

Como Virtual de Capacitación en Clínica
Homenaje a la Dra. Silvana Wita

**¿Cómo se produce la aterogénesis?
Metabolismo del colesterol y ácidos grasos**

Andrés CALLE M.,
Quito, 11-agosto-2020

FLASCYN

© Journal of Allergy and Asthma 2020

1

Qué es aterosclerosis?

- La aterosclerosis es una enfermedad sistémica y multifactorial
- Proceso aterogénico tiene comienzo en la vida fetal

Hipótesis en la Aterogénesis:

- Modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)
- Respuesta al daño (retención de las LDL)
- Autoinmune

Tabas I, Williams K, Borici J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: Update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007;116:3333-44
Xu F, Ji L, Chen R, Hu W. mRNA expression and MCP-1 expression in thioadventitial fibroblasts of aortic root in ApoE knockout mice before the lesion formation. *Atherosclerosis Suppl* 2006;7:203

© Journal of Allergy and Asthma 2020

2

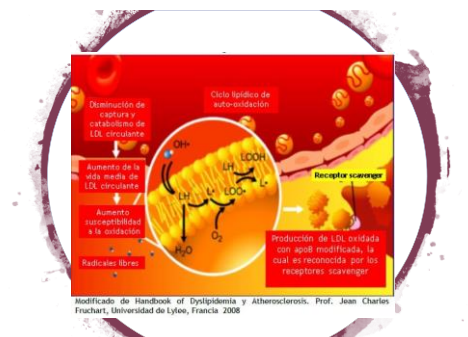
Oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)

- Es la capacidad de las LDL de oxidarse en cultivos de células endoteliales y producir daño al ser reconocidas por los Scavenger Receptor (receptores basureros) presentes en los macrófagos endoteliales.
- Esta situación ocurre si la molécula de LDL está oxidada
- A través de la oxidación de las LDL los macrófagos forman células espumosas.
- Recordar: el adipocito y el macrófago provienen de la misma célula progenitora.

Tavoni H, Avram M, Khalil S, Musa R, Nitsch S, Hoffman A, et al. Human carotid atherosclerotic plaque increases oxidative state of macrophages and low density lipoproteins, whereas paracetamol (PON1) decreases such atherogenic effects. *Free Radic Biol Med* 2009;46:607-15

© Journal of Allergy and Asthma 2020

3



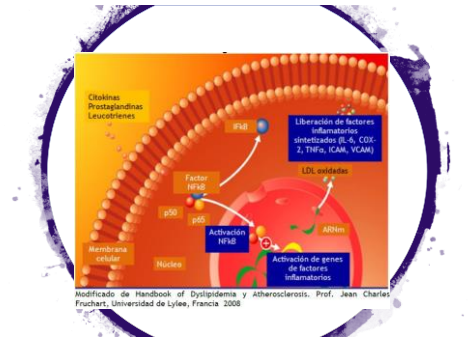
4

Respuesta al daño

- Existe penetración y retención subendotelial de las lipoproteínas aterogénicas, (Apo B100) e inicia la lesión.
- Oxidación de LDL no es reconocida por el receptor Apo B 100/E
- Existe aumento de la permeabilidad endotelial: moléculas de adhesión ICAM-1 (moléculas de adhesión intracelular), además de citoquinas proinflamatorias, que inducen el reclutamiento y llegada de monocitos al sitio de lesión.
- Existe **Stress de Rozamiento o fricción**: sobre todo en zonas de bifurcación arterial, lugar donde se correlaciona con el mayor desarrollo de placas ateroscleróticas.
- Proceso inflamatorio seguido de proliferación endovascular: común HT, RI, EPOC, Colagenopatías

© Elsevier SAS. All rights reserved.

