

MALALTIES CARDIOVASCULARS. ATEROSCLEROSI I TROMBOSI

LINA BADIMON¹ I VALENTÍ FUSTER²

¹ *Centre d'Investigació Cardiovascular, Institut Català de Ciències Cardiovasculars, CIBERobn
Institut Carlos III, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*

² *Mount Sinai School of Medicine, Nova York, i Centro Nacional
de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid*

Adreça per a la correspondència: Lina Badimon. Centre d'Investigació Cardiovascular
CSIC-ICCC, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Av. de St. Antoni M. Claret, 167.
08025 Barcelona. Tel.: 935 565 880. Adreça electrònica: lbadimon@csic-iccc.org.

RESUM

Tot i la millora en els coneixements sobre l'etiopatogènesi de l'aterotrombosi i l'aparició de nous tractaments per prevenir l'aparició d'esdeveniments isquèemics, s'estima que l'impacte socioeconòmic d'aquesta malaltia, en un futur pròxim, tendirà a augmentar en lloc de disminuir. De fet, es preveu que la malaltia coronària serà la causa principal de mortalitat a tot el món cap al 2020. Les raons principals d'aquest increment es troben en el progressiu envelliment de la població, l'augment de certs factors de risc (obesitat i diabetis) en especial entre els joves, i en factors encara desconeguts que requereixen investigació. A causa de la complexitat i dels nombrosos processos que intervenen en aquesta malaltia que es revisen en aquest article, no hi ha una teràpia única destinada al tractament o prevenció, però sens dubte, la implantació d'uns hàbits de vida saludable i l'educació sanitària dirigida a nens i joves al món occidental i als països en vies de desenvolupament comportarà una reducció en la morbimortalitat per malalties cardiovasculars.

Paraules clau: aterosclerosi, malaltia cardiovascular, matriu extracel·lular, lípid, trombosi.

CARDIOVASCULAR DISEASE. ATHEROSCLEROSIS AND THROMBOSIS

SUMMARY

Although our understanding on the ethiopathogenesis of atherothrombosis and of new treatments for the prevention of ischemic cardiovascular events has significantly improved in the last years, it is foreseen that the socioeconomic impact of cardiovascular disease will keep growing in the near future. In fact, coronary disease will become the first cause of death in the world by 2020. The main reasons for this increased prevalence of the disease reside in the progressive aging of the population, the rise in certain risk factors (such as diabetes and obesity), especially among the young, and the effects that still unidentified cellular, molecular, genetic and environmental factors may have. Given the complexity and the numerous processes that intervene in this disease, as revised in this article, one sole therapy aimed at its prevention and/or healing does not exist. However, without a doubt, the implementation of healthy lifestyle habits and education, targeting children and adolescents, will procure a decrease in the morbidity and mortality associated to cardiovascular disease.

Key words: atherosclerosis, cardiovascular disease, extracellular matrix, lipid, thrombosis.

INTRODUCCIÓ

Les malalties cardiovasculars constitueixen, segons l'Organització Mundial de la Salut, la primera causa de mortalitat total i una causa important de discapacitat. Tot i que afecten de manera molt marcada la població dels països desenvolupats, el 82 % de les morts es donen en països amb ingressos moderats o baixos. S'estima que l'any 2005 van morir 17,5 milions per causes d'aquestes malalties, cosa que representa un 30 % de la mortalitat arreu del món. D'aquestes morts, gairebé 7,2 milions van ser degudes a cardiopatia coronària i 5,7 milions es van deure a un accident cerebrovascular. És més, si no es prenen mesures apropiades es preveu que cap a l'any 2030 les malalties cardiovasculars esdevindran una pandèmia arreu del món i gairebé 23,6 milions de persones moriran per aquesta causa. A Espanya, segons el Ministeri de Sanitat i Consum, els percentatges són si-

milars, ja que l'any 2005 el percentatge de defuncions degudes a malalties cardiovasculars va ser del 32,8 % (Ministeri de Sanitat i Consum, 2006) i a Catalunya del 30,9 %, la primera causa de mortalitat (Generalitat de Catalunya, 2007). Als EUA les últimes dades sobre mortalitat publicades pel Centre de Control de Malalties i Prevenció (Atlanta) el desembre de 2010 tornen a mostrar que les malalties coronàries són la primera causa de mort, seguides per càncer, mentre que l'íctus ha estat desplaçat a la quarta posició per les malalties respiratòries cròniques (Miniño *et al*, 2010). Les morts per malalties cardiovasculars afecten tant homes com dones per igual. Les dones semblen estar més protegides gràcies a les hormones durant l'època fèrtil, però la incidència incrementa un cop arribada la menopausa.

La causa subjacent a les malalties coronàries és l'aterosclerosi i la trombosi. Cal dir, però, que la malaltia aterotrombòtica

forma part de l'espècie humana des dels seus inicis, però no ha estat fins al segle xx que la incidència d'aquesta malaltia ha assolit una magnitud epidèmica. La principal causa de l'increment en les malalties associades a l'aterosclerosi ha estat l'augment en els anys de vida, però també hi ha influït el substancial canvi en l'estil de vida.

ATEROSCLEROSI. BIOLOGIA CEL·LULAR DE LA PROGRESSIÓ DE LESIONS

L'arteriosclerosi és un procés multifactorial que cursa amb l'engruiximent de les artèries amb la conseqüent reducció de la llum del vas. El desenvolupament de la malaltia afecta l'arbre arterial de manera difosa, lesionant fonamentalment les artèries que irriguen el cor (coronàries), el cervell (caròtides, vertebrals i cerebrals), i les extremitats inferiors (aorta, ilíaqües i femorals). Quan afecta artèries de mitjà i gran calibre és anomenada *aterosclerosi* i es caracteritza per lesions circumscrites a la paret arterial anomenades *plaques d'ateroma*, formades principalment per lípids, teixit fibrós, cèl·lules musculars llises vasculars (VSMC) i cèl·lules inflamatòries (Badimon *et al.*, 2011). L'aterosclerosi generalment es complica per la ruptura de la placa i la formació d'un trombe a la seva superfície. La presència del trombe potencia l'obstrucció del vas, induint l'aparició d'isquèmia o necrosi de la zona irrigada pel vas obstruït, fet responsable de les manifestacions clíniques. Així doncs, també s'empra el terme *malaltia aterotrombòtica* constatant la implicació dels dos processos: aterosclerosi i trombosi.

S'han descrit un nombre de factors de risc que contribueixen a la iniciació o progressió del procés ateroscleròtic. Entre aquests es troben: nivells plasmàtics ele-

vats de colesterol transportat en lipoproteïnes de baixa densitat (LDL), hipertensió, tabaquisme, diabetis, obesitat, manca d'activitat física, nivells elevats de lipoproteïna (a) (LP(a)), hiperhomocisteïnèmia, resposta immunitària a processos infecciosos. Tot i això, hi ha altres factors de risc, que malgrat no poder ser modificats, són de gran importància, com l'edat, el sexe i els antecedents familiars (determinats marcadors genètics) (vegeu la figura 1).

Un dels primers esdeveniments que porten a la iniciació de l'aterogènesi és l'acumulació de LDL a la paret vascular i la seva modificació. Les LDL modificades alteren la funcionalitat de l'endoteli amb la conseqüent modificació de les propietats antiaterogèniques d'aquest (Badimon *et al.*, 2011, 2006). A més, incrementen l'expressió de les molècules d'adhesió en les cèl·lules endotelials, afavorint així més reclutament de monòcits circulants i facilitant la migració a l'íntima arterial (vegeu la figura 2). Els monòcits infiltrats es diferencien a macròfags (MØ) a causa de l'estimulació que exerceixen les LDL modificades i les diferents citocines secretades per les cèl·lules endotelials, les VSMC i els limfòcits. D'altra banda, la retenció i modificació de LDL a la paret vascular i la captació pels MØ i les VSMC, a través de diferents receptors, facilita la formació de cèl·lules escumoses que s'acumulen a l'espai subendotelial. Tot i que l'acumulació de cèl·lules escumoses en l'íntima arterial és una característica dels estadis inicials de la malaltia (estria de greix), aquestes cèl·lules també contribueixen a l'evolució de la lesió ateroscleròtica. Si bé la progressiva acumulació lipídica és un dels processos clau en el desenvolupament de la lesió, també ho és la migració i proliferació de les VSMC, processos induïts per múltiples factors de creixement, citocines i altres substàncies produïdes per les cèl·lules endotelials, les VSMC, els MØ i

