectada. Una vez allí, el globo se infla para comprimir la placa contra la pared de la arteria y se coloca un “stent” o muelle en el lugar de la lesión para mantener la arteria abierta. Así se restablece la circulación de sangre por la arteria (Nhlbi.nih.gov, 2015).

La mayor complicación del proceso de angioplastia es la re-estenosis. La re-estenosis se basa en la reducción del lumen arterial debido a una proliferación neointimal. En estudios con seguimiento angiográfico se ha observado una tasa de re-estenosis entre el 11% y el 16% de los pacientes. La proliferación neointimal ocurre, principalmente, en el lugar de la primera lesión en los primeros 6 meses después de la colocación del muelle. Denominamos neointima a la acumulación de células del músculo liso junto con una matriz de proteoglicanos los cuales estrecharán el lumen previamente ensanchado, siendo necesario colocar un nuevo “stent”.

Para evitar o retrasar el proceso de re-estenosis es necesario el uso de fármacos. El proceso de re-estenosis muestra ciertos paralelismos con el crecimiento tumoral, ya que el tejido neointimal se acumula de forma descontrolada. Por lo tanto, el uso de estrategias anti-tumorales es una opción lógica a la hora de tratar de evitar la re-estenosis. Numerosos agentes farmacológicos con propiedades antiproliferativas han sido testados con el fin de comprobar su potencial a la hora de inhibir este proceso. Sin embargo, compuestos antimitóticos como la colchicina o el metotrexato han fallado en la inhibición proliferativa de las células del músculo liso. Por otro lado, otros agentes como la angiopeptina, esteroides o inhibidores GP IIb/IIIa han logrado resultados prometedores (Martí, V. et al., 2005; Regar, E., Sianos, G. & Serruys, P.W., 2001).

#### **5.5. Terapia génica**

En los últimos años el uso de los micro RNA (miRNA) como dianas terapéuticas de la aterosclerosis ha aumentado considerablemente. Concretamente, la familia del miRNA-33 que juega un papel fundamental en la regulación del metabolismo lipídico. La estrategia principal utilizada con los miRNA es la de regular a nivel transcripcional los SREBPs. Estos RNA no codificantes se unen a secuencias específicas de determinados RNA mensajeros a los que

inestabilizan y/o bloquean de forma que se reduce su traducción a proteína, anulando o reprimiendo así su función. Recientemente se demostró que el miRNA (miR-33a), que se genera a partir de una secuencia intrónica del gen que codifica para SREBP-2, actúa y regula genes clave en el transporte reverso y el tráfico intracelular del colesterol, como son los transportadores ABCA1, ABCG1 y NPC1. También se ha visto que participan en la regulación de genes clave en la oxidación de los ácidos grasos. Diferentes estudios han visto como al sobreexpresar miRNA-33 en células hepáticas ocurre una reducción de la oxidación de ácidos grasos, por lo tanto, vemos como pueden ser dianas interesantes en el tratamiento de la aterosclerosis (Martínez-González, J., 2011).

## **5.6. Antioxidantes**

La oxidación lipídica es el proceso inicial en la formación de la placa de ateroma. Los antioxidantes pueden prevenir la oxidación y, por lo tanto, disminuir el riesgo cardiovascular. Se ha visto que la población que consume un alto contenido de vitaminas antioxidantes en su dieta (frutas y verduras) tiene una menor incidencia de ECV. Sin embargo, los estudios clínicos controlados, donde los antioxidantes se administran en dosis fijas como suplementos vitamínicos, no han podido mostrar efectos beneficiosos en cuanto a prevención. Por ejemplo, un estudio realizado con el succinobucol, un potente antioxidante no vitamínico, no dio resultados a la hora de reducir los eventos coronarios (Libby, P., Ridker, P.M. & Hansson, G.K., 2011).

