

Ateroscleroza și regresia plăcii de aterom

Universitatea Oradea

REZUMAT

Ateroscleroza reprezintă astăzi cea mai frecventă cauză de deces în lume și în special în țările dezvoltate. Progresia leziunilor și complicațiile acestora conduc la modificări ischemice sau necroză, în raport cu sediul și severitatea afectării fluxului sanguin. Cele mai frecvente manifestări ale aterosclerozei sunt: cardiopatia ischemică, ischemia și infarctul cerebral, sindroamele de ischemie periferică sau viscerală.

Ateroscleroza nu reprezintă o simplă senescență vasculară, ci este o boală cu evoluție progresivă. Ea este un proces multifactorial complex, în care sunt implicate diferite tipuri de celule din peretele vascular și din curentul sanguin. În evoluția bolii participă într-o interacțiune complexă: citochine, factori de creștere, diverse molecule active biologic. Morfologic leziunile pot fi incipiente, stabile, avansate și complicate. Clinic pot rămâne asimptomatice sau pot deveni manifeste în evoluția lor. În ultimii ani, s-a demonstrat printr-o serie de studii experimentale la animale și la om, că există regresia plăcii de aterom care este posibilă prin modificarea factorilor de risc aterogeni importanți (hipercolesterolemia, hipertensiunea arterială, obezitatea, fumatul). Leziunile aterosclerotice se pot opri în evoluția lor, pot regresa, sau să nu apară altele noi, iar clinic se reduce morbiditatea și mortalitatea prin bolile datorate aterosclerozei.

I. Structura leziunilor aterosclerotice

Tipurile lezionale ale aterosclerozei (A.T.S.) sunt descrise în raport cu stadiul evolutiv. Clasic se descriu 3 tipuri: *striurile lipidice*, *placa fibroasă* și *placa complicată*. Recent (1995) ”The Committee on Vascular Lesion of the Council on Arteriosclerosis, AHA” a recomandat o nouă clasificare histologică a leziunilor de ateroscleroză (1, 2, 3, 4).

Secvența evoluției leziunilor de ateroscleroză (H. C. Stary 1993):

Îngroșarea adaptativă a intimei	Bogată în proteoglicani sau musculo-elastică
Tipul I (leziunea inițială)	Acumulare de lipoproteine în intima și celule spumoase
Tipul II (striul lipidic)	Acumulare de lipoproteine în intima
Tipul III (preateromul)	Tipul II plus depozite extracelulare de lipide
Tipul IV (ateromul)	Tipul II plus nucleu extracelular de lipide
Tipul V (fibroateromul)	Tipul IV plus straturi fibroase și multipli nuclei lipidici
Tipul VI (placa complicată)	VI-A: fisură, eroziune VI-B: hematom VI-C: tromb
Tipul VII (placa calcificată)	Depunere masivă de calciu și deformare structurală
Tipul VIII (placa fibroasă)	Leziune avansată predominant din collagen

II Aterogeneza

În 1973 s-a născut ipoteza ”răspunsului la leziune” a aterogenezei. Lezarea endoteliului se poate manifesta printr-o serie de disfuncții endoteliale, care duc la formarea leziunii aterosclerotice. La aceasta contribuie unul sau mai mulți factori de risc sau factori locali hemoreologici. Discontinuitatea barierei endoteliale facilitează intrarea monocitelor circulante și a lipidelor plasmatice în peretele arterial, cât și depunerea trombocitelor în locurile denudate. Celulele endoteliale lezate, monocitele și trombocitele agregate eliberează factori mitogeni și substanțe vasoconstrictoare. Aceste substanțe active eliberate favorizează migrarea și proliferarea celulelor musculare netede, cresc acumularea mediată de receptori a lipidelor și cresc sinteza de țesut conjunctiv, rezultând *ateromul*.