5



6

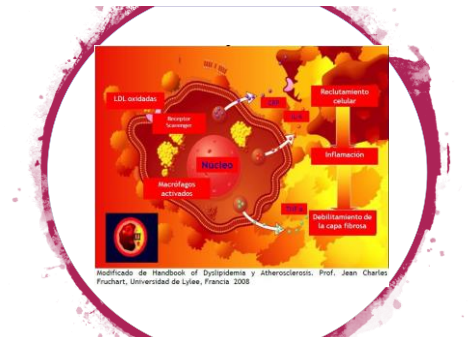
Autoimmune

- Zonas de aterosclerosis: complejos antígeno anticuerpo y zona subendotelial la presencia de linfocitos B (en el borde de las lesiones) y linfocitos T (incluso previo al desarrollo completo de la placa).
- Las LDL oxidadas y las HSP (proteínas de Stress Térmico) funcionan como antígenos; estas proteínas permanecen durante todo el proceso evolutivo aterosclerótico, participando en el recambio, aclaramiento y reparación de proteínas dañadas o inactivas.
- Se encuentra altas concentraciones en sitios donde los procesos inflamatorios producen stress celular
- También presencia de Células presentadoras de antígeno desde etapas tempranas de la disfunción endotelial.

Basil C. The autoimmune origin of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2008; 201:17-32
Hansson G, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a divided edged sword. *Nat Rev Immunol*, 2006; 6:508-520

© Elsevier SAS. All rights reserved.

