

Clinica Medicală nr. 1 (cond.: prof. dr. C. Dudea) din Tirgu-Mureș

STADIUL ACTUAL AL CONCEPȚIILOR DESPRE ATEROGENEZĂ

C. Dudea

Concepțiile despre aterogeneză au suferit în câteva decenii o metamorfoză amplă, ca urmare a dinamicii extraordinare a dezvoltării cunoștințelor despre numeroșii factori și multiplele mecanisme implicate în proces. Cu toate că aterogeneză se relevă deja a fi foarte complexă, abordarea ei lasă deschisă încă multe căi, ce urmează a fi aprofundate în continuare sau a fi descoperite *ab initio*.

Se știe că anatomia patologică a conturat încă din secolul trecut caracteristicile de bază ale leziunii ateromatoase. De abia în a 2-a jumătate a acestui secol însă, se dezvoltă la o scară de o amploare deosebită studiile cu privire la rolul colesterolului în aterogeneză, pornind de la conceptul virchowian al „imbibiției” cu colesterol în intimă și pe baza celebrilor experiențe ale lui Anicikov, care au fundamentat concepția relației dintre hipercolesterolemie și aterogeneză.

Într-un scurt timp, de câteva decenii, cunoașterea factorilor și a mecanismelor concurente la aterogeneză s-a amplificat în mod vertiginos. Astfel, s-au dezvoltat cunoștințele despre rolul lipidelor în general, al endoteliului vascular, al modificărilor suferite de țesutul subintimal, despre infiltrarea în intimă a unor tipuri de celule (miocite și monocite), despre rolul sistemului trombocitar și, corelat cu acesta, al mecanismelor de coagulare — fibrinoliză și, în fine, despre rolul proceselor inflamatorii și imunologice din pereții arteriali. Dincolo de studiile care aprofundează aspecte de detaliu despre fiecare din factorii și mecanismele amintite, problema dificilă rămâne cea a felului în care trebuie înțeleasă interrelația și intercon condiționarea lor, ierarhia — în timp și în pondere — a fiecăruia, rolul pe care-l joacă atât în geneza „primară” a leziunii vasculare, care va evolua spre placa aterosclerotică, cât și în geneza complicațiilor „secundare” (ischemia și tromboza) și care stau la baza marilor sindroame clinice cu care se manifestă ateroscleroza ca boală generală.

În cele ce urmează, vor fi prezentate într-o formă cât mai schematică aspectele esențiale din etapa actuală a cunoașterii factorilor și mecanismelor concurente la aterogeneză.

Lipidele

De la conceptul simplist despre „hipercolesterolemie” (în general) ca factor esențial al imbibității intinale, s-a ajuns să se cunoască următoarele (8. 9. 16):

— *Colesterolul* este o substanță absolut necesară structurii viei, mai ales membranei celulare și nu este doar un „toxic” aterogen.

— Pe lângă colesterol (sub diverse forme — esterificat și nesterificat), ca lipide circulante în organism și care joacă un rol în aterogenează, mai intervin: *trigliceridele, fosfolipidele și acizii grași liberi*.

— Majoritatea lipidelor circulă în sine și în țesuturi sub formă de *complexe lipoproteice* (LP), de diverse tipuri în funcție de proporția lipidelor și proteinelor, de unde și proprietăți fizice, chimice și biologice diferite, specifice. Se disting LP cu densitate joasă și foarte joasă (LDL și VLDL), „aterogene”, „vasoagresive” — și LP cu densitate înaltă (HDL), „protectoare” față de ateroscleroză (mai ales fracția HDL-2). De aici se deduce valoarea predictivă a *indiceului aterogen* (raportul dintre colesterolul din HDL/colesterolul din LDL).

— Proprietățile LP se datoresc asocierii lipidelor cu anumite *apoproteine* (Apo A-I și II, Apo B), care se pare că au rol chiar mai important în aterogenează decât lipidele propriu-zise.

— S-a formulat (și se utilizează pe larg) „tipizarea” *dislipidemiilor* după *Fredrikson*, știind că aproape toate cazurile de ateroscleroză prezintă dislipidemia de tipul IV și II B.

— S-au precizat caracteristicile „*circulației*” *lipoproteinelor* (și colesterolului) de la intestin (locul absorbției din alimente), la ficat și apoi prin întregul organism, explicându-se mecanismele apariției dislipidemiilor și a hipercolesterolemilor.