Placa de aterom se poate dezvolta în diferite moduri: crescând lent și progresiv sau prezentând complicații acute. Fazele de creștere rapidă sunt responsabile de manifestările clinice grave ale A.T.S. Acestea sunt date, în general, de fisurarea sau ruptura plăcii. Acest accident apare în placa ateromatoasă tânără, bogată în lipide și macrofage și săracă în țesut fibros. Riscul major al rupturii plăcii este formarea de trombi cu consecințe severe (5, 6, 7).

Schwartz și colab. (8) enumera 11 procese în inițierea și progresiunea A.T.S. (4,9,10,11):

1. Creșterea nivelului lipoproteinelor plasmatice și a collagenului; 2. Influxul accentuat al lipoproteinelor în intima și acumularea lor; 3. Afluxul intimal de monocite-macrofage; 4. Generarea intimală de R. O. S. (radicali oxidanți) de către macrofage, celule musculare netede și celule endoteliale; 5. Modificări oxidative ale lipoproteinelor, inclusiv a L.D.L. (ox.-L.D.L.); 6. Preluarea ox-L.D.L. de către macrofage cu formarea celulelor spumoase; 7. Necroza celulelor spumoase cauzată de ox-L D.L; 8. Migrarea celulelor musculare netede și proliferarea lor în intima; 9. Sinteza de collagen, elastină și proteoglicani; 10. Tromboza parietală; 11. Dezvoltarea unui răspuns inflamator autoimun.

A. Lezarea endoteliului

Endoteliul este format dintr-un singur strat de celule cu mitoze reduse, care pe lângă o bogată activitate metabolică, formează o suprafață protectivă non-trombogenică pentru sângele circulant (9,10,11,12). Funcțiile celulelor endoteliale sunt: a) formează o barieră pentru proteinele și celulele sanguine; b) au capacitatea de a elibera produse non-trombogenice, precum: activatori ai plasminogenului, prostaciclina, trombomodulina și proteina S; c) pot secreta factori trombogeni: factorul von Willebrand, sunt rezervorul pentru factorul V și PAI 1 și 2, pot elibera factorul tisular (F.T.), factori chemotactici pentru monocite și pot prezenta la suprafață proteine pentru aderarea monocitelor; d) joacă un rol cheie în metabolismul mediatorilor vasoactivi precum P.G.I.-2, E.D.R.F. și E.T.-1, care influențează contractilitatea celulelor musculare netede și inhibă activarea trombocitelor; e) produc factori de creștere: citochine implicate într-o serie de procese imunologice și inflamatorii (T.G.T, F.G.F, T.N.F.-a, P.D.G.F.); f) au rol important în modularea formării țesutului conjunctiv.

Lezarea endoteliului este asociată cu formarea unui tromb plachetar, datorită expunerii constituenților subendoteliali la sângele circulant. Formarea trombului este influențată de natura substratului expus, de condițiile locale reologice și de sângele circulant (12). Fiziopatologic sunt 3 tipuri de leziuni:

Tipul I constă din alterarea funcțiilor celulelor endoteliale, fără modificări morfologice semnificative. Este asociat cu depunerea doar a câtorva trombocite. Modificările endoteliale cresc permeabilitatea pentru lipidele plasmatice și monocite, care sunt considerate primum movens în aterogeneză.

Tipul II constă în denudare endotelială și leziune intimală, dar cu păstrarea intactă a laminei interne elastice și a mediei, și cu depunere de trombocite cu sau fără formarea de trombi. Celulele endoteliale lezate, monocitele/macrofagele și trombocitele prin eliberarea de factori mitogeni (ca P.D.G.F.), pot favoriza un răspuns fibromuscular.

Tipul III constă în denudare endotelială cu lezarea intimei și mediei. Este o leziune importantă a intimei și mediei cu expunerea componentelor stratului median, în special a collagenului și factorului tisular, urmată de agregare de trombocite și apariția de trombi murali. Urmările vasculare pot fi observate după fisurarea plăcilor, rezultând tromboze obstructive care sunt responsabile de apariția anginei instabile și a infarctului miocardic acut. Pe de altă parte, când trombul format este mic sau mural, organizarea lui miofibrotică ulterioară poate să contribuie semnificativ la creșterea și progresia plăcii aterosclerotice.