els limfòcits T (Badimon *et al.*, 2006). Així doncs, l'increment en el contingut lipídic de la lesió i la resposta fibroproliferativa resultat de la migració i proliferació cel·lular entorn del nucli lipídic porten a la formació de plaques ateroscleròtiques més complexes que, a llarg termini, cursen amb símptomes isquèemics (vegeu la figura 2). Observacions clíniques i patològiques mostren que en el desenvolupament dels símptomes aguts és més important la composició de la placa ateroscleròtica (tipus de placa) que el grau d'estenosi (grandària de la placa) que aquesta provoca (Falk *et al.*, 1995; Fernández-Ortiz *et al.*, 1994). Estudis histològics han demostrat que les plaques estables es caracteritzen per tenir poc contingut lipídic i una càpsula fibrosa gruixuda rica en VSMC i matriu extracel·lular (ECM) (Virmani *et al.*, 2000; Juan-Babot *et al.*, 2003). Les VSMC migren de la mitjana cap a l'íntima arterial, on sofreixen canvis fenotípics que les porten a incrementar la secreció d'ECM, responsable de l'estabilitat de les plaques. A diferència d'això, les pla-

ques amb tendència a trencar-se (plaques vulnerables) estan formades per un gran nucli lipídic i una coberta fibrosa prima amb poc contingut de VSMC, escassa quantitat de collagen i un important infiltrat inflamatori (Fuster *et al.*, 1992). Aquest nucli està format per lípid intracel·lular, internalitzat pels MØ i les VSMC, i per lípid extracel·lular, procedent de la retenció de les lipoproteïnes circulants o del que és alliberat per les cèl·lules escumoses que pateixen necrosi. De fet, l'evolució de les lesions envers plaques avançades porta a una davallada en el contingut de VSMC i a un increment en el contingut lipídic, la qual cosa estimula la secreció de metal·loproteases (MMP) per part dels MØ, que degraden l'ECM que conforma la coberta fibrosa, cosa que afavoreix la ruptura de la placa. La ruptura o ulceració de les plaques inestables, procoagulants i protrombòtiques, provoca l'activació de plaquetes i la formació de trombes. Aquest fet pot desencadenar complicacions clíniques o bé contribuir al creixement de la placa de ma-

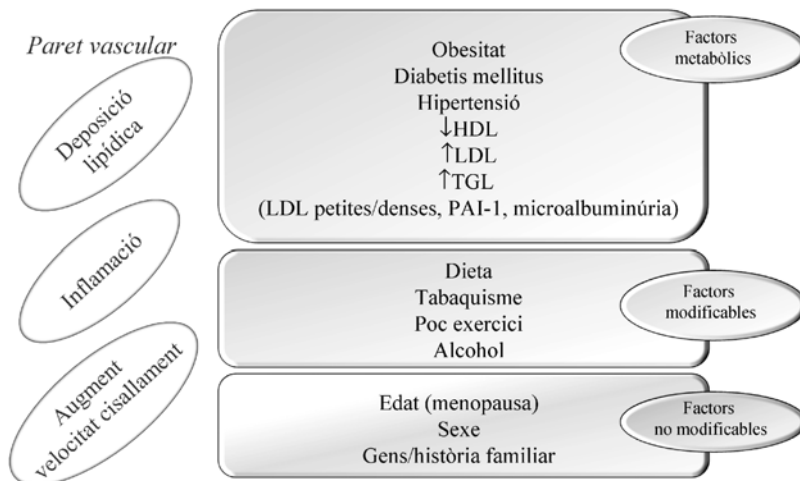


FIGURA 1. Factors de risc cardiovascular més importants i els seus efectes a la paret vascular. PAI-1: inhibidor de l'activador del plasminogen tipus 1; HDL: lipoproteïnes d'alta densitat; LDL: lipoproteïnes de baixa densitat. TGL: triglicèrids.

nera asimptomàtica (Badimon *et al.*, 2011, 1992).

ELS COMPONENTS DE LA PARET VASCULAR EN L'ATEROGÈNESI

L'organització de la paret vascular és semblant en totes les artèries. La paret sana consta de tres capes concèntriques: l'íntima, la capa més interna, constituïda per una monocapa de cèl·lules endotelials orientades longitudinalment, sota les quals es troba la làmina basal i l'ECM; la capa mitjana, formada per capes de VSMC rodejades d'ECM; i l'adventícia, la capa més externa, formada per fibroblasts, fibres elàstiques i feixos de col·lagen, a més de pe-

tits vasos (*vasa vasorum*) encarregats de nodrir les cèl·lules de la capa mitjana. Aquesta capa s'integra en el teixit conjuntiu que acompanya tots els vasos sanguinis. Tot i això, en l'íntima arterial de les lesions ateroscleròtiques, a part de les cèl·lules esmentades, es poden trobar monòcits/MØ, limfòcits T i VSMC, així com acumulació de lípid extracel·lular i intracel·lular (vegeu la figura 2).

Lípids

La presència de lípid en la paret arterial no és un element clau únicament en les plaques ateroscleròtiques més vulnerables, sinó que també té una elevada importància

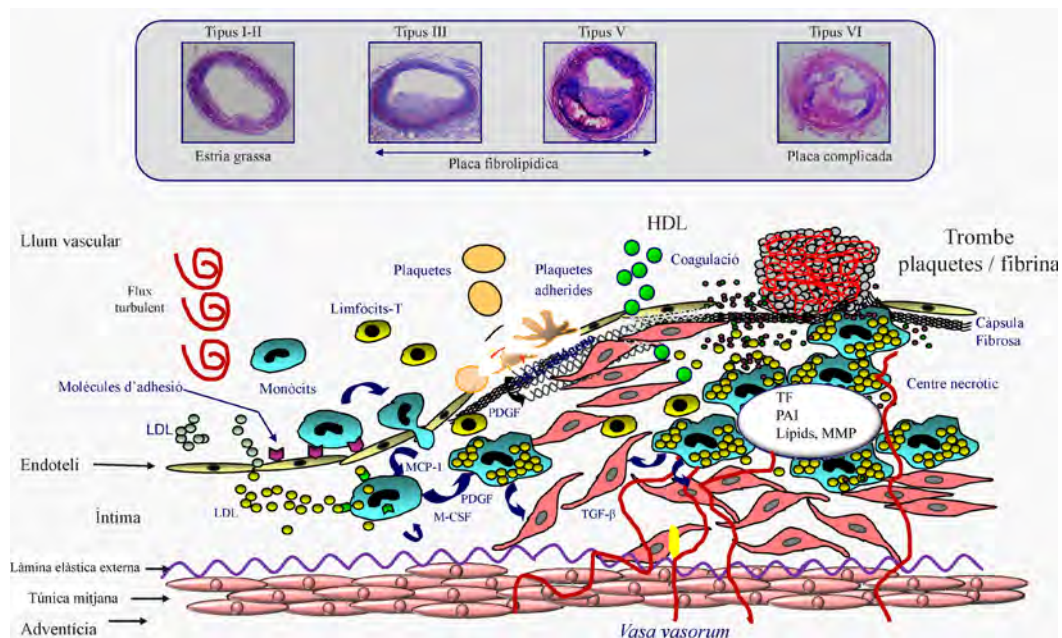


FIGURA 2. Evolució de les lesions ateroscleròtiques. Microfotografies que mostren diferents tipus de lesió en artèries coronàries humanes i diagrama simplificat que mostra els mecanismes moleculars participants en la formació i creixement de les lesions arterioscleròtiques. TGF- β : factor de creixement transformador de tipus β ; MCP-1: proteïna d'atracció de monòcits; PDGF: factor de creixement derivat de plaquetes; TF: factor tissular; PAI-1: inhibidor de l'activador del plasminogen tipus 1; MMP: metal·loproteases de matriu; M-CSF: factor estimulador de formació de colònies de macròfags.

en els primers estadis de la lesió (formació de l'estria de greix). Els principals lípids presents en les plaques ateroscleròtiques són el colesterol i els seus èsters, que poden trobar-se com a lípid intracel·lular o extracel·lular. Les estries de greix estan formades principalment de cèl·lules escumoses i poca o nul·la presència de lípid extracel·lular. Són les lesions ateroscleròtiques avançades les que presenten un important nucli lipídic extracel·lular envoltat d'una coberta fibrosa.

