

Reendotelización, engrosamiento intimal y remodelado vascular. ¿Un denominador común?

José Martínez-González y Lina Badimon

Centro de Investigación Cardiovascular. IIBB/CSIC-Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Las intervenciones de revascularización coronaria causan una lesión a la pared vascular que conlleva desendotelización y daño de capas más profundas, como la media e incluso la adventicia. La invariable pérdida del endotelio que sucede a estas intervenciones priva temporalmente a la pared de todas las funciones protectoras que ésta realiza: cubierta antitrombótica, permeabilidad selectiva de células y macromoléculas y regulación de la actividad de las células musculares lisas (CML) de la media (tono vascular/respuesta proliferativa). Aunque los mecanismos moleculares implicados en la recuperación de un endotelio funcional se activan de forma inmediata¹, la exposición de la pared desprovista de endotelio puede persistir durante varias semanas, lo que activa la adhesión plaquetaria y la liberación de factores quimiotácticos y mitogénicos que ponen en marcha la reparación de la pared vascular². Dicha reparación implica a las CML, que proliferan y secretan matriz extracelular³, y a las células endoteliales (CE), que a partir de los bordes del endotelio intacto colonizan las áreas contiguas desendotelizadas⁴. Los efectos sobre el tamaño de lumen y el engrosamiento de la pared de estos procesos celulares y moleculares parecen también depender del tipo de remodelado vascular que prevalece en cada caso (constrictivo frente a alargamiento adaptativo)^{5,6}.

Mediante angioplastia experimental se ha observado que las células endoteliales entran en fase replicativa en las primeras 24 h, actividad que normalmente cesa de 6 a 10 semanas posdilatación, dependiendo de la especie y del grado de desendotelización sufrida por el vaso. La información sobre reendotelización en pacientes es muy limitada⁴; se considera que el proceso no tiene lugar de forma muy activa antes de un mes y que éste normalmente es completo al cabo de 5 meses.

En este número de la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA se presenta un artículo original con resultados provocativos sobre la evolución de las lesiones postangioplastia en relación con la respuesta vasodilatadora dependiente de endotelio en pacientes con enfermedad de un vaso a los 6 meses de practicada la angioplastia⁷.

La reendotelización se activa por la pérdida de la inhibición por contacto de la replicación, que mantiene al endotelio inactivo, y por la liberación local de factores que específicamente potencian dicha actividad. Estos factores no son del todo conocidos, aunque las investigaciones más recientes atribuyen un papel preponderante al factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF)⁸ y al factor de crecimiento derivado de fibroblastos (FGF)⁹. El primero de ellos es sintetizado por las CML y ejerce un efecto trófico de forma relativamente específica sobre las CE, mientras que el FGF lo producen y almacenan tanto las CE como las CML, y ejerce efectos sobre ambas. El efecto de estos factores, particularmente del FGF, puede prolongarse en el tiempo ya que puede permanecer activo unido a proteínas de matriz extracelular.

Sin embargo, el endotelio regenerado suele presentar anomalías morfológicas (tamaño, forma y disposición celular) y suele exhibir una funcionalidad alterada semanas después de que la reendotelización haya sido completa^{10,11}. La función endotelial se suele evaluar de forma indirecta a través de la determinación de la relajación dependiente de endotelio, esto es, la capacidad del endotelio de liberar sustancias vasoactivas que actúan sobre las CML de la media, en respuesta a estímulos como la acetilcolina. Esta actividad es debida, sobre todo, a la producción de óxido nítrico (NO). La producción de NO a nivel endotelial la controla la NO sintasa endotelial (eNOS), enzima que está sometida a una regulación tanto transcripcional como postranscripcional. La región promotora del gen que codifica para esta enzima contiene desde elementos de respuesta a condiciones de flujo (*shear stress response element*, SSRE) hasta regiones potencialmente mediadoras de regulación por niveles de colesterol^{12,13}, lo que da una idea de la complejidad de su regulación. El NO es la molécula más versátil que sintetiza el endotelio ya que concentra la mayor parte de propiedades