B. Rolul lipidelor plasmatice

A.T.S. este caracterizată prin acumularea de colesterol în peretele vascular. Lipoproteinele plasmatice sunt complexe lipido-proteice cu funcția de transportori ai lipidelor în sânge. După densitatea lor pot fi separate în 4 categorii: chilomicroni, V.L.D.L. (very low density lipoproteins), L.D.L. (low density lipoproteins) și H.D.L. (high density lipoproteins). Cele mai importante sunt L.D.L. și H.D.L. (13, 14).

L.D.L. este responsabil de transportul lipidelor de la ficat la țesuturi, și în consecință este considerat lipoproteina aterogenă. Clinic și experimental s-a demonstrat clar că nivele crescute ale L.D.L.-ului sunt asociate cu aterogeneza accelerată (15, 16).

H.D.L. este responsabil pentru transportul colesterolului din țesuturile extrahepatice la ficat pentru metabolizarea lor, sugerând un efect antiaterogen.

Trialuri clinice recente au stabilit clar existența unei relații inverse între nivelul H.D.L. - colesterolului și incidența cardiopatiei ischemice. (16,17,18,19).

C. Celulele musculare netede

Proliferarea, migrarea și hipertrofia celulelor musculare netede (C.M.N) sunt procese cheie în aterogeneză. În artera matură rolul lor principal este de a regla tensiunea arterială, dar pot participa și în reparații vasculare, care au rol în aterogeneză.

Creșterea C.M.N. constă din proliferare și hipertrofie. Factori, precum factorul plachetar 4 (P.F.4) și limfocchinele joacă un rol în proliferarea celulară.

În culturi celulare, celulele endoteliale promovează creșterea C.M.N. și a fibroblaștilor. Activitatea mitogenică este dată de secreția a cel puțin 2 factori mitogeni. Unul este asemănător P.D.G.F.-ului, se leagă de același receptor și este recunoscut de aceiași anticorpi ca și acesta. Alți factori proliferativi pentru C.M.N. sunt: interleukina-1, alfa și beta fibroblast growth factor, serotonina, catecolaminele. (20).

Secreția și sinteza matricei extracelulare sunt reglate de C.M.N., stimulate de factori de creștere, iar C.M.N. din placa de aterom provin din medie prin migrare și proliferare.

Elementele care constituie țesutul fibros sunt: colagenul, elastina și proteoglicanii. Formarea colagenului contribuie la creșterea plăcii de aterom. Tipul I de colagen este componenta primară a plăcii și este sintetizat de C.M.N. Dintre glicosaminoglicani se pare că condroitin sulfatul B este cel mai bine reprezentat în placa de aterom. Sunt secretați tot de C.M.N. și au rolul de a lega lipidele în peretele vascular. Concentrația de elastină este mai scăzută în placa de aterom comparativ cu o arteră normală, dar se pare că aici are o structură alterată și este secretată tot de C.M.N. (20, 21). Fibrele de elastină pot facilita înglobarea lipidelor și contribuie la calcificarea plăcii de aterom.

Placa de aterom conține concentrații crescute de glicoproteine secretate de C.M.N. Ele au rol în interacțiunile dintre fibrele de collagen și elastină.

D. Monocite - macrofage

Mecanismele implicate în atragerea și acumularea monocitelor în peretele vascular nu sunt pe deplin cunoscute, dar se pare că unele glicoproteine (G.P.-90, G.P.-155 și G.P.-160) de pe suprafața lor au un anumit rol (22, 23). Alți factori cu un posibil rol în acest sens sunt: o moleculă adezivă de pe celulele endoteliale indusă de interleukina-1 (24), factori chemotactici secretați de C.M.N. și de celulele endoteliale.