S'han trobat tres tipus de components lipídics extracel·lulars en l'íntima ateroscleròtica arterial (Jerome *et al.*, 2003): *a*) partícules semblants a les LDL plasmàtiques derivades de la retenció o modificació de les LDL plasmàtiques que s'acumulen en l'íntima: agLDL, oxLDL, complexos de LDL amb proteoglicans (LDL-PG), entre d'altres; *b*) petites gotes lipídiques, èsters de colesterol rics en linoleat, d'una grandària (20-400 nm) inferior a la de les gotes intracel·lulars (>400 nm) riques en oleat, i *c*) petites vesícules lipídiques de les quals es desconeix l'origen, encara que s'ha proposat que podrien derivar de lipoproteïnes, de vesícules secretades per cèl·lules escumoses, o bé de la mort per necrosi de les cèl·lules escumoses.

Pel què fa a la presència de lípid intracel·lular, en l'íntima arterial sana, els lípids procedents de les lipoproteïnes són metabolitzats per les cèl·lules vasculares i no s'acumulen, ja que el contingut de colesterol intracel·lular està altament regulat. Però en les lesions ateroscleròtiques, els mecanismes de regulació del colesterol estan inhibits, i el colesterol i els seus èsters són acumulats intercel·lularment, cosa que dóna a la cèl·lula un aspecte escumós (microscòpicament), i per això el nom de cèl·lules escumoses.

Estudis epidemiològics i estudis experimentals pioners van posar de manifest el

paper ateroprotector de les lipoproteïnes d'alta densitat (HDL) envers el desenvolupament i la progressió de l'aterogènesi (Badimon *et al.*, 1989, 1990). Tot i les evidències del paper protector de les HDL, actualment encara es desconeix el mecanisme exacte mitjançant el qual les HDL exerceixen l'efecte beneficiós en la prevenció de la malaltia ateroscleròtica.

Està acceptat que el principal efecte ateroprotector que produeixen les HDL és degut al seu paper com a acceptor de colesterol en el procés anomenat *transport revers de colesterol* (Gotto *et al.*, 2004; Khera *et al.*, 2011), mecanisme que facilita l'eliminació de l'excés de colesterol des dels teixits perifèrics cap al fetge, d'on és secretat a la bilis o reutilitzat per a la síntesi de noves lipoproteïnes. No es poden descartar, però, altres propietats de les HDL que les relacionen amb una reducció del risc cardiovascular i que constitueixen també possibles dianes terapèutiques (Viñals, 1997, 1999; Escudero *et al.*, 2003; Ibanez *et al.*, 2008; Cimmino *et al.*, 2009; Nissen *et al.*, 2003).

Matriu extracel·lular

L'ECM és un ampli compartiment constituït per fibres de collagen i fibres elàstiques incloses en un gel viscoelàstic format per proteoglicans, hialuronat, glicoproteïnes i aigua (Camejo *et al.*, 1998; Wight, 1996). Tots aquests components interactuen entre ells i s'entrecreuen formant un polímer reticular actiu que confereix a la paret les seves propietats biomecàniques (capacitat tensora i compressiva, viscoelasticitat, etc.).

El collagen és el component majoritari de l'ECM de la paret vascular. La principal font de collagen en l'íntima i mitjana de la paret arterial són les VSMC (que modulen la síntesi de collagen segons el fenotip que

presenten), tot i que altres tipus cel·lulars com les cèl·lules endotelials, els fibroblasts o els MØ també en sintetitzen (Barnes *et al.*, 1999). S'han descrit dinou tipus de col·làgens, tretze dels quals s'han trobat a la paret vascular o s'expressen en cèl·lules de la paret vascular *in vitro* (Wight, 1996). S'ha observat que l'expressió i distribució a la paret vascular dels diferents tipus de collagen no és la mateixa. Així, per exemple, el collagen de tipus I s'expressa principalment en la coberta fibrosa i en les regions vascularitzades de les plaques primàries i la proporció és menor en el centre de la placa, on la concentració de lípids és més gran. El collagen de tipus IV es troba altament expressat en la membrana basal i al voltant de les VSMC (Ross, 1995) i dóna lloc a una membrana basal hipertrofiada que afecta principalment la permeabilitat i el metabolisme de les cèl·lules de l'entorn.

El collagen és essencial per al manteniment de la integritat i elasticitat de la paret vascular, però també participa en diverses funcions cel·lulars. Està implicat en processos de diferenciació cel·lular, adhesió, migració, proliferació i apoptosi (Barnes *et al.*, 1999; Ross, 1995), i per això el seu impacte en l'aterogènesi. La glicosilació del collagen pot ser un dels agents promotors de l'aterogènesi, especialment l'associada a diabetis, ja que afavoreix la retenció de les LDL. Però on té un paper clau és en les plaques ateroscleròtiques avançades, ja que un increment en la síntesi de collagen en aquestes regions estabilitza les plaques encara que redueix la llum vascular. Així, un defecte en la síntesi o deposició de collagen en les plaques avançades pot evolucionar envers un debilitament o ruptura de la placa.

Els proteoglicans són molècules hidrofòbiques formades per llargues cadenes de glucosaminoglucans (GAG) unides covalentment a un nucli proteic. Hi ha una gran

varietat de proteoglicans en l'ECM, que es classifiquen segons els GAG que contenen. La principal font de proteoglicans en la paret vascular són les VSMC, encara que les cèl·lules endotelials, els fibroblasts, els mastòcits, els limfòcits i els monòcits també poden sintetitzar-ne. La síntesi de proteoglicans per part dels diferents tipus cel·lulars està específicament regulada tant a escala de síntesi del nucli proteic com de les cadenes de GAG (Viñals *et al.*, 1997). La producció de proteoglicans depèn dels estadis fenotípics cel·lulars, de la presència de determinats factors de creixement i citocines, com ara el factor de creixement derivat de plaquetes (PDGF), el factor de creixement transformador de tipus β (TGF- β) i la interleucina 1 (IL-1), i de la presència de LDL.

El remodelatge de les artèries, la hipertensió, i la progressió de l'aterosclerosi estan acompanyats de canvis en la distribució de proteoglicans en la paret arterial (Wight, 1996; Gutierrez *et al.*, 1997). Així, el versicà es troba principalment en la matriu d'àrees riques en VSMC, en la càpsula fibrosa i en zones marginals, mentre que el decorí es localitza en la coberta fibrosa i en regions riques en MØ en la zona del nucli lipídic de lesions avançades. A més, el versicà, a diferència del decorí, no es troba associat a feixos de collagen. Aquestes dades indiquen que cada tipus de proteoglicans pot tenir un determinat paper biològic en la patogènia de l'aterosclerosi. També s'ha demostrat que, tal com el contingut de condroitina-sulfat-proteoglicà (CSPG) i dermatan-sulfat-proteoglicà (DSPG) es troba incrementat en artèries ateroscleròtiques, els nivells de HSPG es troben disminuïts.

Cèl·lules residents vasculars i monòcits

L'endoteli vascular forma una interfase multifuncional entre la sang circulant i els

diferents teixits i òrgans del cos. Exerceix de barrera permeable i selectiva a través de la qual s'intercanvien macromolècules amb el plasma, i constitueix una activa superfície antitrombòtica. L'endoteli és un òrgan complex i dinàmic que respon a estímuls ambientals i a substàncies vasoactives, agents vasoconstrictors com l'angiotensina II i vasodilatadors com el NO, substàncies que també modulen l'estructura i la funció vascular i influeixen en el creixement o apoptosi de les VSMC, l'adhesió de monòcits i leucòcits i en la trombosi. L'endoteli sembla també un element rellevant en els processos de formació de nous microvasos (neovangiogènesi) en les plaques ateroscleròtiques avançades. El procés de neovascularització requereix la migració i proliferació de les cèl·lules endotelials a fi de generar nous vasos a l'interior de les lesions. L'angiogènesi és activada per diferents factors com el factor de creixement d'endoteli vascular (VEGF) i el factor de creixement de fibroblasts de tipus bàsic (bFGF). El VEGF és un factor angiogènic, mitogen per a les cèl·lules endotelials, que augmenta la permeabilitat vascular i modula la trombogenicitat. Estudis del nostre grup han demostrat que la presència de neovasos en les lesions d'artèries coronàries es correlaciona positivament amb àrees vasculars riques amb deposició lipídica (Juan-Babot *et al.*, 2003; Llorente-Cortés *et al.*, 2004b).