7

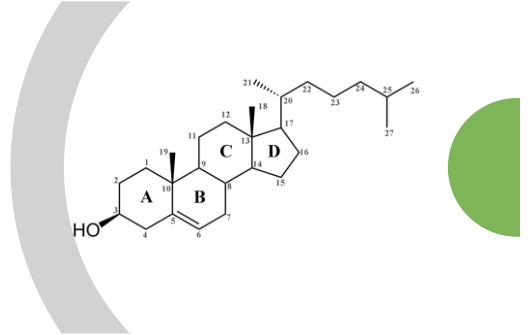


8

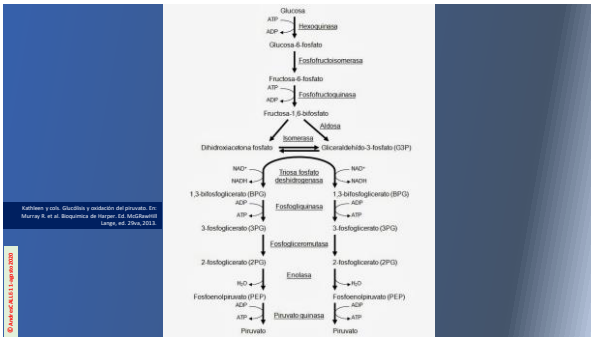


COLESTEROL

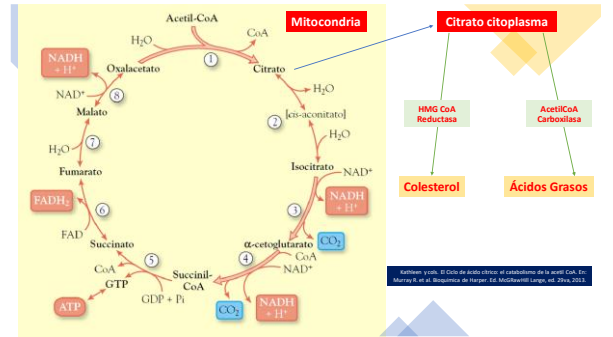
9



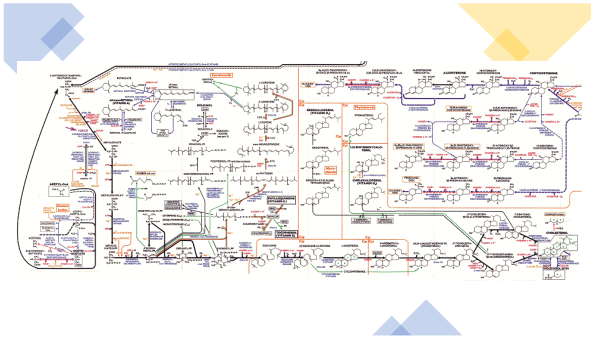
10



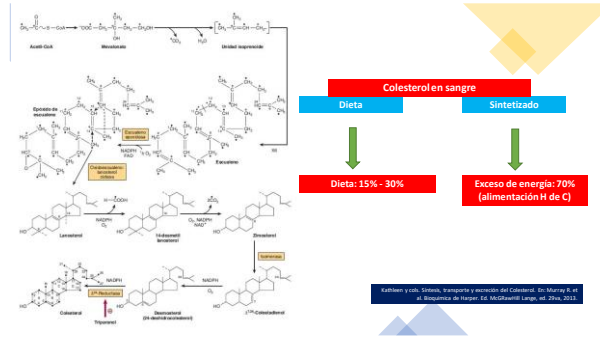
11



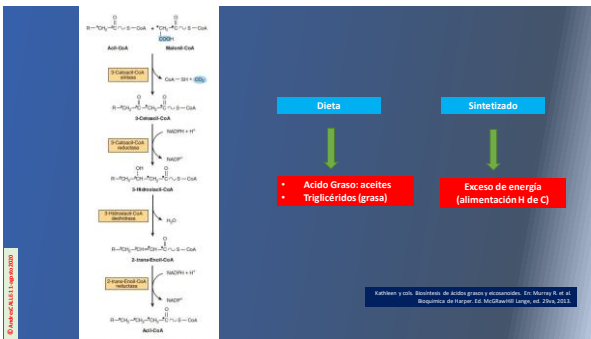
12



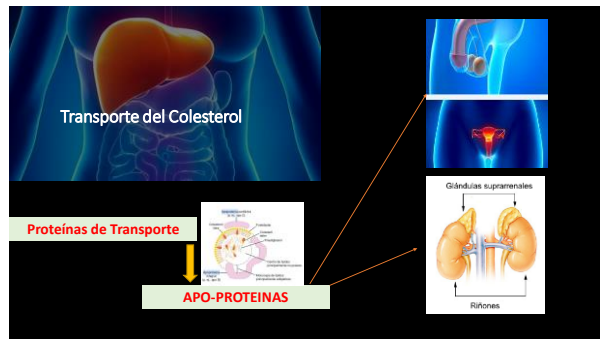
13



14



15



16

Apoproteínas: Tipo, síntesis y función

ApoProteína	Lipoproteína formada	Lugar de síntesis	Función
A-I	HDL - Quilomicrones	Intestino - Hígado	Activación de LCAT
A-II	HDL	Intestino - Hígado	Estructural
A-IV	Quilomicrones	Hígado	Estructural
B-100	VLDL - VLDL, LDL	Hígado	Reconocimiento Receptor LDL
B-48	Remantes Quilomicrones	Intestino	Formación de Quilomicrones
C-I	VLDL - HDL	Intestino	Estructural
C-II	VLDL - HDL	Hígado	Activación de Lipoproteínas
C-III	VLDL - HDL	Hígado	Inhibición ingreso LDL al Hígado
D	HDL	?	Estructural
E	VLDL - Quilomicrones	Hígado, macrófagos	Reconocimiento Receptor LDL

Rudolfi R. Bioquímica: Metabolismo de los Lípidos Complejos. ED. McGraw-Hill, Interamericana, ed.1, 1998.

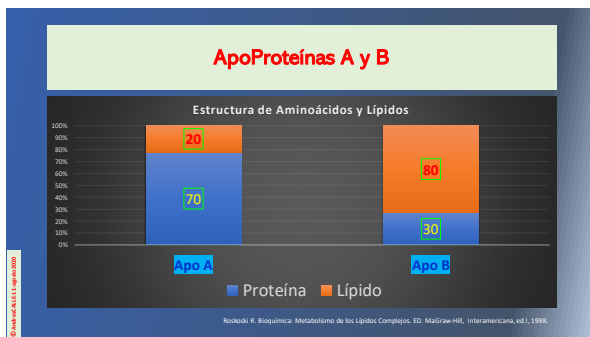
17

Lipoproteínas y Transporte

LipoProteína	Lípido Principal	Principales ApoProteínas
Quilomicron	Triglicérido	B48, A-I, A-IV
Muy baja Densidad (VLDL)	Triglicérido	B-100, E, C-I, C-II, C-III
Densidad Intermedia (IDL)	Triglicérido y Esteres de Colesterilo	B-100, E
Baja Densidad (LDL)	Esteres de Colesterilo	B-100
Alta Densidad (HDL)	Fosfolípidos y Colesterol	A-I, A-II

