

Disfunción endotelial, plaquetas y arteriosclerosis.

Dr. José Ernesto Novoa Gregorio

Centro Hospitalario Pereira Rossell, Hospital de la Mujer. Ministerio de Salud Pública.
Montevideo, Uruguay

La disfunción endotelial se considera hoy la principal causa de enfermedad cardiovascular y arteriosclerosis. *La disfunción endotelial puede definirse como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular, y que puede facilitar el desarrollo de arteriosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis.*

El endotelio vascular, regula la interacción de las proteínas y células circulantes con las células residentes en la pared vascular, ejerciendo un papel central como sensor y transmisor de señales. El endotelio protege la pared arterial frente al desarrollo de lesiones y contribuye a la homeostasis vascular a través de ese control continuo de los estímulos que recibe y la adaptación de su estado funcional. Las células endoteliales (CE), mediante un programa de expresión génica y una síntesis y procesamiento de proteínas altamente regulable, son capaces de detectar los cambios tanto físicos (estrés mecánico hemodinámico) como químicos (liberación de moléculas en su entorno) y transformarlos en respuestas funcionales adaptativas. Esta capacidad de adaptación le confiere un papel clave en la regulación de la homeostasis vascular. El endotelio tiene funciones antitrombóticas (inhibe la adhesión plaquetaria y la coagulación, y regula el sistema fibrinolítico), controla la actividad de las células musculares lisas (CML) de la capa media (tono vascular/proliferación) y modula el tránsito de macromoléculas, como las lipoproteínas, y la adhesión de leucocitos (monocitos/linfocitos T) a la pared arterial, así como de micropartículas circulantes.

Diversos factores pueden modificar las funciones del endotelio y provocar lo que se conoce como disfunción endotelial.

En las últimas décadas se ha demostrado que factores de riesgo coronario bien conocidos (el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL], el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión, etc.) y otros factores emergentes (radicales libres de oxígeno, homocisteína, infecciones, déficit estrogénico, etc.) producen disfunción endotelial.

El endotelio de las arterias es una monocapa celular conectada por uniones intercelulares que restringen el tráfico de macromoléculas entre la sangre y la pared vascular. Dicho proceso se realiza mediante un complejo sistema microvesicular compuesto por caveolas y un glucocálix en su superficie apical rico en glucosaminoglicanos sulfatados, que permiten la absorción selectiva de diversas macromoléculas. La pérdida paulatina de la capacidad del endotelio para controlar el tráfico de macromoléculas hacia el interior de la pared permite un mayor depósito de moléculas circulantes, como el fibrinógeno y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), iniciando el proceso de disfunción endotelial. Las uniones más comunes entre las CE son las uniones adherentes (*adherens junctions*), que están formadas por proteínas de adhesión transmembrana pertenecientes a la familia de las caderinas. Estas proteínas se organizan en *clusters* en los contactos entre células y, mediante su dominio citoplasmático, se conectan con el entramado de proteínas del citosqueleto que componen el soporte estructural del endotelio. El incremento de la permeabilidad endotelial parece vinculado con un proceso de contracción celular mediado por el calcio y con una desorganización del citosqueleto celular. Diversos estímulos protrombóticos,

inflamatorios o lipídicos (como la trombina, el lipopolisacárido o las lipoproteínas) producen cambios significativos en la permeabilidad endotelial.

El flujo de LDL a través del endotelio se produce a favor del gradiente de concentración mediante un proceso de transcitosis que no está mediado por el receptor, potenciado por ciertos factores de riesgo como la hipercolesterolemia (que aumenta el gradiente de concentración) o la hipertensión (que incrementa la permeabilidad endotelial). En modelos animales, las regiones más propensas a desarrollar lesiones ateroscleróticas presentan una mayor permeabilidad a las LDL y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Este efecto de las lipoproteínas parece vinculado con la desorganización que producen sobre la f-actina y con la inhibición de la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina, proceso que involucra la activación de la cinasa Rho/Rho. Concentraciones aterogénicas de LDL y LDL oxidadas (LDLox) también regulan negativamente la síntesis e incrementan la degradación de proteoglicanos del heparán sulfato que compone la matriz extracelular del espacio subendotelial, a través de una inducción de la secreción endotelial de heparinasa, lo que favorece la permeabilidad vascular.

La activación del endotelio conlleva la expresión/secreción de citocinas, como la interleucina 1 (IL-1), los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF), el fibroblasto básico (bFGF) y los factores quimiotácticos (proteína 1 quimiotáctica para monocitos [MCP-1]), y la exposición proteínas de superficie que actúan como moléculas de adhesión (CAM) para receptores específicos de leucocitos circulantes. Actualmente se conocen diversas CAM, que se agrupan fundamentalmente en dos familias: la familia de las selectinas, como la E y la P, denominadas así por su similitud estructural con las lectinas, y las proteínas pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas, como las moléculas de adhesión vascular (VCAM-1) y las moléculas 1, 2 y 3 de adhesión intercelular (ICAM-1, 2 y 3). Las CAM actúan como ligandos de las integrinas presentes en las membranas de los leucocitos.

