

Implicaciones bioquímicas de la interacción linfocito-endotelio: nuevo mecanismo de producción de prostaciclina. Su posible vinculación con la aterogénesis.

Autores: Zury DOMINGUEZ y Virgilio BOSCH.

Laboratorio de Biología Celular del Endotelio-Sección de Lipidología. Instituto de Medicina Experimental Facultad de Medicina Universidad Central de Venezuela.

Las células endoteliales (CE) revisten nuestros vasos sanguíneos, linfáticos y las cavidades cardíacas. En la microcirculación, este tipo celular conforma una capa sumamente aplanada que fijada a la lámina basal y a una pequeña red de fibras reticulares da estructura a la red capilar, asiento del intercambio de agua, oxígeno, dióxido de carbono, nutrientes y productos terminales del metabolismo tisular que difunden o se filtran entre la sangre y el intersticio celular. El origen del endotelio es el hemangioblasto, célula derivada de la capa mesodérmica del epiblasto durante la gastrulación. El hemangioblasto, precursor común de ambos linajes, endotelial y hematopoyético persiste en la vida adulta y aunque reside fundamentalmente en médula ósea, puede migrar a otros tejidos no-hematopoyéticos o circular junto a un pool de células un poco más diferenciadas, las células progenitoras endoteliales (EPCs) o angioblastos. Se presume que este pool circulante es una fuente significativa de CE, requeridas para la vascularización patológica y no patológica del adulto. Las CE, pueden asimismo, derivarse de otras células progenitoras: mesenquimales, derivadas del tejido adiposo, neural o cardíaco.

Durante la embriogénesis, el hemangioblasto da origen a las EPCs cuya diferenciación produce los distintos fenotipos de CE: arterias, venas, linfáticos y capilares. Una vez organizada la red endotelial en un sistema circulatorio, se constituye un órgano cuyas funciones más relevantes incluyen el control de la dilatación o contracción de los vasos sanguíneos, el balance de coagulación-trombolisis, la transmigración celular y el crecimiento vascular.

La disfunción endotelial se refiere a la pérdida de la adecuada función de la CE, es decir a la disminución de la capacidad vasodilatadora y al aumento de su capacidad protrombótica y proinflamatoria con activación endotelial sostenida y aumento de la expresión de moléculas de adhesión. La disfunción endotelial es característica de las enfermedades vasculares. Esta presente en pacientes con enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitas hipertensión, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, enfermedad autoinmune, rechazo de transplantes y hábito tabáquico. Se le ha definido como el primer evento en el desarrollo de la aterogénesis.

El control de la dilatación o contracción de los vasos sanguíneos, el balance de coagulación-trombolisis, el crecimiento vascular, procesos regulados por el endotelio, son mediados en buena parte por la prostaciclina y el óxido nítrico (NO), sistemas que funcionan sincrónicamente en el mantenimiento de la homeostasis vascular. El NO es capaz de activar la producción de prostanoides vía la producción de peroxinitros requerido para la activación de la prostaglandina endoperóxido sintasa (PGHS) o ciclooxigenasa (COX). Esta enzima, una vez activada cataliza la síntesis de la prostaglandina endoperóxido (PGH), precursor universal de los prostanoides: prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos, que se sintetizarán de forma célula específica en función de la batería enzimática que posea un determinado tipo celular. En el laboratorio nos hemos interesado en esta vía y en particular en la síntesis de PGI₂.

Usando un modelo *in-vitro* con células humanas, endoteliales provenientes de la vena umbilical y linfocitos de sangre periférica obtenida de donantes sanos, hemos demostrado que el contacto directo entre estos dos tipos celulares coincubados en un medio libre de suero, aumenta la síntesis de PGI₂ endotelial. El contacto directo es un pre-requisito dado que el efecto no se observa cuando estos dos tipos celulares son coincubados a distancia usando una membrana microporosa. La cinética de producción de la PGI₂ es rápida y sostenida durante las primeras 4 horas de coincubación manteniéndose constante hasta las 20 h. Este

efecto inductor de la síntesis de PGI₂ es específico para los linfocitos pues no se observa cuando el endotelio se coincuba con otros tipos celulares o con perlas de latex, y no depende de la expresión de las moléculas de adhesión endotelial Selectina-E, ICAM-1 o VCAM-1.

Este nuevo mecanismo de producción de PGI₂ mediado por el contacto directo endotelio-linfocito, sin activación previa de ninguno de los tipos celulares, implica el reclutamiento y activación de proteínas cinasa de la familia Src, que a su vez, reclutan proteínas de ensamblaje y SOS, las cuales activan la cascada de Ras/MAPK ERK 1/2, esto conduce finalmente a la activación de la fosfolipasa A2 citosólica y la liberación de ácido araquidónico (AA) desde la posición sn-2 de los fosfolípidos de membrana. La enzima PGHS o COX, metaboliza al AA liberado para formar el endoperóxido cíclico PGH₂, que en el endotelio por acción de la prostaciclina sintasa genera PGI₂.

La respuesta del endotelio frente a los linfocitos no parece estar asociada a mecanismos inmunes dado que hemos observado la misma respuesta de aumento en la síntesis de PGI₂ en condiciones de coincubación autóloga y alogénica. Asimismo, hemos puesto en evidencia que el contacto endotelio-linfocito induce la transcripción de citocinas pro-inflamatorias, como la IL-1a, IL-6 y TNFα, efecto que parece no implicar a la subpoblación de linfocitos T-CD8⁺. Cada vez, se aclara más, el rol que juegan los prostanoides en la aterogénesis, contrario al tromboxano, la PGI₂ ha mostrado un efecto fundamentalmente protector. Retrasa el inicio y progresión de la aterogénesis, promueve la estabilidad de la placa una vez instalada, inhibe la expresión de moléculas de adhesión inducibles y modula la respuesta inmune.

Esta vía de síntesis de PGI₂ inducido por la interacción endotelio-linfocito, sugiere una respuesta de defensa frente a la acumulación excesiva de linfocitos en la superficie endotelial, situación fisiopatológica que ocurre en la etapa temprana de la aterogénesis.