Les VSMC són el component cel·lular majoritari de la paret vascular sana, de les lesions inicials i també de la neointima de les plaques restenòtiques. Constitueixen l'únic tipus cel·lular en la capa mitjana de la paret vascular sana. Així, en la paret arterial sana o en lesions inicials, les VSMC representen un 90-95 % del component cel·lular, percentatge que decau fins a un 50 % en les plaques ateroscleròtiques avançades (Llorente-Cortés *et al.*, 2004b). En les artèri-

es sanes les VSMC presenten un «fenotip contràctil» caracteritzat per respondre a agents agonistes que produeixen la vasoconstricció o la vasodilatació del vas i es caracteritzen per donar suport estructural a les artèries. A més, les VSMC en fenotip contràctil presenten un baix índex proliferatiu i capacitat secretora reduïda d'ECM. Però durant l'aterogènesi les VSMC de la capa mitjana són activades per molècules secretades per la resta de cèl·lules presents en les lesions ateroscleròtiques, i hi induïxen una transformació fenotípica. Així, les VSMC es transformen en cèl·lules que proliferen activament (fenotip sintètic), que migren atretes per agents quimiotàctics i que tenen incrementada la síntesi d'ECM (collagen, elastina i PG). Aquest fet actualment dóna rellevància a la proliferació de les VSMC en l'aterosclerosi espontània, com a factor protector, sobretot per la seva capacitat de sintetitzar les proteïnes de l'ECM que conformen la coberta fibrosa de les plaques.

Recentment en el nostre grup hem demostrat que la migració de les VSMC induïda per agents mitògens, i que s'associa als primers estadis de formació de la lesió, està modulada pels nivells cel·lulars de la proteïna supressora de tumors p53 (Rodríguez-Campos *et al.*, 2001). D'altra banda, hem descrit que les LDL modulen l'expressió de gens clau en el desenvolupament de la lesió. Les LDL regulen a l'alça el factor de transcripció nuclear orfe de receptor-1 (NOR-1), el qual està implicat en la regulació de la proliferació de les VSMC (Martínez-González *et al.*, 2003; Rius *et al.*, 2004). Durant la progressió de la lesió ateroscleròtica les VSMC internalitzen lipoproteïnes retingudes en l'íntima arterial, fet que porta a la transformació en cèl·lules escumoses que s'acumulen, i contribueixen així a incrementar el nucli lipídic i la progressió de les plaques ateroscleròtiques que, a llarg

termini, cursaran amb la reducció de la llum vascular i les conseqüents complicacions isquèmiques.

Les VSMC tenen també un paper important en l'estabilitat de les plaques ateroscleròtiques avançades. La predisposició de les plaques a la ruptura depèn fonamentalment de la seva composició cel·lular. Les plaques amb alt contingut en VSMC són més estables, mentre que les plaques avançades amb una càrrega inflamatòria important són més susceptibles a la ruptura, ja que les cèl·lules inflamatòries són font de citocines, les quals poden induir el procés apoptòtic en les VSMC, o poden inhibir-los la proliferació i la producció de col·lagen, fet que perjudica la formació de la coberta fibrosa i contribueix a la ruptura de la placa. Durant la progressió de la lesió ateroscleròtica s'observa una davallada en el contingut de VSMC. Les VSMC contribueixen també a la reorganització de les plaques després de la seva ruptura, ja sigui espontània o resultat de l'erosió. La formació del trombe fomenta la migració i proliferació de les VSMC i la síntesi d'ECM. Així, es dona la reorganització del trombe per la proliferació de VSMC i de la deposició d'ECM resultant amb l'estabilització de la lesió trombogènica. Cal dir, però, que aquest procés de reparació porta a un ràpid episodi d'expansió de la placa ateroscleròtica. La reorganització de la placa que es produeix després d'un procés trombòtic és semblant a la que té lloc després d'una intervenció de revascularització (angioplastia/stent). Podríem dir que les VSMC tenen un paper fonamental en les respostes de regeneració i remodelatge de la paret vascular associades als diferents estadis de la progressió de l'aterogènesi.

Els monòcits/MØ són cèl·lules infiltrants que contribueixen al desenvolupament de la lesió ateroscleròtica. Un dels primers esdeveniments que porten a la formació de

les lesions ateroscleròtiques és la resposta d'immunitat innata a la presència d'excés de lípids a l'íntima. L'increment en la unió dels monòcits a l'endoteli és degut a l'augment en les molècules d'adhesió: molècula 1 d'adhesió de cèl·lula vascular (VCAM-1) i molècula 1 d'adhesió intercel·lular (ICAM-1), que expressa l'endoteli activat. Els monòcits adherits migren cap a l'íntima atrets per les LDL modificades i per substàncies quimiotàctiques sintetitzades per l'endoteli activat com ara la MCP-1. En l'íntima arterial els monòcits es diferencien a MØ en ser estimulats per les LDL modificades i per diferents molècules (factor de necrosi tumoral α (TNF- α), factor estimulador de colònies de granulòcits i macròfags (GM-CSF), interferó γ (INF- γ) secretades pels limfòcits T, les cèl·lules endotelials i les VSMC (Libby, 2002).

La presència de MØ a l'íntima arterial contribueix a dos nivells en la formació i progressió del nucli lipídic. D'una banda, l'elevada capacitat que presenten els MØ per internalitzar LDL modificades (mitjançant algun dels receptors de la família del receptor *scavenger*) porta a la formació i acumulació de cèl·lules escumoses en la paret del vas. Però l'acumulació lipídica intracel·lular en els MØ és limitada, fet que a llarg termini desencadena la seva mort, que contribueix al nucli lipídic acel·lular. Els MØ contribueixen a la inestabilitat i ruptura de les plaques ateroscleròtiques avançades, ja que són responsables de la secreció d'enzims capaços de degradar el teixit connectiu que conforma la coberta fibrosa que recobreix el nucli lipídic (vegeu la figura 2).

EVOLUCIÓ I COMPLICACIÓ DE LA LESIÓ ATEROSCLERÒTICA

L'aterosclerosi és un procés sistèmic amb manifestacions focals. Aquest concepte és molt important per entendre que una vegada l'aterosclerosi s'ha diagnosticat en un determinat territori, es pot suposar que totes les arteries estan també afectades, encara que la correlació entre el grau de la malaltia en diferents territoris encara no s'hagi demostrat plenament. És més, tot i que l'arbre arterial comparteix l'endoteli i els mateixos factors sistèmics circulants, i fins i tot factors genètics, és possible predir les zones més vulnerables per desenvolupar lesions ateroscleròtiques. Aquestes zones es caracteritzen per una baixa taxa de cisallament o pertorbacions de flux, generalment bifurcacions arterials i punts de ramificació. També cal tenir present que les lesions ateroscleròtiques poden progressar de manera compensatòria (cap a l'exterior del vas), sense comprometre la llum vascular, cosa que es coneix amb el nom de *remodelatge positiu*. Aquestes lesions, en no reduir el flux sanguini, no s'acompanyen

de simptomatologia clínica i progressen de manera silenciosa fins que es manifesten abruptament (ruptura de la placa i consegüent superposició del trombe).

La progressió de les lesions vasculars arterioscleròtiques és pot subdividir en cinc fases fisiològicament o clínicament rellevants, com es demostra a la figura 3 (Fuster *et al.*, 2005).

Fase 1 (lesió inicial). Les lesions són petites, normalment vistes en gent jove, i es categoritzen en tres tipus, com es descriu a continuació: lesions de tipus I, que consisteixen en lesions amb infiltració lipídica i macròfags amb gotes de lípid (*droplets*); lesions de tipus II, que consisteixen en lesions que contenen petits dipòsits lipídics extracel·lulars, macròfags i cèl·lules musculars llises; i les de tipus III, que consisteixen en lesions que tenen dipòsits lipídics i cèl·lules musculars llises rodejades de teixit connectiu extracel·lular i fibrillar.

La fase 2, de lesions avançades, està caracteritzada en lesions que, encara que no són necessàriament estenòtiques, tenen tendència a la ruptura perquè tenen un gran contingut de lípids, molta cèl·lula in-

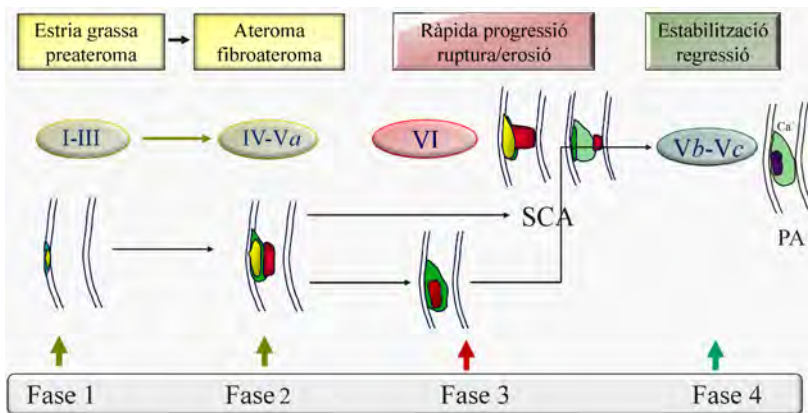


FIGURA 3. Diagrama que mostra l'evolució de les plaques arterioscleròtiques i la seva simptomatologia clínica. SCA: síndrome coronari agut; PA, *angina pectoris*. Modificat de Fuster *et al.* (2005).

flamatòria i un cap fibrós molt prim. Aquestes plaques estan categoritzades morfològicament com una de les dues variants següents: lesions de tipus *iv*, amb lesions confluents amb gran nombre de cèl·lules amb una gran quantitat de lípid extracel·lular dins d'una íntima normal que forma una capa externa (cap), o les tipus *va*, que tenen un nucli lipídic extracel·lular cobert per un cap fibrós. Les plaques de fase 2 es poden desenvolupar cap a les fases agudes 3 i 4.