— S-a aprofundat situația specială a „*circulației*” LP și a *colesterolului prin țesutul subintimal vascular* (vezi mai departe).

— La nivel celular, s-a demonstrat existența *receptorilor de membrană specifici pentru anumite LP* (VLDL și LDL, cu Apo B) și *mecanismele enzimatice* de desfacere a moleculelor complexe; s-au aprofundat mecanismele biochimice care limitează (în mod normal) influxul de LP în celule.

Perturbările de diferite tipuri și grade ale mecanismelor amintite mai sus fac să crească pătrunderea de LP și colesterol în țesutul subintimal și în celule, ceea ce reprezintă unul din elementele de bază ale aterogenezei.

Endoteliul

Astăzi, în aterogenează se atribuie un rol esențial, primordial, unor modificări ale *endoteliului vascular* (14). Acesta, în mod normal, permite o difuziune foarte selectivă și controlată a unor substanțe (mai ales LP) spre țesutul subintimal și nu permite trecerea celulelor (17, 18).

Endoteliul „lezat” — adică discontinuu — permite o difuzare crescută a LP și un contact direct al componentelor singelui cu matricea conjunctivă (colagen). Dar și celulele endoteliale „*activate*” de anumiți factori (mecanici, chimici, infecțioși, imunologici), deși intacte morfologic, își cresc brusc permeabilitatea. În cazul ambelor modificări ale endoteliului se antrenează „*reacții*” (unele imediate, altele mai prelungite) cu *caracter „reparator”*. Foarte frecvențele microagresiuni vasculare care produc „*leziuni*” și „*activări*” endoteliale sînt compensate în mod normal de procesele de reparare instalate în condiții și în timp util. Momentul de inițiere a aterosclerozei este acela în care leziunile și activările endoteliale declanșează reacții care depășesc limita pînă la care sînt „*reparatorii*” și dincolo de

care se produc modificări cu caracter patologic: inflamație și depunere de colesterol (vezi mai departe).

Modificările țesutului subintimal

Leziunea de bază a plăcii ateromatoase este în țesutul subintimal arterial și constă, în final, într-o depunere excesivă de colesterol și o proliferare celulară, cu transformare scleroasă (*ateroscleroză*).

Ca urmare a „leziunii” și a „activării” endoteliale, în țesutul subintimal se produc modificări celulare și ale matricei conjunctive, cu perturbarea echilibrului dintre influxul și efluxul de colesterol la acest nivel.

Celular, se constată o pătrundere de monocite din sânge în țesutul subendotelial (TSE) (mijlocite de IgG care aderă la locul leziunii) (7), cu transformare în *macrofage* și, prin încărcare excesivă cu lipide (fiind singurele celule care nu au un sistem de limitare a influxului de colesterol), se produce transformarea lor în *celule spumoase*.

Migrează și *limfocite* din sânge, denotînd, în plus, o reacție inflamatorie.

Este foarte specifică aterogenezei migrarea de *miocite* din media arterială, prin lamina elastică internă, în TSE, unde suferă transformări importante (13); din celule contractile și cu un foarte slab potențial mitogen, ele devin *celule metabolice — macrofagice* (4) și au un potențial mitogen foarte crescut. Migrarea și exacerbarea mitozelor se produce sub acțiunea unui *factor mitogen* eliberat la locul „leziunii” endoteliale de trombocitele aderente, dar și sub acțiunea unui *factor mitogen* de origine monocitară (14); s-a demonstrat și existența unui *factor mitogen* autocrin eliberat de miocitele migrate (15). În plus, s-a demonstrat că endoteliul produce în mod obișnuit un *factor inhibitor* al proliferării miocitelor și care scade local în caz de „leziune” endotelială (5).

Migrarea miocitelor și proliferarea lor explică aparenta îngroșare a TSE. Prezența unui număr mare de celule macrofage (monocitare și miocitare) explică fagocitarea excesivă de colesterol, iar ca o consecință a necrozei celulare din centrul aglomerărilor de celule, se eliberează extracelular o cantitate mare de colesterol în placa ateromatoasă.

De remarcat că mitoză miocitară crescută, adeseori cu caracter monoclonal, pune în discuție și relația tulburătoare a aterogenezei cu oncogeneza în general.

Matricea conjunctivă a TSE se modifică în sens inflamator: apare un colagen de tip inflamator, precum și componente caracteristice numai inflamației, cum sînt proteoglicanii. Concomitent, se modifică și echipamentele enzimatice, astfel încît procesul de „reparare” se transformă în proces aterogen (8).

