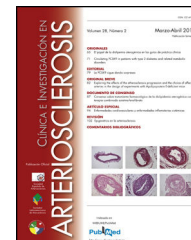




CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ARTÍCULO ESPECIAL

Aterosclerosis y hematopoyesis clonal: un nuevo factor de riesgo



José A. Páramo Fernández

Servicio de Hematología y Hemoterapia, CUN, Laboratorio de Aterotrombosis CIMA, Universidad de Navarra, CIBERCV, Pamplona, España

Recibido el 19 de enero de 2018; aceptado el 5 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 23 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Aterosclerosis;
Hematopoyesis clonal
de potencial
indeterminado;
Enfermedades
cardiovasculares;
Calcificación
coronaria

KEYWORDS

Atherosclerosis;
Clonal hematopoiesis
of indeterminate
potential;
Cardiovascular
diseases;
Coronary calcification

Resumen Investigaciones realizadas en los últimos años han demostrado que la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP), resultado de mutaciones somáticas en células madre, no es solo un proceso relacionado con la edad y un estado premaligno, sino una condición que predispone al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La presencia de mutaciones DNMT3A, TET-2 y ASXL1 en células hematopoyéticas se ha asociado con un riesgo elevado de cardiopatía e ictus isquémicos, así como con elevada calcificación coronaria. CHIP emerge como un nuevo factor de riesgo de enfermedad aterosclerótica y su detección puede tener importantes implicaciones terapéuticas para modificar la historia natural de la enfermedad.

© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Atherosclerosis and clonal hematopoyesis: A new risk factor

Abstract Recent research has revealed that clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) characterized by the acquisition of somatic mutations in hematopoietic stem cells, is not only a common age-related disorder and a premalignant condition, but it is also associated with the development of atherosclerotic vascular diseases. Mutations in DNMT3A, TET2 and ASXL1 were each individually associated with coronary heart disease, stroke and coronary calcification. Therefore, CHIP emerges as a new risk factor for atherosclerotic vascular pathologies and its detection may be relevant as a new therapeutic target in order to modify the natural course of the disease.

© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Correo electrónico: japaramo@unav.es

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.03.001>

0214-9168/© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

La enfermedad cardiovascular, la principal causa de mortalidad en el mundo, está causada por la oclusión vascular aterotrombótica, responsable de cuadros clínicos tan relevantes como angina inestable, infarto de miocardio, muerte súbita e ictus. La aterotrombosis es una enfermedad caracterizada por acumulación de lípidos e inflamación crónica a nivel de la íntima de arterias de mediano y gran calibre, y comprende 2 fases diferenciadas: la primera tiene lugar a lo largo de varias décadas y consiste en el acúmulo de lípidos, macrófagos y otras células inflamatorias y matriz extracelular (MEC) en la íntima y espacio subendotelial de la pared vascular, originando la placa de ateroma, lesión característica en las fases iniciales de la aterosclerosis. Este proceso no suele causar complicaciones cardiovasculares, porque el flujo sanguíneo está preservado a través del denominado remodelado expansivo (excéntrico) de la pared, que preserva la luz vascular. La segunda fase ocurre solo en un pequeño porcentaje de pacientes (menos del 5%) y conlleva la rotura o erosión de la pared vascular y formación de un trombo oclusivo que produce isquemia y necrosis del órgano afectado. Hallazgos de necropsias de pacientes que han fallecido como consecuencia de un evento aterotrombótico agudo han encontrado que la «lesión culpable» no se caracteriza por una estenosis significativa de la luz vascular (como se había indicado en décadas precedentes), sino por alteraciones en la composición de la placa de ateroma que determinan su vulnerabilidad. Las placas de ateroma originan manifestaciones clínicas por rotura y exposición del material procoagulante al contacto con la sangre circulante, desencadenando el proceso trombótico (aterotrombosis). Las placas que se rompen, denominadas vulnerables, se caracterizan por una capa fibrosa fina, amplio núcleo necrótico e infiltrado inflamatorio. La actividad inflamatoria predispone a la rotura de la placa mediada por enzimas proteolíticas, como las metaloproteasas que degradan la MEC. Hoy se considera que la composición de la placa más que el grado de estenosis es el mayor determinante de la aparición de los síndromes clínicos aterotrombóticos^{1,2}.