La fase 3 es caracteritza per lesions de tipus *vi*, agudes i complicades, que s'originen de plaques tipus *iv* o *va* trencades o amb erosions, i que desapareixen la formació de trombes murals no obstructius. Aquest procés és clínicament silenciós, però pot, ocasionalment, portar a presentar angina.

La fase 4 es caracteritza per lesions de tipus *iv* que es compliquen agudament i tenen oclusions trombòtiques fixes i repetitives. Aquest procés és clínicament aparent en forma de síndromes coronàries agudes, episodis que poden ser silenciosos. Dues tercers part de les síndromes coronàries agudes estan causades per trombes oclusius sobre plaques no estenòtiques, però en un terç dels casos els trombes es formen a la superfície de plaques estenòtiques. A les fases 3 i 4 els canvis en la geometria de les plaques trencades, així com l'organització del trombe oclusiu o mural per teixit connectiu, pot portar a plaques que són realment oclusives i amb gran estenosi.

En la fase 5, les lesions estan caracteritzades per ser de tipus *vb* (calcificades) o tipus *vc* (fibròtiques), que poden produir angina. De totes maneres, si estan precedides per estenosi o oclusió amb isquèmia associada, el miocardi pot estar protegit per la circulació col·lateral i aquestes lesions són, per tant, silencioses o clínicament no aparents (vegeu la figura 3).

Factors desencadenants de la ruptura de la placa

D'acord amb estudis anatomopatològics de plaques intactes i trencades, així com proves mecàniques de càpsules fibroses aïllades, la vulnerabilitat d'una placa a la ruptura depèn dels factors següents:

a) *Mida i consistència del nucli ateromatós.* Encara que la placa coronària estenòtica mitjana conté en general un component escleròtic ric en col·lagen ($\geq 70\%$), és la mida i la consistència del nucli ateromatós el que determina l'estabilitat de la lesió. S'ha descrit que com més gran és el nucli ateromatós respecte a la mida de placa, més petit és el gruix de la càpsula fibrosa i més gran la vulnerabilitat de la placa. De fet, quan el nucli ateromatós ocupa entre el 30-40 % del total de la placa, es considera que aquesta placa té alt risc per a la ruptura.

b) *Estructura i duresa de la càpsula fibrosa.* Durant el desenvolupament de la càpsula, les CML es presenten en gran nombre i es produeix un augment en la síntesi de col·lagen que estabilitza les plaques, tot i que es redueixi la llum vascular. No obstant això, determinades plaques ateroscleròtiques poden veure disminuïda la presència de CML encara que estiguin presents nivells elevats de factors de creixement, i per tant disminueix el contingut en col·lagen i augmenta la fragilitat de la placa. De fet, en lesions inicials, les CML representen un 90-95 % del component cel·lular, percentatge que decau fins a un 50 % en les plaques ateroscleròtiques avançades (Llorente-Cortés *et al.*, 2004b). Aquestes evidències indiquen la importància d'identificar i elucidar els mecanismes cel·lulars que comporten la pèrdua de CML en lesions avançades, fet que podria afavorir el disseny de noves estratègies terapèutiques. Mitjançant tècniques d'anàlisi proteòmica i microscòpia confocal el nostre grup ha posat recent-

ment de manifest que les LDL alteren l'expressió i perfil fenotípic de diferents proteïnes associades al citosquelet de les VSMC, especialment de la cadena lleugera de la miosina, tant la isoforma essencial com la reguladora, i indueix a més una desfosforilació d'aquesta última i una alteració en la seva localització subcel·lular (Padro *et al.*, 2008). La fosforilació de la cadena lleugera reguladora de la miosina (MRLC) és un esdeveniment clau per a la formació de complexos d'actina-miosina durant la migració cel·lular de formació de fibres d'actina. Aquest últim procés està regulat també per proteïnes com la gelsolina i la xaperona HSP27, i totes dues veuen modificat el seu perfil proteòmic en VSMC exposades a concentracions aterògenes de LDL (Garcia-Arguinzonis *et al.*, 2010). A més, la internalització de LDL per part de les VSMC induïx una disminució en l'activitat de la metalloproteasa (MMP)-9 (Otero-Viñas *et al.*, 2007), fet que també podria estar potenciant l'efecte inhibitori que tenen les LDL sobre la migració de VSMC i amb això podria contribuir a la inestabilitat i vulnerabilitat de les plaques avançades (vegeu la figura 2).

Típicament, les plaques amb una capa fibrosa prima cobrint el nucli lipídic i un alt contingut en FT són les que presenten més capacitat de ruptura i d'induir trombosi (Toschi *et al.*, 1997). La proximitat de l'FT i les àrees riques en lípids en les lesions ateroscleròtiques avançades suggereixen que les LDL estan implicades en l'expressió cel·lular de FT. Donant suport a aquesta hipòtesi s'ha demostrat que les lipoproteïnes modificades afecten l'expressió i activitat de FT en VSMC. Schecter *et al.* (2000) han proposat que les VSMC tenen la capacitat de secretar micropartícules riques en FT, a través d'un mecanisme independent dels processos d'apoptosi cel·lular. De fet, hi ha evidències d'un augment de micropartícu-

les circulants riques en FT en pacients amb síndrome coronària aguda i en pacients amb síndrome metabòlica. El nostre grup ha demostrat que la interacció LRP-1/LDL agregades és un dels mecanismes per induir l'expressió de FT, en un procés que depèn de la translocació de RhoA a membrana i l'alliberament de micropartícules enriquides en FT actiu a la matriu extracel·lular (Llorente-Cortes *et al.*, 2004a). Junta-ment amb les VSMC, els macròfags són l'altra font important de FT en la paret arterial; l'FT en VSMC es localitza preferentment en les cavèoles, mentre que en monòcits/macròfags es troba prioritàriament en àrees enriquides en clatrina (Hamik *et al.*, 1999).

c) *Procés d'inflamació a la càpsula fibrosa.* Els macròfags i les cèl·lules escumoses dels nuclis ateromatosos i de la càpsula fibrosa són responsables de la vulnerabilitat de la lesió, ja sigui mitjançant la degradació de l'ECM per fagocitosis directa o bé per l'alliberament de factors quimiotàctics i citocines que atrauen al nucli ateromatós macròfags addicionals i cèl·lules T. S'ha observat que les lesions causants de les síndromes coronàries agudes contenen molts més macròfags que les lesions que produeixen angina estable (14 % enfront del 3 % de placa ocupada per macròfags) (Moreno *et al.*, 1994). Diversos estudis han revelat que els macròfags relacionats amb la ruptura estan activats, cosa que indica inflamació en curs en el lloc de la ruptura de la placa. La presència d'estímuls proinflamatoris (proteïna C reactiva, citocines, etc.) també afavoreix l'apoptosi dels macròfags, que alliberen el seu contingut en factor tissular (TF). En entrar el TF en contacte amb la sang circulant, promou la formació de trombina i la trombosi. Per això, l'apoptosi dels macròfags podria ser considerada com el vincle d'unió entre la inflamació i les complicacions trombòtiques

que tenen lloc durant la malaltia ateroscleròtica.