Rudolfi R. Bioquímica: Metabolismo de los Lípidos Complejos. ED. McGraw-Hill, Interamericana, ed.1, 1998.

18



19

Ácidos Grasos

Rudolfi R. Bioquímica: Metabolismo de los Lípidos Complejos. ED. McGraw-Hill, Interamericana, ed.1, 1998.

20

Clasificación de ácidos grasos: origen?

Animal

Pares: Saturados e Insaturados

Vegetal

Son Saturados e impares

Kathleen yosh. Bioquímica de ácidos grasos y esteroides. Dr. Murray R. et al. Bioquímica de Harper. Ed. McGrawHill Lange, ed. 29th, 2013.

21

Que es un ácido graso saturado?

COOH - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₃

Α α	Β β	Γ γ	Δ δ	Ε ε	Ζ ζ
Η η	Θ θ	Ι ι	Κ κ	Λ λ	Μ μ
Ν ν	Ξ ξ	Ο ο	Π π	Ρ ρ	Σ σ
Τ τ	Υ υ	Φ φ	Χ χ	Ψ ψ	Ω ω

Kathleen yosh. Bioquímica de ácidos grasos y esteroides. Dr. Murray R. et al. Bioquímica de Harper. Ed. McGrawHill Lange, ed. 29th, 2013.

22

Que es un ácido graso insaturado?

COOH - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH=CH - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₃

Α α	Β β	Γ γ	Δ δ	Ε ε	Ζ ζ
Η η	Θ θ	Ι ι	Κ κ	Λ λ	Μ μ
Ν ν	Ξ ξ	Ο ο	Π π	Ρ ρ	Σ σ
Τ τ	Υ υ	Φ φ	Χ χ	Ψ ψ	Ω ω

Kathleen yosh. Bioquímica de ácidos grasos y esteroides. Dr. Murray R. et al. Bioquímica de Harper. Ed. McGrawHill Lange, ed. 29th, 2013.

23

Kathleen yosh. Dedicado Biología. Dr. Murray R. et al. Bioquímica de Harper. Ed. McGrawHill Lange, ed. 29th, 2013. p115

24

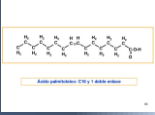
Clasificación de ácidos grasos: denominación

Nombres propios de acuerdo al número de carbonos

4: butanoico
6: exanoico
8: octanoico
10: decanoico
12: Láurico
14: Mirístico

16: Palmítico (=9)
18: decanoico (Oleico=9)
18: Linoleico=9,12; Linolénico=9,12,15
20: Araquidónico (=5,8,11,14)

20: EPA (EicosaPentanoico)=5,8,11,14,17
22: DHA (docosaHexanoato)=4,7,10,13,16,19



© 2014 por el autor. Todos los derechos reservados. No se permite la explotación económica ni la transformación de esta obra. Queda permitida la impresión en su totalidad.

25

Función de los ácidos grasos

1. Calórica Triglicéridos Saturados

2. Estructural No calórica Insaturados

© 2014 por el autor. Todos los derechos reservados. No se permite la explotación económica ni la transformación de esta obra. Queda permitida la impresión en su totalidad.

26

Ácidos grasos Insaturados

Estructural No calórica Insaturados

Lípidos Complejos

Que son?
Para que sirven?

© 2014 por el autor. Todos los derechos reservados. No se permite la explotación económica ni la transformación de esta obra. Queda permitida la impresión en su totalidad.