Depunerea lipidelor în TSE

Se știe că peste 50% din greutatea țesutului ateromatous uscat este constituită de lipide. În primul rînd colesterol, atît intra- cît și extracelular (1). La început predomină LP, mai tîrziu lipidele legate de proteoglicani și, în final, apare colesterol cristalizat.

Acumularea de lipide (colesterol) în TSE se datorește perturbării *mechanismului specific de „perfuzie”* a acestui țesut (2). Spre deosebire de

toate celelalte țesuturi, a căror nutriție și „spălare“ de deșeurile catabolice se face prin microcirculația capilară și limfatică. În TSE (și partea internă a mediei), unde nu există capilare și limfatice, schimburile de substanțe se fac prin intermediul unui flux al unor componente ale plasmei, care trec prin endoteliu, TSE și apoi prin lamina elastică internă, spre medie de unde apoi fluxul se continuă prin limfaticele de la acest nivel (flux în sens unic!).

Orice exces de „influx“ prin endoteliu, orice perturbare a mecanismelor biochimice care desfac moleculele complexe de VLDL și LDL și permit vehicularea mai departe a excesului de colesterol (molecule mult mai mici) spre limfaticele mediei, — va favoriza acumularea de colesterol subintimal. În celule, LP pătrund prin intermediul reglării prin *receptorii de membrană*. Efluxul de colesterol din TSE este doar parțial cunoscut, dar ceea ce se știe în mod cert este că el *depinde de prezența unei concentrații corespunzătoare de HDL* (astfel se explică efectul „protector“ față de ateroscleroză al acestui tip de LP) (3).

De remarcat că reacțiile inflamatorii din TSE reprezintă un factor important de perturbare a echilibrului dintre influxul și efluxul de LP (colesterol) în TSE.

Trombocitele și mecanismele de coagulare-fibrinoliză

Trombocitele reprezintă un sistem care asigură — în mod complex și permanent — corelațiile dintre conținătorul și conținutul vascular. La locul oricărei „leziuni“ sau „activări“ endoteliale, trombocitele aderă prompt, se agregă și se „activează“ ele însele, formînd microbi și declanșînd o serie de reacții specifice. Microtrombii trombocitari, ca elemente principale ale reparării endoteliale, sînt foarte efemeri, se lizează în cîteva minute. Cînd sistemul trombocitar este deficitar, aderarea se face excesiv și microtrombii durează mai mult, ceea ce denaturează și caracterul reacțiilor consecutive. Trombocitele reacționează și cu particulele străine sau macromoleculare (de exemplu, moleculele mari de LP sau complexii imuni) din circulația sangvină, o dată cu endocitoza acestora formîndu-se microtrombi, care apoi aderă la endoteliu, pe care-l „activează“ (15).

Una din reacțiile specifice ale trombocitelor activate este *eliberarea factorului mitogen* (4), care face să migreze miocitele din medie în TSE și le accelerează mitoză. De asemenea, trombocitele intervin, prin eliberarea de numeroase substanțe reactive, în declanșarea procesului inflamator din peretele vascular.

Interacțiunea dintre trombocite și endoteliu se face și prin intermediul *prostaglandinelor* specifice fiecăreia, respectiv tromboxanul A₂ și prostaciclina.

În fine, astăzi se cunoaște mult mai bine rolul complex și esențial pe care-l au trombocitele în mecanismele de *coagulare-fibrinoliză* de la nivelul endoteliului lezat (18).

Inflamația și reacțiile imunologice

În baza celor arătate pînă acum, reiese că inițierea leziunii aterosclerotice este considerată ca o „reacție“ la leziunea endotelială. reacție care,

în esența ei, are caracterele de proces inflamator (6,11,14), cu anumite particularități specifice țesutului arterial. În final, procesul inflamator duce la scleroza plăcii din jurul aglomerării de celule macrofage (monocite și miocite) încărcate cu colesterol, ansamblul constituind placa aterosclerotică.

Este bine dovedit experimental rolul multor endotoxine microbiene și al unor virusi în producerea leziunilor endoteliale, cu declanșarea nu numai a reacțiilor inflamatorii locale, dar și a unor modificări ale LP din circulația sangvină și din peretele vascular.

Complecții imuni circulanți aderă la endoteliu, provocând lezarea sau activarea locală și declanșând celelalte reacții consecutive (11,12).