La contribució d'altres cèl·lules inflammatòries (limfòcits T i neutròfils) en l'aterosclerosi i en lesions vulnerables està menys definida. Els limfòcits T estan presents en totes les fases aterogèniques, cosa que suggereix que es dona una resposta immunitària dirigida a antígens específics derivats de les LDL oxidades. A més, faciliten la propagació de la resposta immunitària (atraient més leucòcits al nucli de la lesió), estimulen als macròfags i redueixen la població de VSMC. Els neutròfils poques vegades es troben en plaques intactes, però de vegades poden ser trobats en plaques trencades situades per sota dels trombes coronaris; es creu que penetren en aquestes plaques poc després de la ruptura.

d) Neovascularització. Les lesions vulnerables habitualment contenen abundant neovascularització, de la mateixa manera que presenten una adventícia que té la vascularització augmentada (nombrosos *vasa vasorum*) (Boer *et al.*, 1999; Moulton, 2001). La formació de nous vasos facilita la localització de cèl·lules inflammatòries i de mediadors en el lloc de la lesió, i amplifica així la resposta inflammatòria i la destrucció de teixit. Recentment s'ha postulat que l'origen d'aquests vasos podria venir de les cèl·lules progenitores, presents a la placa o circulant per la sang provinents de la medulla òssia. Igualment, es creu que a causa de l'ambient inflamatori en el qual es desenvolupa el creixement dels vasos, els macròfags també col·laborarien en el procés de neovascularització. De fet, en el nostre grup hem detectat en plaques vulnerables d'origen carotídi mitjançant la tecnologia de microips possibles nous candidats involucrats en la diferenciació de monòcits a macròfags (*Grb2-like adaptor protein* o Gads), en apoptosi (receptor associat a factor 4 del factor de necrosi tumoral [TRAF4]

i topoisomerasa- α -II [TOPO-II- α]) i angiogènesi (cinasa terminal c-jun, JNK; molècula d'adhesió de la unió cel·lular; JAM-1) (Slevin *et al.*, 2006).

e) Fatiga. Hi ha, també, una important contribució d'esdeveniments mecànics en la inestabilització de les plaques ateroscleròtiques: estirament, comprensió, plegament i flexió, que si són cíclics, poden fatigar i debilitar la càpsula fibrosa i facilitar-ne la ruptura espontània. D'aquesta manera, si es disminueix la freqüència (ritme cardíac) i la magnitud de la càrrega (relacionada amb el flux i la pressió), es redueix el risc de ruptura de la placa.

En resum, les plaques amb poc contingut en lípids i fibroses (anomenades *plaques estables*) són dures, i sovint resistents al trencament. Aquest tipus de lesions representen la major part dels processos ateroscleròtics, però suposen una petita proporció dels episodis clínics quan el flux està compromès (episodis d'isquèmia). No obstant això, generalment tapen el vas d'una manera tan lenta i progressiva que permeten el desenvolupament de vasos col·laterals i, per tant, les manifestacions clíniques són escasses a llarg termini. Per contra, les plaques fibrolipídiques contenen un important nucli lipídic que és avascular, hipocel·lular (excepte a la perifèria, on es troben preferentment les cèl·lules escumoses), ric en èsters de colesterol i molt tou, sense suport del col·lagen, i per això són molt més vulnerables a la ruptura. Aquestes plaques són responsables de la majoria dels incidents clínics. El trencament normalment té lloc on la càpsula fibrosa és més fina, està infiltrada amb més nombre de cèl·lules escumoses i on la suma de les forces físiques que actuen sobre la placa és més forta. En el cas de les plaques excèntriques, aquest punt és sovint l'àrea de l'extrem (*shoulder*) de la placa, en què l'extrem de la placa s'uneix amb el

vas adjacent menys lesionat (Fuster *et al.*, 1992).

COMPLICACIÓ DE LES LESIONS. FORMACIÓ DEL TROMBE

Factors que determinen la formació del trombe

El trencament d'aquestes plaques ateroscleròtiques vulnerables exposa al torrent circulatori diversos factors protrombòtics (per exemple, TF) que indueixen l'adhesió i agregació plaquetària amb la consegüent formació de trombes (procés aterotrombòtic) i la possible aparició d'una síndrome coronària aguda (angina inestable i infart de miocardi) o fins i tot la mort. Sota aquestes condicions, la dinàmica en la deposició plaquetària i la consegüent formació del trombe estan regulades a escala local per: *a)* el grau d'estenosi, *b)* el tipus de lesió, i *c)* la composició de la placa ateroscleròtica (Badimon *et al.*, 1993).

a) Grau d'estenosi i reologia local. La lesió coronària responsable de l'infart és, en general, lleugerament estenòtica, cosa que suggereix que la superfície exposada és el determinant primari de l'oclusió aguda, més que el grau d'estenosi de la lesió. No obstant això, l'acceleració i desacceleració posterior de la sang quan passa a través d'una estenosi contribueix a la formació del trombe i als seves característiques estructurals (Badimon *et al.*, 1986).

b) Tipus de lesió (superfície exposada al torrent circulatori). Es creu que la majoria de les síndromes isquèmiques coronàries són el resultat d'una sobtada trombosi luminal, que pot estar determinada per tres malalties diferents: 1) erosió de la lesió ateroscleròtica, 2) trencament de la placa, i 3) presència de nòduls calcificats (Virmani *et al.*, 2006). Prèviament hem demostrat en el

nostre grup que l'exposició de paret vascular desendotelitzada (p. ex, erosió vascular) a flux sanguini elevat (similar al d'una artèria coronària estenosada) indueix un lleuger estímul trombogènic que sol limitar-se a una significativa deposició plaquetària sobre el vas exposat, que arriba a un màxim després de 5-10 min d'exposició, però que després pot ser embolitzat per les forces reològiques, de manera que es produeix una oclusió mínima i transitòria (Badimon *et al.*, 1986, 1989). En canvi, el trencament de la placa, i per tant, l'exposició de fibres de collagen i components interns de la placa, no solament indueix una deposició plaquetària de doble magnitud que l'assolida per l'erosió, sinó que, encara en presència d'un alt flux sanguini, el trombe no és del tot embolitzat i roman parcialment ancorat a la superfície danyada, i es produeix en aquest cas una oclusió trombòtica relativament persistent. Les característiques del vas exposat (p. ex., evolució de lesió subjacent) per erosió o ruptura determinen el tipus de resposta trombòtica. És més, la presència d'aquest trombe mural actua com a potent estímul trombogènic (Lassila *et al.*, 1990). En tercer lloc, la menys comuna de totes les lesions es caracteritza per l'exposició al torrent circulatori de nòduls calcificats. Aquests mostren una placa subjacent calcificada en què se superposen nòduls ossis que resulten en la discontinuïtat de la capa fibrosa, que està, a la vegada, desproveïda de cèl·lules endotelials. Hi ha diversos estudis basats en la incidència relativa de la ruptura, erosió o presència de nòduls calcificats. En estudis de mort sobtada (Virmani *et al.*, 2000) s'ha observat que, dins de les morts amb etiologia subjacent coneguda, del 55 % al 60 % eren degudes a trencament de placa, del 30 % al 35 % eren degudes a una erosió de la placa, mentre que només del 2 % al 7 % eren causades per la presència de nò-

duls calcificats. Per contra, estudis basats en autòpsies de pacients hospitalitzats van demostrar que el fenomen d'erosió tenia menys incidència (20-25 %) en el cas d'infart de miocardi (Arbustini *et al.*, 1999). No obstant això, aquestes incidències poden variar, els processos de ruptura de placa ocorren amb més freqüència en homes de menys de cinquanta anys amb perfils lipídics anormals, mentre que el procés d'erosió es troba incrementat en pacients fumadors i en dones premenopàusiques (Virmani *et al.*, 2006).

c) *Composició de la lesió.* La naturalesa de la superfície exposada és un factor determinant per a la progressió ràpida d'una placa inestable a trombe oclusiu o perquè aquesta persisteixi com a trombe mural no oclusiu (Badimon *et al.*, 1992). En el nostre grup hem analitzat, mitjançant la cambra de perfusió Badimon (Fernandez-Ortiz *et al.*, 1994; Vilahur *et al.*, 2004), la contribució relativa dels diferents components de les plaques ateroscleròtiques humanes (estries grasses, plaques escleròtiques, plaques fibrolipídiques, nucli ateromatós i plaques hiperplàsiques) en la formació del trombe agut. Els resultats reflecteixen que el nucli ateromatós és el substrat més trombogènic i per això és el component de la placa ateroscleròtica que presenta més risc de desencadenar trombosi després del trencament espontani o induït.

CONCLUSIONS

Tot i la millora en els coneixements sobre l'etiopatogènesi de l'aterotrombosi i l'aparició de nous tractaments per prevenir l'aparició d'esdeveniments isquèemics, s'estima que l'impacte socioeconòmic d'aquesta malaltia, en un futur pròxim, tendeix a augmentar en lloc de disminuir. De fet, es preveu que la malaltia coronària serà la

principal causa de mortalitat a tot el món cap al 2020. Les raons principals d'aquest increment es troben en el progressiu envelliment de la població i l'augment de certs factors de risc (obesitat i diabetis), en especial entre els joves. A causa de la complexitat i dels nombrosos processos que intervenen en aquesta malaltia, no hi ha una teràpia única destinada al tractament o la prevenció, però sens dubte, la implantació d'uns hàbits de vida saludable i l'educació sanitària dirigida a nens i joves al món occidental i als països en vies de desenvolupament comportarà una reducció en la morbimortalitat per malalties cardiovasculars.

