

## Participación de la lipoproteína de baja densidad oxidada en el desarrollo de la placa aterosclerótica

M. Vega de Céniga

### PARTICIPACIÓN DE LA LIPOPROTEÍNA DE BAJA DENSIDAD OXIDADA EN EL DESARROLLO DE LA PLACA ATEROESCLERÓTICA

**Resumen.** *Objetivo.* Exponer cuáles son los mecanismos por los cuales los lípidos plasmáticos, y concretamente la lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada, contribuyen al desarrollo de la placa ateromatosa. *Desarrollo.* La disfunción endotelial y la formación de la estría grasa constituyen la etapa inicial en el desarrollo de la arterioesclerosis. La hipercolesterolemia favorece la oxidación de LDL en contacto con radicales libres de oxígeno liberados por células endoteliales, macrófagos y células musculares lisas, y su captación y acumulación incontrolada por macrófagos subendoteliales, que se transforman en células espumosas. El acúmulo de estas células, con un leve engrosamiento intimal, constituye la estría grasa. La LDL oxidada estimula la quimiotaxis de células inflamatorias, su adhesión a células endoteliales y su migración al interior de la pared vascular; además, promueve la proliferación de células musculares lisas y su infiltración en el espacio subintimal; induce la apoptosis en el núcleo de la placa, favorece un estado protrombótico y reduce la función fibrinolítica. Así, participa en la progresión de las lesiones hacia placas ateromatosas bien estructuradas. La aplicación terapéutica de suplementos dietéticos de antioxidantes y –más importante en la actualidad– la administración de estatinas pueden retrasar la progresión de lesiones arterioescleróticas. *Conclusiones.* La hipercolesterolemia, a través de la LDL oxidada, ejerce un papel fundamental en el proceso de la aterogénesis. El conocimiento de su mecanismo de actuación es importante para el cirujano vascular, ya que supone una eficaz diana terapéutica. [ANGIOLOGÍA 2006; 58: 51-6]

**Palabras clave.** Antioxidantes. Arterioesclerosis. Estatinas. Estría grasa. Inflamación. LDL oxidada.

### Introducción

La inflamación se está revelando como un proceso fundamental en el desarrollo de la placa aterosclerótica. Implica un complejo entramado de interacciones celulares, y un elemento clave en este mecanismo patogénico es el metabolismo de las lipoproteínas. Cada vez se presta más atención a los niveles séricos del colesterol total, de lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL)

y de los triglicéridos, e incluso se empiezan a administrar de forma sistemática fármacos hipolipemiantes a muchos enfermos cardiovasculares. En los últimos años son innumerables los artículos que se están publicando sobre la influencia de la hipercolesterolemia en la aterosclerosis.

El objetivo de este artículo es exponer cuáles son los mecanismos por los cuales los lípidos plasmáticos, y concretamente la LDL oxidada, contribuyen al desarrollo de la lesión en la pared vascular.

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital de Galdakao. Galdakao, Vizcaya, España.

Correspondencia: Dra. Melina Vega de Céniga. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital de Galdakao. Barrio Labeaga, s/n. E-48960 Galdakao (Vizcaya). Fax: +34 944 007 132. E-mail: mvega@hgda.osakidetza.net

© 2006, ANGIOLOGÍA

### Histopatogénesis de la placa ateromatosa

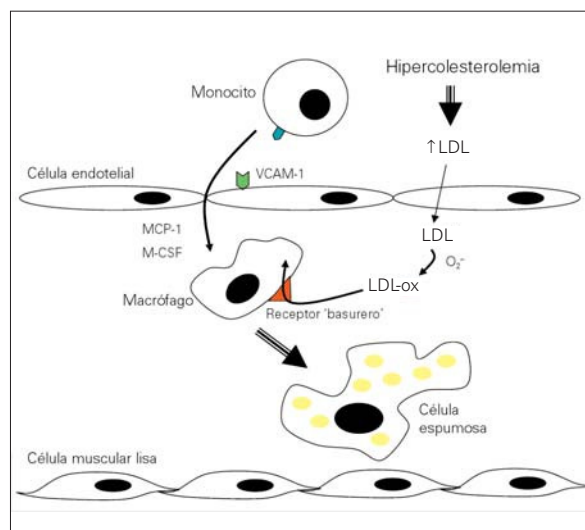
La placa ateromatosa está constituida por un núcleo lipídico, una cubierta fibrosa y un importante infil-

trado linfocitario y de células mononucleares. Se desarrolla en varias etapas:

- Disfunción endotelial y formación de la estría grasa.
- Progresión de la lesión, con aumento del contenido lipídico y del infiltrado celular.
- Complicación de la placa, con hemorragia, necrosis, calcificación, ulceración o trombosis, y desarrollo de manifestaciones clínicas.