În ce privește modificările imunologice constatate foarte frecvent în ateroscleroză, nu se poate face încă o delimitare bine definită între rolul „primar” (de inițiere a leziunilor) sau „secundar” (de reacție față de leziuni constituite) al acestora.

Concluzie

Ateroscleroza este privită astăzi ca un proces complex. Punctul de inițiere îl constituie „leziunea” („activarea”) endotelială sub acțiunea unor factori chimici (toxice, macromolecule), bacterieni, virali, imunologici sau fizici (stresul parietal). La leziunea endotelială aderă imediat trombocitele, care se agregă și se „activează”, declanșându-se o serie de reacții de „reparare”, eficiente de cele mai multe ori. În anumite condiții însă, reacțiile de reparare devin deficitare, fie din cauza „leziunilor” endoteliale prea mari, fie prin excesul de lipide din sânge, fie din cauza unui sistem trombocitar defectuos. O primă reacție o reprezintă migrarea de monocite în TSE, cu transformare macrofagică. Migrează și limfocite. Din medie, sub acțiunea unor factori mitogeni plachetari și monocitari, migrează în TSE miocite, care-și accelerează mitoză și se transformă în celule metabolice — macrofagice. Se modifică și matricea conjunctivă a TSE în sens inflamator. Crește influxul de LP (LDL și VLDL) în TSE și scade efluxul (mai ales prin scăderea concentrației HDL), ceea ce duce la acumularea excesivă de lipide în macrofage și în general în TSE. Placa ateromatoasă este alcătuită din masa centrală macrofagică încărcată excesiv cu colesterol și care în centru se necrozează, eliberând colesterolul extracelular, iar la periferie se produce o reacție inflamator-sclerogenă. Apozitiile ulterioare de trombi parietali, care în parte se resorb, iar în parte se organizează fibros, fac ca placa ateromatoasă să crească în grosime, producând stenozerile și în cele din urmă, ocluziile arteriale.

Ocluzia trombotică masivă sau prin hematon subintimal, ca și reacțiile vasomotorii modificate (cu producerea de ischemie și altele) reprezintă o altă problemă a bolilor care au la bază ateroscleroza.

Cunoașterea mecanismelor aterogenezei a permis fundamentarea mai exactă și nuanțată a unor măsuri profilactice (verificate și prin practica pe o scară populațională mai mare), ca și a unor măsuri terapeutice care, în principiu, influențează factorii amintiți mai sus.

Bibliografie

1. Adams C.W.M. In: Structure and function of the circulation Eds. Schwartz C.J., Werthessen N.T., Wolf S., Plenum Press, New York, London, 1981, vol. 3, 1;
2. Benditt E.O.: Scientific American (1977), 236, 2, 74;
3. Bondjers G., Wiklund O., Olafsson S-O, Gustafsson A., Björkierud S: In: High density lipoproteins, Eds: Day C.E., Dekker M., New York, 1981, 463;
4. Campbell G.R., Chamley — Campbell J. H., Burnstock G.: In: Structure and function of the circulation. Eds. Schwartz C.J., Werthessen N.T., Wolf S. Plenum Press, New York, London, 1981 vol. 3, 317;
5. Castellet J.J., Fareau L.V., Karnowsky M.J., Rosenberg P.D.: J. Biol. Chem., (1982), 257, 112, 56;
6. Dudea C., Mody E., Ilca M., Dinesch M., Ștefănescu M.: A XV-a Sesiune anuală a C.C.M. Tg.-Mureș, 1989, 45;
7. Harisson G. K., Björkheden T., Bylock A., Bondjers G: Esp. Mol. Path., (1981), 34, 264;
8. Hauss W.H., Grünvald J.: Med. Welt. (1986), 36, 647;
9. Künnert B.: Z. gesamte inn. Med. (1986), 41, 14, 394;
10. Mertz D.P.: Med. Welt (1986), 37, 991;
11. Mody E., Dudea C., Ilca M., Dinesch M.: A XV-a Sesiune anuală a C.C.M. Tg.-Mureș, 1989, 47;
12. Niculescu F., Rus H. G., Vlaicu R.: Clin. Immunol. (1987) 45, 147;
13. Nilsson J.: Acta Med. Scand. (1986) suppl. 715, 25;
14. Ross R.: Arteriosclerosis (1981), 1, 293;
15. Seifert R. A., Schwartz S.M., Bowen-Pope D.: Nature (1984), 311.