AGRAÏMENTS

Aquest article ha estat possible gràcies al finançament del CIBERobn CB06/03, Instituto de Salud Carlos III, SAF2006-10091, SAF2010-16549, Red Temática de Investigación Cooperativa TERCEL RD06/0010/0017, i la càtedra d'Investigació Cardiovascular, Fundació Jesús Serra.

BIBLIOGRAFIA

- ARBUSTINI, E.; DAL BELLO, B.; MORBINI, P.; BURKE, A. P.; BOCCIARELLI, M.; SPECCHIA, G.; VIRMANI, R. (1999). «Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction». *Heart*, 82: 269-272.
- BADIMON, J. J.; BADIMON, L.; FUSTER, V. (1989). «High density lipoprotein plasma fraction inhibits aortic fatty streaks in cholesterol-fed rabbits». *J. Lab. Invest.*, 60: 455-461.
- (1990). «Regression of atherosclerosis lesions by high density plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit». *J. Clin. Invest.*, 85: 1234-1241.
- BADIMON, J. J.; FUSTER, V.; CHESEBRO, J. H.; BADIMON, L. (1993). «Coronary atherosclerosis. A multifactorial disease». *Circulation*, 87: II3-16.

- BADIMON, L.; BADIMON, J. J. (1989). «Mechanisms of arterial thrombosis in nonparallel streamlines: platelet thrombi grow on the apex of stenotic severely injured vessel wall. Experimental study in the pig model». *J. Clin. Invest.*, 84: 1134-1144.
- BADIMON, L.; BADIMON, J. J.; GALVEZ, A.; CHESEBRO, J. H.; FUSTER, V. (1986). «Influence of arterial damage and wall shear rate on platelet deposition. Ex vivo study in a swine model». *Arteriosclerosis (Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.)*, 6: 312-320.
- BADIMON, L.; CHESEBRO, J. H.; BADIMON, J. J. (1992). «Thrombus formation on ruptured atherosclerotic plaques and rethrombosis on evolving thrombi». *Circulation*, 86: III, 74- III, 85.
- BADIMON, L.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; LLORENTE-CORTÉS, V.; RODRÍGUEZ, C.; PADRÓ, T. (2006). «Cell biology and lipoproteins in atherosclerosis». *Curr. Mol. Med.*, 6: 439-456.
- BADIMON, L.; STOREY, R.; VILAHUR, G. (2011). «Update on lipids, inflammation and atherothrombosis». *Thromb. Haemost.*, 105 (supl. 1): S34-S42.
- BARNES, M. J.; FARNDAL, R. W. (1999). «Collagens and atherosclerosis». *Exp. Gerontol.*, 34: 513-525.
- BOER, O. J. DE; WAL, A. C. VAN DER; TEELING, P.; BECKER, A. E. (1999). «Leucocyte recruitment in rupture prone regions of lipid-rich plaques: a prominent role for neovascularization?» *Cardiovasc. Res.*, 41: 443-449.
- CAMEJO, G.; HURT-CAMEJO, E.; WIKLUND, O.; BONDJERS, G. (1998). «Association of apoB lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis». *Atherosclerosis*, 139: 205-222.
- CIMMINO, G.; IBANEZ, B.; VILAHUR, G.; SPEIDL, W. S.; FUSTER, V.; BADIMON, L.; BADIMON, J. J. (2009). «Up-regulation of reverse cholesterol transport key players and rescue from global inflammation by ApoA-I(Milano)». *J. Cell Mol. Med.*, 13: 3226-3235.
- ESCUDERO, I.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; ALONSO, R.; MATA, P.; BADIMON, L. (2003). «Experimental and interventional dietary study in humans on the role of HDL, fatty acid composition in PGI2 release and Cox-2 expression by VSMC». *Eur. J. Clin. Invest.*, 33: 779-786.
- FALK, E.; SHAH, P. K.; FUSTER, V. (1995). «Coronary plaque disruption». *Circulation*, 92: 657-671.
- FERNÁNDEZ-ORTIZ, A.; BADIMON, J. J.; FALK, E.; FUSTER, V.; MEYER, B.; MAILHAC, A.; WENG, D.; SHAH, P. K.; BADIMON, L. (1994). «Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture». *J. Am. Coll. Card.*, 23: 1562-1569.
- FUSTER, V.; BADIMON, L.; BADIMON, J. J.; CHESEBRO, J. H. (1992). «The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes». *N. Engl. J. Med.*, 326: 242-250 [Part 1], *N. Engl. J. Med.*, 326: 310-318 [Part 2].
- FUSTER, V.; MORENO, P. R.; FAYAD, Z. A.; CORTI, R.; BADIMON, J. J. (2005). «Atherothrombosis and high-risk plaque. Part I: evolving concepts». *J. Am. Coll. Cardiol.*, 46: 937-954.
- GARCÍA-ARGUINZONIS, M.; PADRÓ, T.; LUGANO, R.; LLORENTE-CORTÉS, V.; BADIMON, L. (2010). «Low-density lipoproteins induce heat shock protein 27 dephosphorylation, oligomerization, and subcellular relocalization in human vascular smooth muscle cells». *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 30: 1212-1219.
- GENERALITAT DE CATALUNYA, DEPARTAMENT DE SALUT (2007). <<http://www.gencat.cat/salut/dep-salut/html/ca/premsa/doc31237.html>>.
- GOTTO, A. M.; BNRINTON, E. A. (2004). «Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease». *J. Am. Coll. Cardiol.*, 43: 717-724.
- GUTIERREZ, P.; O'BRIEN, K. D.; FERGUSON, B. M.; NIKKARI, S. T.; ALPERS, C. E.; WIGHT, T. N. (1997). «Differences in the distribution of versican, decorin, and biglycan in atherosclerotic human coronary arteries». *Cardiovasc. Pathol.*, 6: 271-278.
- HAMIK, A.; SETIADI, H.; BU, G.; MCEVER, R. P.; MORRISSEY, J. H. (1999). «Down-regulation of monocyte tissue factor mediated by tissue factor pathway inhibitor and the low density lipoprotein receptor-related protein». *J. Biol. Chem.*, 274: 4962-4969.
- IBANEZ, B.; VILAHUR, G.; CIMMINO, G.; SPEIDL, W. S.; PINERO, A.; CHOL, B. G.; ZAFAR, M. U.; SANTOS-GALLEGO, C. G.; KRAUSE, B.; BADIMON, L.; FUSTER, V.; BADIMON, J. J. (2008). «Rapid change in plaque size, composition, and molecular footprint after recombinant apolipoprotein A-I Milano (ETC-216), administration: magnetic resonance imaging study in an experimental model of atherosclerosis». *J. Am. Coll. Cardiol.*, 51: 1104-1109.
- JEROME, W. G.; YANCEY, P. G. (2003). «The role of microscopy in understanding atherosclerotic lysosomal lipid metabolism». *Microsc. Microanal.*, 9: 54-67.
- JUAN-BABOT, J. O.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; BERROZPE, M.; BADIMON, L. (2003). «Neovascularization in human coronary arteries with lesions of different severity». *Rev. Esp. Cardiol.*, 56: 978-986.
- KHERA, A. V.; CUCHEL, M.; LLERA-MOYA, M. DE LA; RODRIGUES, A.; BURKE, M. F.; JAFRI, K.; FRENCH, B.