27

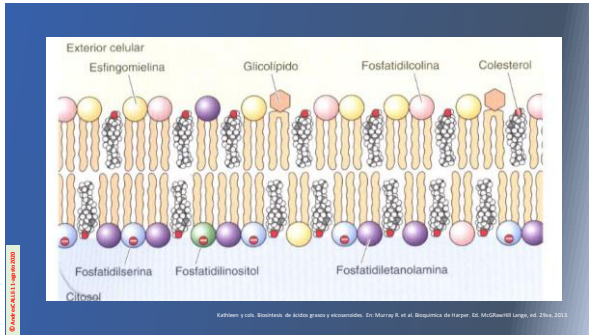
Lípidos complejos: Clasificación

1. Glicerolípidos → Fosfatidil Serina
Fosfatidil Inositol
Fosfatidil Glicerol
Fosfatidil Colesterol
Fosfatidil Etanolamina
Fosfatidil Colina (Lectina)
Cardiolipina

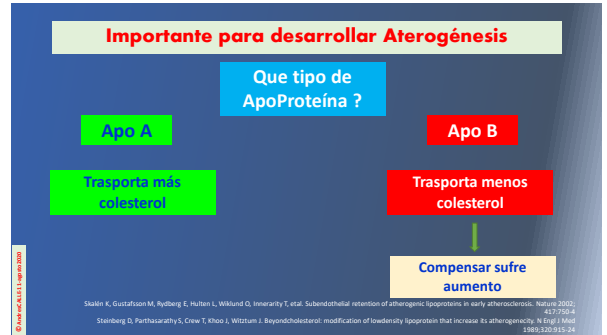
2. Esfingolípidos → Cerebrósido
Gangliósido
Esfingomielina

© 2014 por el autor. Todos los derechos reservados. No se permite la explotación económica ni la transformación de esta obra. Queda permitida la impresión en su totalidad.

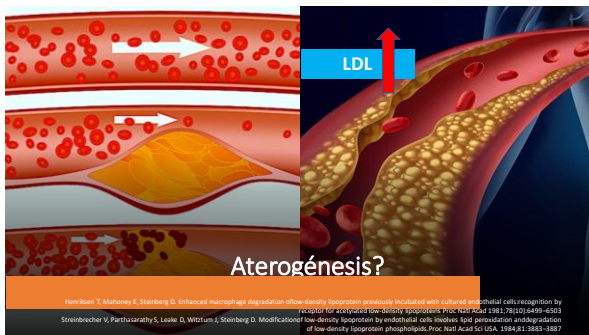
28



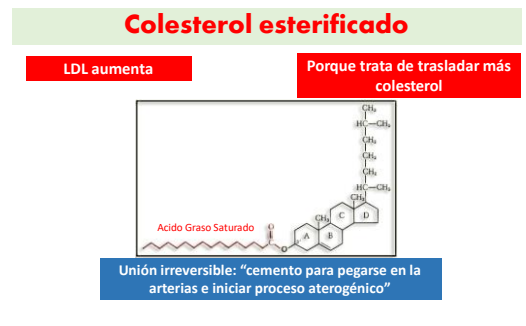
29



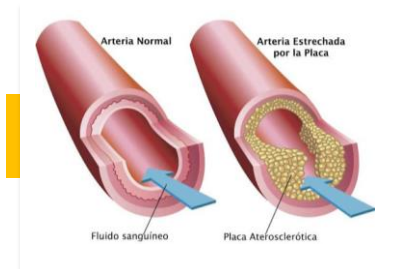
30



31



32



Finalmente
Aterosclerosis
e Hipertensión
Arterial

Moore K, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. Cell 2011;145:341-55
Ross R. Atherosclerosis and inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115-26

33

Conclusiones

1. Nacimiento con la ApoProteína: buena III - mala III
2. Colesterol en sangre es más producto de síntesis (exceso carbohidratos)
3. Transporte de Colesterol: cumplir sus funciones hormonales y estructurales
4. La calidad del transporte es fundamental (HDL - LDL).
5. Tratamiento al bloquear enzima (HMG CoA) es solo paliativo.

34

Gracias



35