Correspondencia: Prof. L. Badimon.
Laboratorio de Investigación Cardiovascular.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Avda. S. Antonio María Claret, 167. 08025 Barcelona.
Correo electrónico: lbmucv@cid.csic.es

que se le atribuyen a éste. Por otra parte, la disminución de la dilatación dependiente de NO es la manifestación más temprana de la disfunción endotelial, se produce antes de que se aprecien alteraciones morfológicas y es la primera función que mejora con ciertos tratamientos farmacológicos¹⁴. El NO previene la formación de neointima inducida por trauma intravascular, como se ha demostrado experimentalmente mediante la sobreexpresión de la enzima eNOS en la pared vascular¹⁵. Este efecto antiproliferativo del NO parece estar relacionado con la represión por el NO de la transcripción de genes como la ciclina A, un regulador clave de la transición entre la fase G1 y S (fase de replicación del ADN) del ciclo celular¹⁶. Además, el NO parece regular la integridad del endotelio de forma coordinada con el VEGF⁸. Por ello, el NO se considera el sensor más sensible y específico para evaluar la función endotelial.

De acuerdo con la información que aportan los modelos experimentales, las áreas que reendotelizan antes presentan menor grado de engrosamiento intimal y proliferación de las CML^{17,18}. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que a pesar de la importancia del proceso de reendotelización, éste no parece el único determinante del grado final de engrosamiento intimal. De hecho, se ha observado que un daño profundo, aunque con pérdida mínima del endotelio y posterior recuperación del endotelio en pocos días, puede producir engrosamiento intimal¹⁹ y, a la inversa, puede cesar el engrosamiento intimal antes de que se restaure el endotelio¹⁷. Además, estudios en modelos animales atribuyen cada vez más protagonismo en el proceso de remodelado vascular y engrosamiento intimal a la adventicia^{20,21}. Parece que los fibroblastos de la adventicia pueden llegar a intervenir en el desarrollo neointimal que sucede a la angioplastia²¹. Es presumible que en la respuesta celular de capas más profundas la regulación que ejerce el endotelio sea menor, por lo que podría no existir una correlación, en el tiempo y en la extensión, entre la reendotelización y el engrosamiento intimal.

Si tenemos en cuenta la complejidad del proceso de reparación vascular, la regionalización del endotelio vascular²² y la variabilidad del daño endotelial que se produce en los distintos segmentos de coronarias sometidas a dilatación, no resulta sorprendente la disparidad de resultados sobre la recuperación de la función endotelial en dichas áreas obtenidas por distintos investigadores^{9,11,23-25}. Además, debido a los pocos estudios realizados en humanos²³⁻²⁵, la mayor parte de datos de que disponemos proceden de diferentes modelos animales entre los que existen importantes diferencias, no resulta fácil contextualizar los interesantes resultados presentados por Gómez-Hospital et al en este número. La multiplicidad de factores implicados en la homeostasis de la pared vascular sugiere que es necesario un conocimiento más profundo de los mecanismos moleculares que regulan el remodelado vascular,

el engrosamiento intimal, la reendotelización y la recuperación plena de la función endotelial para poder responder a algunas de las cuestiones que dicho estudio plantea.