El proceso de adhesión comienza con el deslizamiento de los leucocitos sobre la superficie endotelial, la posterior adhesión y finalmente su transmigración. La fase de rodamiento y adhesión resulta de la interacción específica entre los leucocitos y las moléculas de adhesión expresadas por el endotelio. El rodamiento representa la interacción entre los leucocitos y las selectinas, con la consiguiente adhesión en la que participan otras CAM de la familia de las inmunoglobulinas, la como ICAM y la VCAM (fig. 4). Los niveles de expresión de las CAM en las lesiones ateroscleróticas son superiores a los de las áreas que no presentan aterosclerosis; esta sobreexpresión de CAM, junto con la inducción de sustancias quimioatrayentes como MCP-1, facilita la unión y la migración de los monocitos en las áreas de lesión. El endotelio activado por agentes proinflamatorios y aterogénicos (citocinas, LDLox, etc.) expresa CAM que no se hallan presentes en el endotelio normal, como VCAM-1, y sobreexpresa otras, como ICAM-1.

El estado protrombótico en la disfunción endotelial.

El endotelio normal tiene propiedades trombocito-resistentes, es decir, no induce coagulación ni activa las plaquetas. Durante muchos años, dicha incapacidad del endotelio para activar la cascada de coagulación y fomentar la adhesión de plaquetas se consideró una función pasiva de éste, relacionada con ciertas carencias más que con su participación activa en la hemostasia. Esta convención fue revisada al descubrir que las CE producían PGI₂, un potente inhibidor de la agregación plaquetaria. Posteriormente se descubrió que el NO producido por el endotelio actúa de manera sinérgica con la PGI₂ como antiagregante plaquetario. El NO inhibe la adhesión, la activación, la

secreción y la agregación plaquetaria, en parte a través de un mecanismo dependiente del guanidil monofosfato (GMP). Además, el NO inhibe el cambio conformacional dependiente del calcio necesario para que el heterodímero de la glucoproteína IIb-IIIa se una al fibrinógeno.

Además de NO y PGI₂, las CE producen trombomodulina, una molécula con actividad heparina, ADP-asa (hidroliza el adenosín difosfato [ADP]) y componentes del sistema fibrinolítico, como el activador tisular del plasminógeno (t-PA), la urocinasa y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). Como agentes protrombóticos en situaciones de disfunción secreta PAF, moléculas de adhesión para las plaquetas, como el factor de Von Willebrand (vWF), fibronectina y trombospondina, y factores de coagulación como el factor V; asimismo, en respuesta a distintos factores fisiopatológicos expresa factor tisular. En un endotelio con una función normal predomina la actividad antitrombótica y anticoagulante, situación que se altera en un endotelio disfuncional, donde el balance de estas actividades puede inclinarse a favor de un estado protrombótico.

Conclusion

Ha sido largamente reconocido que la trombosis arterial representa una respuesta fisiológica hemostática exagerada en áreas de placa aterosclerótica dañada.

Un concepto similar ha sido desarrollado con respecto al rol de las plaquetas en la iniciación y propagación de la aterosclerosis. Las plaquetas normalmente interactúan con las células endoteliales para preservar su función fisiológica y aumentar el reclutamiento de los leucocitos a las áreas de inflamación.

Una exageración de estas respuestas fisiológicas en sitios determinados, parecen jugar un importante rol en la patogénesis de la aterosclerosis. Este mayor conocimiento del papel que juegan las plaquetas en la aterotrombosis y una mejor comprensión de las vías involucradas en estos procesos han de estimular futuras investigaciones para reducir las complicaciones clínicas de esta enfermedad devastadora.

Lecturas recomendadas:

- 1- Ruggeri ZM, Nendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res* 2007;100(12):1673-1685.
- 2- Savage B, Almus-Jacobs F, Ruggeri ZM. Specific synergy of multiple substrate-receptor interactions in platelet thrombus formation under flow. *Cell* 1998;94(5):567-666.
- 3- Badimón, L & Martinez-Gonzalez J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6(Supl A):21-30.
- 4- Brandt E, Ludwig A, Petersen F et al. Platelet-derived CXC chemokines: old Players in new games. *Immunol Rev*. 2000;177:204-216.
- 5- Koenen RR, von Hundelshausen P, Nemeslova IV et al. Disrupting functional interactions between platelet chemokines inhibits atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *Nature medicine*. 2009;15(1):97-103.
- 6- von Hundelshausen P, Weber KS, Huo Y, et al. RANTES deposition by platelets triggers monocyte arrest on inflamed and atherosclerotic endothelium. *Circulation*. 2001;103(13):1772-1777.
- 7- Kaplan ZS and Jackson SP. The rol of platelets in atherothrombosis. *Hematology* 2011;51-61; doi:10.1182/asheducation-2011.1.51
- 8- Bigalke B. Platelet in Atherothrombosis. *Curr Vasc Pharmacol* 2012 Feb 15.