Las estrías grasas aparecen ya en la infancia y su importancia radica en que pueden ser precursoras de placas ateromatosas más graves. Están formadas por macrófagos subendoteliales cargados de lípidos, células musculares lisas (CML) y, en menor cantidad, linfocitos T, lípidos extracelulares, proteoglicanos, colágeno y fibras elásticas. Las estrías grasas pueden regresar con el tiempo, pero, en individuos predispuestos y expuestos a los factores de riesgo cardiovascular clásicos (tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia), pueden evolucionar hacia placas ateromatosas.

Este proceso se inicia por un trastorno en la función endotelial tras algún tipo de agresión, de manera que se altera su permeabilidad y el tránsito de sustancias entre la luz y la pared vascular. La hipercolesterolemia tiene un papel fundamental en esta fase precoz [1,2]. Las células endoteliales, en condiciones normales, permiten el intercambio de macromoléculas entre la luz y la estructura de la pared vascular para la nutrición de la capa media. Entre otras sustancias, captan LDL circulantes y las transportan hacia el espacio subendotelial, donde se unen a proteoglicanos como el dermatansulfato y el condroitinsulfato, y forman un complejo que es captado por los macrófagos locales [3-8]. El receptor de LDL no modificada es saturable, por lo que no permite una excesiva acumulación de lípidos en la pared vascular [2-7]. Sin embargo, con un aumento de los niveles plasmáticos de LDL, también se incrementa su presencia en la pared vascular, donde se oxidan en contacto



**Figura.** Formación de células espumosas en el desarrollo de la estría grasa. LDL-ox: lipoproteína de baja densidad oxidada; MCP-1: proteína quimiotáctica de macrófagos de tipo 1; M-CSF: factor estimulador de colonias de macrófagos;  $O_2^-$ : radical libre de oxígeno; VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular de tipo 1.

con los radicales libres de oxígeno liberados por las células endoteliales, los macrófagos y las CML [2,5-7,9]. Los monocitos se activan y se diferencian en macrófagos, que expresan receptores de  $\beta$ -VLDL y receptores de LDL modificada (también llamados receptores *scavenger* o 'basurero'). Este receptor 'basurero' reconoce la LDL modificada por oxidación, acetilación o peroxidación, y no presenta contrarregulación. Los macrófagos y CML activados fagocitan con avidez las LDL modificadas, hidrolizan y reesterifican el colesterol, almacenándolo en gotitas lipídicas, y se transforman en células espumosas (Figura) [1,2,5-7,10,11]. El acúmulo de estas células ricas en contenido lipídico con un leve engrosamiento intimal cubierto de endotelio intacto constituye macroscópicamente la estría grasa.

Si el estímulo aterogénico desaparece y se controla la actividad inflamatoria, la estría grasa puede regresar, de manera que se regenera el endotelio y se restaura la función endotelial. Sin embargo, las agresiones crónicas o repetidas estimulan la progresión de la lesión hacia placas ateromatosas bien estructu-

**Tabla.** Efectos biológicos de la LDL oxidada.

Disfunción endotelial y vasoconstricción
Quimiotaxis de monocitos, linfocitos T y células musculares lisas
Adhesión de células inflamatorias al endotelio
Diferenciación de monocitos a macrófagos
Inhibición del movimiento de los macrófagos dentro de la placa
Formación de células espumosas
Expresión de factores de transcripción y moléculas proinflamatorias
Proliferación de células musculares lisas (en concentraciones bajas y medias)
Apoptosis en el núcleo de la placa (en concentraciones elevadas)
Estado protrombótico con aumento de factor tisular y PAI-1
PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1.