- C.; PHILLIPS, J. A.; MUCKSAVAGE, M. L.; WILENSKY, R. L.; MOHLER, E. R.; ROTHBLAT, G. H.; RADER, D. J. (2011). «Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis». *N. Engl. J. Med.*, 364: 127-135.
- LASSILA, R.; BADIMON, J. J.; VALLABHAJOSULA, S.; BADIMON, L. (1990). «Dynamic monitoring of platelet deposition on severely damaged vessel wall in flowing blood. Effects of different stenoses on thrombus growth». *Arteriosclerosis (Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.)*, 10: 306-315.
- LIBBY, P. (2002). «Inflammation in atherosclerosis». *Nature*, 420: 868-874.
- LLORENTE-CORTÉS, V.; OTERO-VIÑAS, M.; BERROZPE, M.; BADIMON, L. (2004a). «Intracellular lipid accumulation, low density lipoprotein receptor-related protein expression, and cell survival in vascular smooth muscle cells derived from normal and atherosclerotic human coronaries». *Eur. J. Clin. Invest.*, 34: 182-190.
- LLORENTE-CORTES, V.; OTERO-VINAS, M.; CAMINO-LOPEZ, S.; LLAMPAYAS, O.; BADIMON, L. (2004b). «Aggregated low-density lipoprotein uptake induces membrane tissue factor procoagulant activity and microparticle release in human vascular smooth muscle cells». *Circulation*, 110: 452-459.
- MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; RIUS, J.; CASTELLÓ A.; CASES-LANGHOFF, C.; BADIMON, L. (2003). «Neuron-derived orphan receptor-1 (NOR-1) modulates vascular smooth muscle cell proliferation». *Circulation Res.*, 92: 96-103.
- MINIÑO, A. M.; XU, J.; KOCHANÉK, K. D. (2010). «Deaths: preliminary data for 2008». *Natl. Vital Stat. Rep.*, 59: 1-72.
- MINISTERI DE SANITAT I CONSUM (2006). *Palabras de la ministra de sanidad y consumo en la inauguración del congreso mundial de cardiología* [en línea]. <<http://www.msps.es/gabinetePrensa/discursos/Interv/archivos/050906100914.pdf>>.
- MORENO, P. R.; FALK, E.; PALACIOS, I. F.; NEWELL, J. B.; FUSTER, V.; FALLON, J. T. (1994). «Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture». *Circulation*, 90: 775-778.
- MOULTON, K. S. (2001). «Plaque angiogenesis and atherosclerosis». *Curr. Atheroscler. Rep.* 3: 225-233.
- NISSEN, S. E.; TSUNODA, T.; TUZCU, E. M.; SCHOENHAGEN, P.; COOPER, C. J.; YASIN, M.; EATON, G. M.; LAUER, M. A.; SHELDON, W. S.; GRINES, C. L.; HALPERN, S.; CROWE, T.; BLANKENSHIP, J. C.; KERENSKY, R. (2003). «Effect of recombinant Apo A-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial». *JAMA*, 290: 2292-2300.
- OTERO-VINAS, M.; LLORENTE-CORTES, V.; PENA, E.; PADRO, T.; BADIMON, L. (2007). «Aggregated low density lipoproteins decrease metalloproteinase-9 expression and activity in human coronary smooth muscle cells». *Atherosclerosis*, 194: 326-333.
- PADRO, T.; PENA, E.; GARCIA-ARGUINZONIS, M.; LLORENTE-CORTES, V.; BADIMON, L. (2008). «Low-density lipoproteins impair migration of human coronary vascular smooth muscle cells and induce changes in the proteomic profile of myosin light chain». *Cardiovasc. Res.*, 77: 211-220.
- RIUS, J.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; CRESPO, J.; BADIMON, L. (2004). «Involvement of neuron-derived orphan receptor-1 (NOR-1) in LDL-induced mitogenic stimulus in vascular smooth muscle cells: role of CREB». *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 24: 697-702.
- RODRIGUEZ-CAMPOS, A.; RUIZ-ENRIQUEZ, P.; FARAU-DO, S.; BADIMON, L. (2001). «Mitogen-induced p53 downregulation precedes vascular smooth muscle cell migration from healthy tunica media and proliferation». *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 21: 214-219.
- ROSS, R. (1995). «Cell biology and atherosclerosis». *Annu. Rev. Physiol.*, 57: 791-804.
- SCHecter, A. D.; SPIRN, B.; ROSSIKHINA, M.; GIESEN, P. L.; BOGDANOV, V.; FALLON, J. T.; FISHER, E. A.; SCHNAPP, L. M.; NEMERSON, Y.; TAUBMAN, M. B. (2000). «Release of active tissue factor by human arterial smooth muscle cells». *Circ. Res.*, 87: 126-132.
- SLEVIN, M.; ELASBALL, A. B.; MIGUEL TURU, M.; KRUPINSKI, J.; BADIMON, L.; GAFFNEY, J. (2006). «Identification of differential protein expression associated with development of unstable human carotid plaques». *Am. J. Pathol.*, 168: 1004-1021.
- TOSCHI, V.; GALLO, R.; LETTINO, M.; FALLON, J. T.; GERTZ, S. D.; FERNÁNDEZ-ORTIZ, A.; CHESEBRO, J. H.; BADIMON, L.; NEMERSON, Y.; FUSTER, V.; BADIMON, J. J. (1997). «Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques». *Circulation*, 95: 594-599.
- VILAHUR, G.; SEGALÉS, E.; CASANI, L.; BADIMON, L. (2004). «A novel anti-ischemic nitric oxide donor inhibits thrombosis without modifying haemodynamic parameters». *Thromb. Haemost.*, 91: 1035-1043.
- VIÑALS, M.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; BADIMON, J. J.; BADIMON, L. (1997). «HDL-induced prostacyclin release in smooth muscle cells is dependent on cyclooxygenase-2 (Cox-2)». *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 17: 3481-3488.

- VIÑALS, M.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; BADIMON, L. (1999). «Regulatory effects of HDL, on smooth muscle cell prostacyclin release». *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 19: 2405-2411.
- VIRMANI, R.; BURKE, A. P.; FARB, A.; KOLOGIE, F. D. (2006). «Pathology of the vulnerable plaque». *J. Am. Coll. Cardiol.*, 47: C13-18.
- VIRMANI, R.; KOLOGIE, F. D.; BURKE, A. P.; FARB, A.; SCHWARTZ, S. M. (2000). «Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions». *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20: 1262-1275.
- WIGHT, T. N. (1996). «The vascular extracellular matrix». A: FUSTER, V.; ROSS, R.; TOPOL, E. (ed.). *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Filadèlfia: Lippincot-Raven, 421-440.

SOBRE ELS AUTORS

Lina Badimon i Maestro (Barcelona, 1953). Professora d'investigació del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) i directora del Centre d'Investigació Cardiovascular (CIC), centre mixt entre l'Institut Català de Ciències Cardiovasculars (ICCC) i el CSIC, ubicat a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau - UAB, Barcelona. Directora de la càtedra de Recerca Cardiovascular Jesús Serra de la UAB, *lecturer adjunct associate professor* de medicina i cardiologia al Mount Sinai School of Medicine, Nova York, i *visiting professor* de la Manchester Metropolitan University, Regne Unit. Autora de més de 460 documents entre revisions, capítols de llibres i articles originals, publicats en les més prestigioses revistes científiques en l'àrea cardiovascular, que han estat referenciats més de 13.600 vegades en la bibliografia científica. La professora Badimon és *fellow* de l'Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Council i del Basic Cardiovascular Science Council de l'American Heart Association (FAHA), *fellow* de l'European Society of Cardiology (FESC), acadèmica nu-

meraria de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, acadèmica corresponent de la Real Academia Nacional de Farmacia i membre del comitè editorial de diverses publicacions científiques internacionals i nacionals. El 1993 va rebre el premi Narcís Monturiol al mèrit científic i el 2004 va ser distingida amb la Creu de Sant Jordi de la Generalitat de Catalunya. Recentment ha estat mereixedora de l'Albert Struyvenberg Medal de la European Society for Clinical Investigation (2010).

Valentí Fuster i Carulla (Barcelona, 1943). El doctor Fuster ha estat el president de l'American Heart Association i de la World Heart Federation. Actualment és el director del Mount Sinai Heart Center de Nova York, membre de l'Institute of Medicine of the National Academy of Science (director del Comitè sobre la Prevenció de l'Epidèmia Global de Malalties Cardiovasculars) i director general del Centre Nacional d'Investigacions Cardiovasculars (CNIC) a Madrid. Ha dut a terme investigació pionera translacional en la comprensió, prevenció i tractament de l'aterosclerosi coronària a escala mundial, i ha estat reconeguda amb el premi més prestigiós al món en l'àrea cardiovascular, el 2011 Le-foulon Deland Prize, atorgat per l'Institute of France i l'Academy of Sciences. Ha rebut els quatre grans premis d'investigació de les quatre organitzacions internacionals de l'àrea cardiovascular (American Heart Association, American College of Cardiology, European Society of Cardiology, Interamerican Society of Cardiology). A més, ha rebut la Medalla d'Or de la European Society of Cardiology i de l'American Heart Association. Guardonat el 1996 amb el Premi Príncep d'Astúries de Ciència i Tecnologia. Vint-i-set universitats reconegudes d'arreu del món li han concedit el títol de doctor *honoris causa*.