El componente hematopoyético de la aterosclerosis

Teniendo en cuenta el papel de la inflamación en la aterosclerosis, es lógica la participación del componente mieloide en todas las etapas de este proceso, desde las fases iniciales a la progresión y, finalmente, a las consecuencias trombóticas de la enfermedad.

El descubrimiento de linfocitos T en placas de ateroma humanas y la identificación posterior de todos los tipos celulares que participan en la inmunidad innata y adquirida confirman la participación del sistema inmunitario. Avances recientes implican diversas subpoblaciones monocitarias, las células mieloides más abundantes en la placa de ateroma, así como un incremento de la actividad hematopoyética a nivel de las placas de ateroma³⁻⁶. Las células mieloides van a contribuir a iniciar la trombosis, elaborando enzimas que degradan la MEC y produciendo factor tisular, el principal iniciador de la coagulación sanguínea. Finalmente, los neutrófilos pueden agravar la trombosis a

nivel local elaborando trampas extracelulares de neutrófilos (*neutrophil extracellular traps* [NET]) que van a promover el crecimiento y la persistencia del trombo al inducir factores procoagulantes y amplificar la inflamación activando el inflammasoma y generando IL-1 β . En 2004 se describe un material fibrilar liberado por los neutrófilos en presencia de lipopolisacárido, compuesto mayoritariamente por ADN liberado por decondensación de la cromatina, las histonas y las enzimas proteolíticas (mieloperoxidasa, elastasa, etc.) que atrapaba y destruía bacterias, al que denominaron NET. Estudios posteriores demostraron que las NET están presentes en numerosos procesos patológicos sistémicos con importante componente inflamatorio, como sepsis, enfermedades autoinmunes, cáncer, trauma y diversas enfermedades trombóticas, así como a nivel de lesiones ateroscleróticas^{7,8}. Los mecanismos por los que los NET favorecen la trombosis son múltiples: activación y agregación plaquetaria, activación de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación, con aumento de generación de trombina, y defecto de actividad fibrinolítica^{7,8}.

Es interesante señalar que estudios recientes están analizando el papel de estrategias antiinflamatorias que, modulando la inmunidad innata (p. ej., canakinumab, un antagonista de IL-1 β , estudio CANTOS), puedan prevenir el desarrollo de la aterosclerosis⁹. Además, se ve implicada la inmunidad adquirida, ya que las células T-helper producen citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 β e interferón- γ , con potentes acciones proateroscleróticas¹⁰.

Concepto de hematopoyesis clonal y su relevancia en las enfermedades cardiovasculares

Investigaciones realizadas en los últimos años empleando diversas técnicas genómicas han demostrado que la hematopoyesis clonal, resultado de mutaciones somáticas, no es solo un proceso frecuente relacionado con la edad y un estado premaligno, sino una condición que predispone al desarrollo de enfermedades cardiovasculares¹¹.

Las mutaciones somáticas son infrecuentes antes de los 40 años de edad, pero están presentes en el 10-20% de sujetos en la 8.ª década de la vida; la mayoría consiste en una mutación única, siendo DNMT3A la más frecuente, seguida de TET2 y ASXL1. Otras mutaciones menos frecuentes son TP53, JAK-2, SF3B1 y BCOR^{12,13}. Las mutaciones somáticas en la hematopoyesis clonal persisten en el tiempo y se consideran un estado premaligno, con similitudes con otros trastornos hematopoyéticos clonales, como la gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI), la linfocitosis B monoclonal, los síndromes mielodisplásicos o la hemoglobulinuria paroxística nocturna¹⁴. La gran mayoría de las mutaciones en la hematopoyesis clonal afectan a genes involucrados en la regulación epigenética, por ejemplo, DNMT3A y TET2 regulan la metilación del ADN¹¹.

La hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) se caracteriza, por tanto, por la expansión de clones hematopoyéticos portando mutaciones somáticas, que confieren una ventaja selectiva con expansión clonal de células de estirpe granulocítica, linfocítica y monocítica. Se ha relacionado previamente con la edad avanzada y

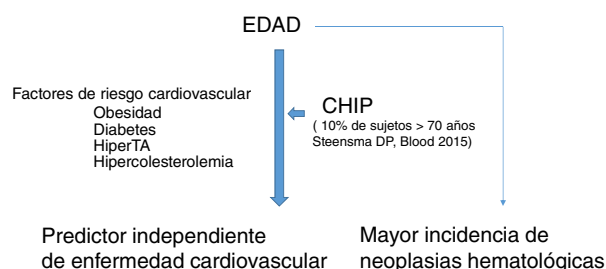


Figura 1 Relación entre CHIP, edad y riesgo cardiovascular.

con un riesgo incrementado de neoplasias hematológicas^{12,14} (fig. 1). Estudios recientes indican que la presencia de CHIP se asocia a aterosclerosis acelerada en ratones y a elevado riesgo de enfermedad coronaria en humanos^{15,16}. La conexión entre CHIP y enfermedad cardiovascular clínica fue demostrada recientemente por Jaiswal et al.¹⁶, en series amplias de pacientes procedentes de estudios prospectivos (BioImage y MDC) y retrospectivos (ATVB y PROMIS) en 4.726 pacientes con enfermedad arterial coronaria y en 3.529 controles sanos. Se observaron mutaciones en ASXL1, TET2, DNMT3A y JAK-2 asociadas con un riesgo elevado de cardiopatía isquémica (HR 2,0), ictus isquémico (HR 2,6) y calcificación coronaria (fig. 2). Es interesante señalar que el riesgo cardiovascular atribuible a CHIP era comparable o superior en magnitud con el de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial, hipercolesterolemia y tabaquismo. La asociación entre CHIP y enfermedades cardiovasculares puede ser debida a variables aún no identificadas o compartir aspectos fisiopatológicos con el proceso de senescencia, como la inflamación vascular. En este sentido, el hecho de que TET2 regule negativamente IL-6 indica que mutaciones somáticas en TET2 pueden favorecer los procesos inflamatorios.

Para estudiar causalidad se realizaron estudios experimentales en ratones LDLr-/- (que desarrollan aterosclerosis espontánea o inducida por dieta), que fueron trasplantados con médula ósea de ratones (TET2-/-). Los animales se sometieron a una dieta rica en grasas durante 10 semanas y se analizó la expresión de genes y proteínas expresadas por macrófagos, así como estudio histológico e inmunohistoquímico de la lesión aterosclerótica. Los resultados mostraron mayor grado de aterosclerosis a nivel del arco aórtico, así

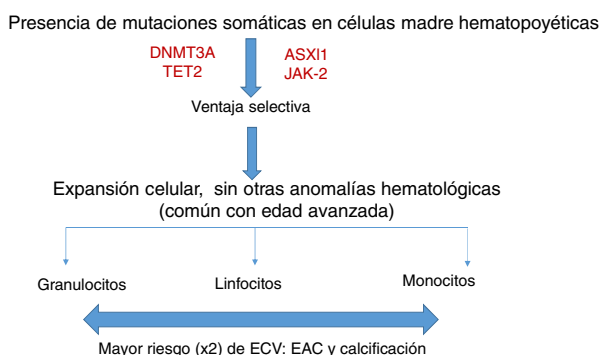


Figura 2 Hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) se asocia con enfermedad arterial coronaria.