BIBLIOGRAFÍA

- Braun-Dullaeus RC, Mann MJ, Dzau VJ. Cell cycle progression. New therapeutic target for vascular proliferative disease. *Circulation* 1998; 98: 82-89.
- Fuster V, Falk E, Fallon JT, Badimon L, Chesebro JH, Badimon JJ. The three processes leading to post PTCA restenosis: dependence on the lesion substrate. *Thromb Haemostasis* 1995; 74: 552-559.
- Ip JH, Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Taubman MB, Chesebro JH. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1667-1687.
- Van Belle E, Bauters C, Asahara T, Isner JM. Endothelial re-growth after arterial injury: from vascular repair to therapeutics. *Cardiovasc Res* 1998; 38: 54-68.
- Post MJ, Borst C, Kuntz RE. The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty. A study in the normal rabbit and in the hypercholesterolemic Yucatan micropig. *Circulation* 1994; 89: 2816-2821.
- Mintz GS, Popma JJ, Pitchard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 35-43.
- Gómez-Hospital JA, Sabaté Tenas M, Cequier Fillat A, Alió Bosch J, Mauri Ferré J, Iràculis Soteres E et al. Función endotelial en segmentos arteriales previamente sometidos a angioplastia coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1467-1473.
- Tsurumi Y, Murohara T, Krasinski K, Chen D, Witzienbiehler B, Kearney M et al. Reciprocal relationship between VEGF and NO in the regulation of endothelial integrity. *Nature Med* 1997; 3: 879-886.
- Lindner V, Reidy MA. Expression of basic fibroblast growth factor and its receptor by smooth muscle cells and endothelium in injured rat arteries. An en face study. *Circ Res* 1993; 73: 589-595.
- Weidinger FF, McLenachan JM, Cybulski MI. Persistent dysfunction of regenerated endothelium after balloon angioplasty of rabbit iliac artery. *Circulation* 1990; 81: 1667-1679.
- Shimokawa H, Flavahan NA, Vanhoutte PM. Natural course of the impairment of endothelium-dependent relaxations after balloon endothelium removal in porcine coronary arteries. Possible dysfunction of a pertussis toxin-sensitive G protein. *Circ Res* 1989; 65: 740-753.
- Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA Jr. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 10417-10422.
- Vidal F, Colomé C, Martínez-González J, Badimon L. Atherogenic concentrations of native low-density lipoproteins down-regulate nitric-oxide-synthase mRNA and protein levels in endothelial cells. *Eur J Biochem* 1998; 252: 378-384.
- John S, Schlaich M, Langenfeld M, Weihprecht H, Schmitz G, Weidinger G et al. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation* 1998; 98: 211-216.

15. Varenne O, Pislaru S, Gillijns H, Pelt NV, Gerard RD, Zoldhelyi P et al. Local adenovirus-mediated transfer of endothelial nitric oxide synthase reduces luminal narrowing after coronary angioplasty in pigs. *Circulation* 1998; 98: 919-926.
16. Guo K, Andrés V, Walsh K. Nitric oxide-induced downregulation of Cdk2 activity and cyclin A gene transcription in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1998; 97: 2066-2072.
17. Stemerman MB, Spaet TH, Pitlick F, Cintron J, Lejniaks Y, Tiell ML. The pattern of reendothelialization and intimal thickening. *Am J Pathol* 1977; 87: 125-142.
18. Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM. Kinetics of cellular proliferation after arterial injury I. Smooth muscle growth in the absence of endothelium. *Lab Invest* 1983; 49: 327-333.
19. Walker LN, Ramsay MM, Bowyer DE. Endothelial healing following defined injury to rabbit aorta: depth of injury and mode of repair. *Arteriosclerosis* 1983; 47: 123-130.
20. Lafont A, Duzman LA, Whitlow PL, Goormastic M, Cornhill JF, Chilsolm GM. Restenosis after experimental angioplasty. Intimal, medial, and adventitial changes associated with constrictive remodeling. *Circ Res* 1995; 76: 996-1002.
21. Shi Y, O'Brien JE, Fard A, Mannion JD, Wang D, Zalewski A. Adventitial myofibroblasts contribute to neointimal formation in injured porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; 94: 1655-1664.
22. Penny WF, Rockman H, Long J, Bhargava V, Carrigan K, Ibrham A et al. Heterogenicity of vasomotor response to acetylcholine along the human coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1046-1055.
23. El-Tamimi H, Davies GJ, Crea F, Maseri A. Response of human coronary arteries to acetylcholine after injury by coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1152-1157.
24. Vassanelli C, Menegatti G, Zanolli L, Molinari J, Zanotto G, Zardini P. Coronary vasoconstriction in response to acetylcholine after balloon angioplasty: possible role of endothelial dysfunction. *Coron Artery Dis* 1994; 5: 979-986.
25. Hamon M, Bateurs C, McFadden EP, Escudero X, Lablanche JM, Bertrand ME. Hypersensitivity of human coronary segments to ergonovine 6 month after injury by coronary angioplasty: a quantitative angiographic study in consecutive patients undergoing single-vessel angioplasty. *Eur Heart J* 1996; 17: 890-895.