radas. Las células espumosas continúan acumulando lípidos hasta que se lisan, con lo que liberan su contenido al espacio extracelular. La LDL oxidada en concentraciones bajas y medias estimula la proliferación celular [12]. Las plaquetas activadas liberan factor plaquetario 4 (FP4), que bloquea la captación de LDL por su receptor celular. Así, se acumula una mayor concentración de LDL en el espacio extracelular, favoreciendo su oxidación. El PF4 se une a la LDL oxidada, y el complejo FP4/LDL-ox se une a proteoglicanos de la superficie celular y resulta interiorizado por macrófagos, CML y células endoteliales. El FP4 también tiene propiedades quimiotácticas para monocitos e induce su diferenciación a macrófagos [13]. El proceso inflamatorio perpetúa y amplifica el proceso aterogénico. La LDL oxidada en concentraciones elevadas tiene un efecto citotóxico que favorece la apoptosis de CML, macrófagos y linfocitos T—especialmente en la zona subendotelial, la

cápsula fibrosa y los hombros de la placa [7,12,14-17]—, lo que disminuye la resistencia y predispone a la ruptura de la placa. Además, las células apoptóticas y los restos celulares liberan citocinas citoplasmáticas que ejercen un efecto quimiotáctico sobre más monocitos circulantes, que perpetúa los fenómenos inflamatorios intraplaca [17]; la LDL oxidada interfiere con el aclaramiento de restos celulares por los macrófagos a través del bloqueo del receptor fosfatidilserina, presente en la superficie de los macrófagos, y común para la captación de LDL oxidada y restos celulares [17].

### Efectos biológicos de la lipoproteína de baja densidad oxidada

Los efectos biológicos de las LDL oxidadas se resumen en la tabla. Reducen la síntesis de NO e inducen la disfunción endotelial y la vasoconstricción. Estimulan la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1 en las células endoteliales y la secreción de factores quimiotácticos como la MCP-1 y factores de crecimiento como M-CSF (factor estimulador de colonias de macrófagos) o GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos), de forma que aumentan la adhesión y migración de monocitos, linfocitos T y CML hacia el espacio subendotelial y promueven la diferenciación de monocitos a macrófagos [2,7,10,12]. La LDL oxidada es un potente inhibidor de la movilidad de los macrófagos que contribuye al progresivo infiltrado inflamatorio en la pared vascular. Favorece la actividad de la ciclooxigenasa en CML y de factores de transcripción como AP1 (proteína activadora 1) y NFκB, con lo que se estimula aún más la actividad inflamatoria en la lesión [6]. En dosis bajas y medias estimula la secreción de IL-1 por los monocitos-macrófagos, y promueve la proliferación de CML y su infiltración en el espacio subintimal; pero en dosis elevadas su efecto sobre las células es principalmente citotóxico, lo que

complica la estructura de la placa. La LDL oxidada reduce la función fibrinolítica y favorece un estado protrombótico al inducir la expresión de factor tisular y del inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (PAI-1) [2,7,18]. Existe una interacción entre la hiperlipemia y el sistema renina-angiotensina en la aterogénesis. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) se expresa, en condiciones normales, en células endoteliales. Sin embargo, en arterias ateromatosas, también las CML que infiltran la capa íntima muestran actividad de la ECA. La angiotensina II facilita la oxidación de LDL y su captación por los macrófagos [6], y regula al alza la expresión de LOX-1, un receptor específico de LDL oxidada en células endoteliales [19]. A su vez, la LDL oxidada induce una mayor expresión de receptores de angiotensina de tipo 1 (AT1R) en cultivos de células endoteliales coronarias humanas [20]. Así, la hipertensión arterial aumenta la actividad de LDL oxidada, que también se ve favorecida por el tabaco y por la excesiva glucosilación proteica en la diabetes mellitus. Los factores de riesgo cardiovascular interaccionan entre sí en la patogénesis de la aterosclerosis.

#### Cuantificación de la lipoproteína de baja densidad oxidada

---

La peroxidación lipídica se puede cuantificar de varias maneras [21,22]. La medición directa de agentes oxidantes es muy difícil y costosa, ya que su vida media es muy corta. Los métodos indirectos miden los productos terminales del daño oxidativo a los lípidos –malonaldehído (MDA) y otros aldehídos procedentes de la lipoperoxidación, hidrocarburos volátiles, lipofucsina–. Otra forma de cuantificar el daño oxidativo es medir la concentración de antioxidantes, tanto enzimáticos –superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa (GPX), glutatión reductasa (GPR), redoxiendonucleasas– como no enzimáticos –vitaminas A, C y E, ubiquinona–. Finalmente,

puede determinarse el estado antioxidante total, que refleja el equilibrio dinámico entre el sistema antioxidante y los prooxidantes (radicales libres de oxígeno), mediante espectrofotometría, cromatografía líquida de alta resolución o quimioluminiscencia.