## **6. Resumen**

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por una acumulación anormal de lípidos en la íntima de las arterias de tamaño mediano y superior, la cual implica una oclusión progresiva de las mismas provocando la aparición de diferentes enfermedades cardiovasculares y en muchos de los casos, la muerte. Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo. Por lo tanto, es importante realizar avances en la correcta comprensión de los mecanismos que subyacen la aterosclerosis.

La aterogénesis comienza con la activación de las células endoteliales y el consiguiente aumento de su permeabilidad y la posterior acumulación de LDL en la íntima arterial. Estas LDL son susceptibles a padecer distintas modificaciones oxidativas, dando lugar a la formación de oxLDL. Los monocitos también migrarán a la íntima arterial donde se diferenciarán a macrófagos, los cuales serán capaces de introducir las oxLDL en su interior celular mediante sus receptores scavenger y formando así, las células espumosas. Estos receptores no están sometidos a regulación estricta, por lo tanto, los macrófagos captarán lipoproteínas

indiscriminadamente hasta provocar la muerte celular formando en el centro de la lesión un núcleo rico en lípidos y poco estable, es decir, la estría grasa. Células del músculo liso vasculares y una matriz rica en colágeno rodearán la lesión junto con otros tipos de células tales como células dendríticas, mastocitos o células B inmunológicas. Por último, la ruptura de la capa fibrosa de la placa aterosclerótica hará que los componentes de la placa obstruyan el flujo sanguíneo provocando isquemia en el tejido cardíaco en un proceso denominado trombosis.

La aterosclerosis es un proceso multifactorial y complejo, lo que complica la tarea de definir con exactitud los factores de riesgo. Entre los principales factores de riesgo destacan la hipertensión y los altos niveles de colesterol. Por esta razón, la mayoría de los tratamientos utilizados hoy en día para el tratamiento y la prevención de la aterosclerosis están dirigidos a la disminución de los niveles de colesterol, entre ellos destacan las estatinas junto con los fibratos y las resinas secuestradoras de ácidos biliares. En los casos en los que la prevención no es suficiente y la trombosis aparece se hace uso de la angioplastia intentando restablecer la circulación de sangre al corazón. En los últimos años las investigaciones en torno a la terapia génica han cogido fuerza a la hora de buscar nuevos tratamientos para la aterosclerosis. Diferentes estudios han visto como distintos miRNA pueden ser dianas terapéuticas interesantes, donde destaca la familia del miRNA-33, que juega un papel fundamental en la regulación del metabolismo lipídico.

## **7. Conclusión**

Las enfermedades cardiovasculares, y más concretamente la aterosclerosis, son la principal causa de muerte en los países industrializados a nivel mundial. El tratamiento de estas enfermedades supone una gran carga económica, la cual con el paso de los años va en aumento. La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial y compleja en la que influyen distintos factores de riesgo tales como el consumo de tabaco, los niveles elevados de colesterol o la hipertensión. Pese a que algunos de los factores de riesgo no son modificables, muchos otros podrían evitarse con hábitos de vida saludables. El sedentarismo, los malos hábitos en la dieta o el consumo de sustancias como el tabaco son cada vez más habituales en la sociedad, por lo que para la prevención de estas enfermedades la concienciación de las personas es indispensable. En el caso de enfermos de riesgo la mejora en los hábitos no es suficiente para reducir el riesgo cardiovascular y por ello se hace uso de tratamientos farmacológicos tales como las estatinas, fibratos o resinas. Debido al aumento progresivo de estas enfermedades es necesario establecer nuevas estrategias terapéuticas, lo cual requiere un conocimiento más exhaustivo de los mecanismos moleculares implicados en las enfermedades cardiovasculares.

## **Bibliografía**

### **Artículos científicos:**

Desvergne, Â., Wahli, W. & Kersten, S., 2000. Roles of PPARs in health and disease. *Nature*, 405(6785), 421-4.

Falk, E., 2006. Pathogenesis of atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(8), C7-12.