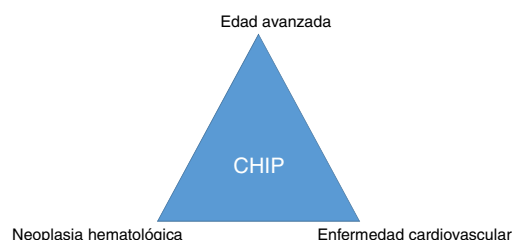


Figura 3 CHIP: ¿el nexo entre cáncer y ECV y nueva diana terapéutica en aterosclerosis?

como de la producción de citocinas (IL-1 β , inflammasoma) en los ratones TET2-/-, estableciendo un mecanismo por el que las mutaciones o la delección de TET2 pueden contribuir a incrementar el riesgo cardiovascular^{15,16}.

Hematopoyesis clonal de potencial indeterminado: ¿una nueva diana terapéutica en la aterosclerosis?

La aterosclerosis, lejos de considerarse un proceso irreversible asociado al envejecimiento, se postula como un cuadro que puede detenerse o incluso regresar¹. En este sentido, las estatinas ejercen un efecto beneficioso sobre la composición de la placa, más que sobre el grado de estenosis. Además la acción protectora que ejerce un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular y estilos de vida cardiosaludables sobre el proceso aterosclerótico podría estar mediada por su acción sobre la hematopoyesis¹⁷. Finalmente, se ha demostrado que la vitamina C restaura la actividad TET2 en algunos tipos de leucemias y regula a la baja la expresión de apolipoproteína (a) vía TET2, lo que podría explicar algunas de sus acciones antiaterogénicas¹⁸.

Conclusión

Mutaciones somáticas en genes que se describen en pacientes con neoplasias hematológicas pueden ser detectadas con frecuencia en la sangre de sujetos sanos de edad avanzada. La CHIP se asocia a la enfermedad arterial coronaria y al grado de aterosclerosis y puede suponer un nexo entre cáncer y enfermedad cardiovascular (fig. 3). La CHIP emerge como un nuevo factor de riesgo de la enfermedad aterosclerótica y de las enfermedades vasculares isquémicas, por lo que su detección en la práctica clínica puede tener importantes implicaciones terapéuticas para modificar la historia natural de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Páramo JA, Civeira F. ¿Es posible la regresión de la placa aterosclerótica? Clin Investig Arterioscler. 2017;29:46–50.
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32:2045–51.

3. Swirski FK, Nahrendorf M, Libby P. Mechanisms of myeloid cell modulation of atherosclerosis. *Microbiol Spectr.* 2016;4, <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.MCHD-0026-2015>
4. Swirski FK, Nahrendorf M. Bone marrow takes center stage in cardiovascular disease. *Circ Res.* 2016;119:701–3.
5. Van der Valk FM, Kuijk C, Verweij SL, Stiekema LCA, Kaiser Y, Zeerleder S, et al. Increased haematopoietic activity in patients with atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2017;38:425–32.
6. Murphy AJ, Tall AR. Disordered haematopoiesis and atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2016;37:1113–21.
7. Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis. *Circ Res.* 2017;120:736–43.
8. Warnatsch A, Ioannu M, Wang Q, Papayannopoulos V. Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis. *Science.* 2015;349:316–20.
9. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al., CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119–31.
10. Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: Players and layers. *Circ Res.* 2015;116:307–11.
11. Jan M, Ebert BL, Jaiswal S. Clonal hematopoiesis. *Semin Hematol.* 2017;54:43–50.
12. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med.* 2014;371:2488–98.
13. Zink F, Stacey SN, Norddahl GL, Frigge ML, Magnusson OT, Jonsdottir I, et al. Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. *Blood.* 2017;130:742–52.
14. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, Hasserjian RP, Ebert BL. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2015;126:9–16.
15. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, Polackal MN, Ostriker AC, Chakraborty R, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science.* 2017;355:842–7.
16. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377:111–21.
17. Nahrendorf M, Swirski FK. Lifestyle effects on hematopoiesis and atherosclerosis. *Circ Res.* 2015;116:884–94.
18. Qu K, Ma XF, Li GH, Zhang H, Liu YM, Zhang K, et al. Vitamin C down-regulate apo(a) expression via Tet2-dependent DNA demethylation in HepG2 cells. *Int J Biol Macromol.* 2017;98:637–45.