La concentración de LDL oxidada plasmática se ha relacionado con la cardiopatía isquémica y con la aterosclerosis subclínica [2,23,24]. Anticuerpos monoclonales específicos contra epitopos de LDL oxidada identifican material en arterias ateromatosas y no en la pared vascular normal. Se ha correlacionado la presencia de autoanticuerpos contra LDL oxidada con la progresión de la estenosis carotídea [2,5,25]. Incluso los niveles elevados se consideran marcadores de placa carotídea inestable. Además, tiene una buena correlación con el grosor íntima-media y con el desarrollo de placas ateromatosas en arterias carótidas y femorales [5,26].

#### Aplicaciones terapéuticas

---

La oxidación de las LDL se debe a una mayor presencia de lipoproteínas en el espacio subintimal y a un ambiente prooxidante que supera la capacidad neutralizadora de los agentes antioxidantes. Una posibilidad terapéutica consiste en suplementar la provisión de antioxidantes en la dieta. Se ha utilizado probucol en experimentación animal. Reduce la colesteroemia e inhibe la oxidación de LDL, pero su toxicidad limita su utilización clínica en humanos [2]. El  $\alpha$ -tocoferol es un importante antioxidante de la LDL y sus niveles bajos se han asociado al desarrollo de aterosclerosis. El ascorbato (vitamina C) regenera el  $\alpha$ -tocoferol y reduce la susceptibilidad de las LDL a su oxidación. El suplemento dietético con vitamina C parece que retrasa la progresión de la aterosclerosis [2,27]. También el aporte de vitamina E se ha asociado a un menor riesgo de cardiopatía isquémica. Otros antioxidantes como los flavonoides, el betacaroteno y el licopeno también parecen

reducir la oxidación de las LDL [5,7]. Pero, sin duda, los fármacos que más resultados están demostrando en la actualidad son las estatinas. Reducen de forma eficaz los niveles séricos de colesterol total y LDL, de manera que disminuye el sustrato susceptible de oxidación. Y también están demostrando tener efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores, mejoran la función endotelial, estabilizan las placas y reducen la trombogenicidad de la sangre [28].

## Conclusiones

La hipercolesterolemia, a través de la LDL oxidada, ejerce un papel fundamental en el proceso de la aterogénesis. El conocimiento de su mecanismo de actuación es importante, ya que supone una diana terapéutica de gran eficacia en la profilaxis primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares en la actualidad.

## Bibliografía

1. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage. *Ann Rev Biochem* 1983; 52: 223-61.
2. Jialal I, Devaraj S. The role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. *J Nutr* 1996; 126 (Suppl 4): S1053-7.
3. Penn MS, Saidel GM, Chisolm GM. Relative significance of endothelium and internal elastic lamina in regulating the entry of macromolecules into arteries *in vivo*. *Circ Res* 1994; 74: 74-82.
4. Kruse R, Merten M, Yoshida K, Schmidt A, Völker W, Buddecke E. Cholesterol-dependent changes of glycosaminoglycan pattern in human aorta. *Basic Res Cardiol* 1996; 91: 344-52.
5. Steinberg D, Lewis A. Conner memorial lecture: oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997; 95: 1062-71.
6. Fuhrman B, Judith O, Keidar S, Ben-Yaish L, Kaplan M, Aviram M. Increased uptake of LDL by oxidized macrophages is the result of an initial enhanced LDL receptor activity and of a further progressive oxidation of LDL. *Free Radic Biol Med* 1997; 23: 34-46.
7. Kaplan M, Aviram M. Oxidized low-density lipoprotein: atherogenic and proinflammatory characteristics during macrophage foam cell formation. An inhibitory role for nutritional antioxidants and serum paraoxonase. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 777-87.
8. Kaplan M, Aviram M. Macrophage plasma membrane chondroitin sulfate proteoglycan binds oxidized low-density lipoprotein. *Atherosclerosis* 2000; 149: 5-17.
9. Morel DW, DiCorleto PE, Chisolm GM. Endothelial and smooth muscle cells alter low density lipoprotein *in vitro* by free radical oxidation. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 357-64.
10. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively modified low-density lipoproteins: A potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 2995-8.
11. Mitchinson MJ. The new face of atherosclerosis. *Br J Clin Pract* 1994; 48: 149-51.
12. Chatterjee S. Role of oxidized human plasma low density lipoproteins in atherosclerosis: effects on smooth muscle cell proliferation. *Moll Cell Biochem* 1992; 111: 143-7.
13. Nassar T, Sachais BS, Akkawi S, Kowalska MA, Bdeir K, Leitersdorf E, et al. Platelet factor 4 enhances the binding of oxidized low-density lipoprotein to vascular wall cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 6187-93.
14. Isner JM, Kearney M, Bortman S, Passeri J. Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis. *Circulation* 1995; 91: 2703-11.
15. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
16. Han DKM, Handenschild CC, Hong MK, Tinkle BT, Leon MB, Lian G. Evidence for apoptosis in human atherogenesis and in a rat vascular injury model. *Am J Pathol* 1995; 147: 267-77.
17. Björkerud S, Björkerud B. Apoptosis is abundant in human atherosclerotic lesions, especially in inflammatory cells (macrophages and T cells) and may contribute to the accumulation of gruel and plaque instability. *Am J Pathol* 1996; 149: 367-80.
18. Wang G, Deng Z, Ni J. Oxidized low-density lipoprotein inhibited tissue factor pathway inhibitor mRNA expression in human endothelial cells. *Chin Med J (Engl)* 2000; 113: 667-9.
19. Li DY, Zhang YC, Philips MI, Sawamura T, Mehta JL. Upregulation of endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein (LOX-1) in cultured human coronary artery endothelial cells by angiotensin II type 1 receptor activation. *Circ Res* 1999; 84: 1043-9.
20. Li D, Saldeen T, Romeo F, Mehta JL. Oxidized LDL upregulates angiotensin II type 1 receptor expression in cultured human coronary artery endothelial cells: the potential role of transcription factor NF-κB. *Circulation* 2000; 102: 1970-6.
21. Pérez Gastell PL, Pérez de Alejo JL. Métodos para medir el daño oxidativo. *Revista Cubana de Medicina Militar* 2000; 29: 192-8.
22. Rodríguez Perón JM, Menéndez López JR, Trujillo López Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Revista Cubana de Medicina Militar* 2001; 30: 36-44.
23. Wallenfeldt K, Fagerberg B, Wikstrand J, Hulthe J. Oxidized low-density lipoprotein in plasma is a prognostic marker of subclinical atherosclerosis development in clinically healthy men. *J Int Med* 2004; 256: 413-20.

24. Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1162-7.
25. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, et al. Autoantibody against oxidized low-density lipoprotein and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339: 883-7.
26. Liu ML, Ylitalo K, Salonen R, Salonen JT, Taskinen MR. Circulating oxidized low-density lipoprotein and its association with carotid intima-media thickness in asymptomatic members of familial combined hyperlipidemia families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1492-7.
27. Princen HM, van Poppel G, Voegelzang C, Buytenhek R, Kok FJ. Supplementation with vitamin E but not beta-carotene *in vivo* protects low-density lipoprotein from lipid peroxidation *in vitro*: effect of cigarette smoking. *Arterioscler Thromb* 1992: 554-65.
28. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Gómez-Hernández A, Muñoz-García B, Vega M, Serrano J, et al. Intensive treatment with atorvastatin reduces inflammation in mononuclear cells and human atherosclerotic lesions in one month. *Stroke* 2005; 36: 1796-800.

*THE ROLE PLAYED BY OXIDISED LOW-DENSITY LIPOPROTEIN  
IN THE DEVELOPMENT OF THE ATHEROSCLEROTIC PLAQUE*

**Summary.** Aim. To present how plasma lipids, and particularly oxidized low-density lipoprotein (LDL), participate in the development of the atheromatous plaque. Development. Endothelial dysfunction and the development of fatty streaks are the initial events in the process of plaque formation. Hypercholesterolemia favours the oxidation of LDL in contact with oxygen-derived free radicals released by endothelial cells, macrophages and smooth muscle cells, and their uncontrolled uptake and accumulation by subendothelial macrophages, which turn into foam cells. The accumulation of these cells, together with a slight intimal thickening, makes up the fatty streak. The oxidized LDL stimulates the chemotaxis of inflammatory cells, their adhesion to endothelial cells and their migration into the structure of the vascular wall. It promotes the proliferation of smooth muscle cells and their infiltration into the subintimal space. It induces cell apoptosis in the core of the plaque, and it favours a prothrombotic state by reducing the fibrinolytic activity. Thus, it participates in the progression of the vascular lesions towards well-structured atheromatous plaques. The therapeutic application of diet supplements of antioxidants or, more important nowadays, the prescription of statins, can slow down the progression of atherosclerotic lesions. Conclusions. Hypercholesterolemia, by means of the oxidized LDL, plays an essential role in the atherosclerotic development. It is important for the vascular surgeon to be familiar with this process because it is an effective therapeutic target. [ANGIOLOGÍA 2006; 58: 51-6]

**Key words.** Antioxidants. Atherosclerosis. Fatty streak. Inflammation. Oxidized LDL. Statins.