Glass, C.K. & Witztum, J.L., 2001. Atherosclerosis : The Road Ahead Review. *Cell*, 104 (4), 503-516.

Hansson, G.K. & Libby, P., 2006. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nature reviews: Immunology*, 6(7), 508-19.

Jamkhande, P.G. et al., 2014. Therapeutic approaches to drug targets in atherosclerosis. *Saudi pharmaceutical journal: SPJ: the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 22(3), 179-90.

Kosenko, T. et al., 2013. Low density lipoprotein binds to proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 (PCSK9) in human plasma and inhibits PCSK9-mediated low density lipoprotein receptor degradation. *The Journal of biological chemistry*, 288(12), 8279-88.

Libby, P., Ridker, P.M. & Hansson, G.K., 2011. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 473(7347), 317-25.

Martí, V. et al., 2005. Neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation without predilatation. *Revista Española de Cardiología* , 58(9), 1045-1053.

Martínez-González, J., 2011. miR-33a/b contribuye a la regulación del metabolismo de ácidos grasos y la señalización de la insulina. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 23(5), 240-241.

McMahan, C.A., Gidding, S.S. & McGill, H.C., 2008. Coronary heart disease risk factors and atherosclerosis in young people. *Journal of clinical lipidology*, 2(3), 118-26.

Newby, A.C., 2005. Dual Role of Matrix Metalloproteinases (Matrixins) in Intimal Thickening and Atherosclerotic Plaque Rupture. *Physiological Reviews*, 85(1), 1-31.

Regar, E., Sianos, G. & Serruys, P.W., 2001. Stent development and local drug delivery. *British Medical Bulletin*, 59, 227-248.

Rosenson, R.S., 2004. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis*, 173(1), 1-12.

Rosenson, R.S. & Hurt-Camejo, E., 2012. Phospholipase A2 enzymes and the risk of atherosclerosis. *European heart journal*, 33(23), 2899-909.

Ross, R., 1999. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*, 340(2), 115-26.

Rudijanto, A., 2007. The Role of Vascular Smooth Muscle Cells on The Pathogenesis of Atherosclerosis. *Acta Medica Indonesiana*, 39(2), 86-93.

Scaldaferri, F. et al., 2013. Use and indications of cholestyramine and bile acid sequestrants. *Internal and emergency medicine*, 8(3), 205–10.

Singh, R.B. et al., 2002. Pathogenesis of atherosclerosis : A multifactorial process. *Experimental & Clinical Cardiology*, 7(1), 40–53.

Stocker, R. et al., 2004. Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis. *Physiological Reviews*, 84(4), 1381-1478

Tabas, I., Williams, K.J. & Borén, J., 2007. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*, 116(16), 1832–44.

Wong, B.W. et al., 2012. The biological role of inflammation in atherosclerosis. *The Canadian journal of cardiology*, 28(6), 631–41.

## **Libros**

Gil Hernández, A. and Sánchez de Medina Contreras, F. (2010). *Tratado de nutrición: Bases Fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición* (270-271). Madrid: Médica Panamericana.

## **Páginas Web**

Nhlbi.nih.gov, (2015). *¿Qué es la angioplastia coronaria?* - *NHLBI, NIH*. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/health-spanish/health-topics/temas/angio>

Who.int, (2015). *OMS | Enfermedades cardiovasculares*. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>

Who.int, (2015). *OMS | Enfermedades no transmisibles*. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/es/>

Who.int, (2015). *OMS | ¿Qué son las enfermedades cardiovasculares?*. Available at: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/about\\_cvd/es/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/)

## **Estudios**

Estudio AstraZeneca: Trabajo de investigación preparado para AstraZeneca (2014). Coste económico de las enfermedades cardiovasculares desde 2014 a 2020 en seis países europeos.

Instituto de Información Sanitaria (2011). Carga de morbilidad y proceso de atención a las enfermedades cardiovasculares en los hospitales del SNS. *Estadísticas Comentadas*, Vol. 2