Macrofagele nu au doar rol fagocitar, dar au și un rol cheie în procesele fibroproliferative, eliberând numeroși factori de creștere, prin care influențează, la rândul lor funcția altor celule: a celulelor endoteliale, a C.M.N. și a limfocitelor T. Macrofagele fagocitează L.D.L.-oxidat, după detectarea lui de către receptori specifici (oxidized-L.D.L. receptors). Acești receptori nu au contrareglare, și ca urmare, macrofagele fagocitează L.D.L.-oxidat până la alterarea și distrucția celulei. Monocitele și macrofagele pot elibera enzime și radicali liberi, care perpetuează oxidarea L.D.L.-ului, leziunile endoteliale și citoliza. Eliberând enzime litice, precum collagenaza și elastaza, macrofagele pot contribui la fisurarea sau ruptura plăcii de aterom (20, 21).

E. Trombocitele

Trombocitele au rol central în inițierea și menținerea hemostazei dar și în aterogeneză. Agregate trombocitare se găsesc la nivelul peretelui vascular. Trombii murali neocluzivi se pot organiza și conduce la progresiunea leziunii. Agregarea trombocitară duce la eliberarea de mulți factori, care promovează migrarea celulară și proliferarea P.D.G.F, F.G.F., E.G.F. (epidermal growth factor) și T.N.F. alfa (tumor necrosis factor). Ei au efecte mitogene pentru celulele musculare netede și fibroblaste.

P.D.G.F., stocat în granulele alfa ale trombocitelor, este mitogenul cel mai cunoscut. El se leagă cu o afinitate foarte mare de C.M.N. și de fibroblaști, stimulează sinteza de A.D.N. și

multiplicarea celulară. Efectul său final este stimularea migrării și proliferării C.M.N. în regiunea subintimală.

F. Rolul infecțiilor

Studii epidemiologice și clinice au raportat unele asocieri dintre A.T.S. și unele microorganisme: *Helicobacter pylori*, Cytomegalovirus, *Chlamydia pneumoniae*. Inflamația pare a fi direct legată de vulnerabilitatea sau instabilitatea plăcii de aterom, care predispune la ruptura ei și la evenimentele acute coronariene. Această ipoteză presupune metode noi de tratament și de prevenire (6, 25).

Bernie și colab. au demonstrat existența unor titruri mari de anticorpi împotriva unei proteine numită "heat shock protein", la o mare parte din cei cu leziuni aterosclerotice extinse. S-a demonstrat că *H. pylori* produce o proteină similară care ar declanșa un răspuns autoimun, în care triggerul este *H. pylori*. La fel s-a demonstrat pentru unele Herpes virusuri, Cytomegalovirus și *Chlamydia pneumoniae* (22, 26, 27).

SUMMARY

Atherosclerosis represents today the most frequent cause of dying in the world and in especially in the developed countries. The progressing of the lesions and their complications leads to ischemic modifications and necrosis, in accordance with the site and the severity of the affecting of the blood flow. The most frequent manifestations of the atherosclerosis are: ischemic cardiopathy, the stroke, syndroms of peripheral or visceral ischemia.

Atherosclerosis doesn't represent a simple vascular aging, but it's a disease with a progressive evolution. It's a complex multifactorial process, in which different types of cells from the vascular wall and from blood flow are involved. In the evolution of the disease cytokines, growth factors, different active biological molecules participate in a complex interaction. Morphologically, the lesions can be incipient, stable, advanced or complicate. Clinically, they can remain asymptomatic or they can become manifest in their evolution.

In the last years, has been proved, by series of experimental studies on people and animals, that there are regresses of the atheroma plaque. This is possible by modifying the major atherogenic risk factors (hypercholesterolemia, arterial hypertension, obesity, smoking). The atherosclerosis lesions can be stopped in their evolution, or they can even regress, or new ones don't reappear, while clinically the morbidity and the mortality due to the diseases caused by atherosclerosis get reduced.

BIBLIOGRAFIE

1. Gherasim L.: Bolile cardiovasculare și metabolice, Medicina Interna, vol. II, 1996, cap. XIII;
2. Libby P.: Atheroma: more than mush, Lancet, 1996, nov. 348 (suppl. I): 1-31;
3. Reaven M-G, Laws A.: Insulin resistance. The metabolic syndrome. Humana Press, 1999, pag. 333-347.
4. Stary H.C.: Composition and classification of human atherosclerotic lesions., Virchows Arch. (Pathol. Anat), 1992, 421, 177-190;
5. Scwarz C.J., Valente A.J., Sprengue E.A.: Pathogenesis of atherosclerotic lesion, Diabetes Care, 1992, 15, 1156-1167.
6. Danesh J., Collins R., Peto R.: Chronic infections and coronary heart disease: is there a link?, Lancet, 1997, 350: 430-6.;
7. Kaski J.C., Cox I.D.: Chronic infection and atherogenesis, Eur. Heart J., 1998 vol 19, 364;
8. Arad Y., Spadaro L.A., Goodman K.: Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries: 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects. Circulation 1996, june, 93: 1951-53.;
9. Ambrosi P., Rolland P., Garcon D.: L`homocysteine,facteur de risque de l`atherosclerose, Coeur et Vaisseaux, 1996, dec., 89, 12: 1667.;
10. Badimon J.J., Fuster V., Chesebro J.: Coronary atherosclerosis. Amultifactorial disease. Circulation, 1993; 87: 3-16;
11. Badimon L., Badimon J.J., Webster M.W.: Endothelium and Atherosclerosis. Hypertension, 1992, 10: 543-550;
12. Shepherd J.: Continuing complexities în atherosclerosis. Int. J. Card., vol. 74, june 2000, S3 - S10.
13. Chapman M. J., Guerin M., Bruckert E.: Atherogenie,dense low density lipoproteins. Eur. heart J. 1998, febr. vol. 19, suppl. A 24.;
14. Bacanu Gh., Serban V.: Macroangiopatia diabetica . Progrese în diabetologie. 1991, 124-137.;

15. Schonfeld G.: Recent concepts of lipoprotein pathophysiology, *Atherosclerosis* 1994, oct., supl. S3.;
16. Taegtmeyer H.: Insulin Resistance and Atherosclerosis: Common Roots for two common disease?, *Circulation*, 1996, 93, 1777-79.;
17. Howard G., O'Leary H.: Insulin Sensitivity and Atherosclerosis, *Circulation* 1996, 93, 1809-17.;
18. Reaven P., Grasse B., Barnett J.: Effect of antioxidants alone and in combination with monounsaturated fatty acid-enriched diets on lipoprotein oxidation. *Arterioscl. Tromb. Vasc. Biol.*, 1996, dec, 16: 1465-72.;
19. Hachman A., Abe Y., Insull W.: Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia. *Circulation*, 1996, apr., 93: 1334-38.;
20. Wight L.N.: Cell biology of arterial proteoglycans. *Arteriosclerosis*, 1989, 6, 1-20;
21. Barnes M.J.: Collagen in atherosclerosis. *Collagen Res. Rel*, 1985, 6, 585-593;
22. Mitchinson M.J.: Macrophages and atherogenesis. *Lancet*, 1987, 2, 146-149;
23. Thyberg J., Heldin V. Sjolund M.: Regulation of differentiated properties and proliferation of arterial smooth muscle cells. *Arteriosclerosis*, 1990, 10, 966-990;
24. Bini A., Fenoglio J.J.: Identification and distribution of fibrinogen, fibrin and fibrin degradation products in atherosclerosis. *Arteriosclerosis*, 1989, 9, 109-121;
25. Epstein S.E., Speir E., Zhan Y.F.: The role of infection in restenosis and atherosclerosis: focus on cytomegalovirus. *Lancet*, 1996, nov., 348. s. 13;
26. Birnie D.H., Holme E.R. etc.: Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis: possible mechanism of action of *Helicobacter pylori* and other cardiovascular risk, *Eur. Heart J.*, 1998, 1
27. Niets F. J., Adam E., Sorlie P.: Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. *Circulation*, 1996, sept., 94: 922-27.;