

Endotelio, endotelio y síndrome de Hellp. Endotelio e islote pancreático del diabético

Gustavo Barrios · Bogotá

El endotelio constituye una interfase unicelular, dinámicamente mutable y bioquímicamente activa, entre el torrente circulatorio y la intimidad de tejidos y órganos de la economía animal, cumpliendo función de "portero". El endotelio es un órgano de espesor unicelular pero sorprendentemente multifuncional y de gran plasticidad. La célula endotelial reposa sobre una membrana basal, sintetizada por ella misma, en directo contacto con una capa delgada, la íntima, de linaje hematopoyético cuya población mesenquimal indiferenciada se aprecia inmersa en una matriz extracelular *sui generis*. Esta población mesenquimal indiferenciada debemos considerarla pluripotente, predeterminada y competente, capaz de diferenciarse en macrófago íntima, linfocito, dendrocito, mastocito, fibroblasto, célula muscular lisa íntima y aun osteoblasto. La matriz extracelular subendotelial es una superficie trombogénica que favorece la adhesión plaquetaria y la activación del sistema de coagulación (Dejana). La íntima separa el recubrimiento endotelial de la media teniendo como límite externo la túnica o lámina elástica interna representada por una pared agujereada de tejido elástico que se ha comparado con la "red del pescador". Localizado estratégicamente, el endotelio capta toda clase de estímulos intravasculares y los transmite a la íntima. La fuerza hemodinámica de un estrés por fricción (*shear stress*) mínimo de 10 dinas/cm² es captada por el recubrimiento endotelial orquestando el comportamiento y regulación genética del endotelio y de la población celular de la íntima con la respectiva activación transcripcional. Si el estímulo es normal el recubrimiento endotelial expresa un repertorio importante de autacoides que pone en normal funcionamiento la pared vascular. Si el estímulo es agresivo se activan genes adecuados y la íntima, cumpliendo una función defensiva, desarrolla un engrosamiento neointimal o una lesión pseudotumoral: el ateroma. El endotelio responde a multitud de genes que orquestan su funcionamiento activándose y desactivándose. Si se conocen profundamente sus características *sui generis*, se comprende fácilmente su comportamiento en la salud (vasculogénesis, angiogénesis) y la enfermedad (hipertensión, aterosclerosis, síndrome de Hellp, metástasis, psoriasis). La ingeniería tisular y las técnicas de trasplantes (óseos, médula ósea, células beta del islote pancreático) exigen un conocimiento adecuado del órgano endotelial (*Acta Med Colomb* 2001 ; **26**: 163-165).

Palabras claves: *endotelio, síndrome de Hellp, islote pancreático, diabetes.*

Generalidades

Hace un par de décadas se enseñaba que el endotelio era un recubrimiento vascular que aseguraba el desplazamiento del torrente sanguíneo, permitiendo el paso de células y ciertas moléculas de tamaño variable a la intimidad tisular. Lord Florey, en una famosa presentación en Londres en 1966, llamó la atención sobre la importancia del recubrimiento endotelial, anunciando que el endotelio no podía considerarse como una simple capa semipermeable

de celofán tachonada de núcleos. Desde la época de Virchow se sabe que su disfunción puede llevar a patologías de tipo aterosclerosis.

La investigadora Una S. Ryan opina "...el tema del endotelio ha dejado de ser la historia de una célula fantasma, descrita superficialmente en los libros de histología y

Dr. Gustavo Barrios: Profesor Asociado Departamento de Periodoncia, Universidad El Bosque. Bogotá, D.C.

patología con simple función de recubrimiento al reconocerse como una capa de células provistas de poros con funcionamiento matemático que a pesar de ser invisible, muestra actividad enzimática y reguladora. Ha ocupado el *status* de una célula con capacidad multienzimática y de transporte que ostenta múltiples receptores. Se le puede cultivar y manipular y sus productos genéticos han sido clonados demostrando relaciones con diferentes moléculas y células cercanas y a distancia. Se le reconoce como un órgano regulador de la presión sanguínea, integrante del *team* de la hemostasia, compañero *sparring* con varios tipos de células sanguíneas y la pareja de baile de la célula muscular lisa vascular. En algún tiempo se le creyó la víctima inocente del ataque inflamatorio: hoy sabemos que el endotelio orquesta el "tono" de la inflamación. Es igualmente blanco y origen de hormonas, factores de crecimiento, sustancias vasoactivas, factores hemostáticos y radicales libres de oxígeno. Liga componentes del complemento, expresa receptores para reacciones inmunes, presenta antígenos y es capaz de fagocitar y destruir microorganismos. Puede ser activado, excitado y condicionado. El endotelio activado representa una superficie amplificadora sorprendente para reacciones locales inmunes e inflamatorias y es capaz de iniciar eventos que llevan a la obstrucción de un vaso. La activación del endotelio juega papel crucial en la respuesta del huésped, pero si su expresión no es apropiada, puede conducir a patología vascular. En efecto, es muy posible que todas las enfermedades tengan una etiología vascular... Después de dos décadas de investigación extraordinaria nosotros sabemos que el endotelio no ha entregado todos sus misterios".

Debemos imaginar el territorio endotelial con la complejidad de un mapamundi y hablar de la geografía endotelial ofrecida por la inmensa variedad estructural y funcional dada por la célula endotelial (CE), su basal y su matriz extracelular (MEC). La complejidad de la MEC se explica por el *splicing* alternativo. Se han identificado múltiples genes que orquestan su funcionamiento. Existen 3 fenotipos de tenacina (X, R, C), 18 de laminina (LN), aproximadamente 20 isoformas de fibronectina (FN) y además se han identificado 21 isoformas de colágeno. Como si fuera poco, los glicosaminoglicanos (GAGs) y proteoglicanos varían en tipo y cantidad en los diferentes territorios endoteliales. Las proteínas no colágenas de tipo sindecan, decorina y nidógeno (entactina), también varían. La tenacina (TN), ha sido identificada en la pared arterial aun en adultos.

El endotelio es intocable en condiciones de normalidad. Una capa de flujo laminar de 20 nm de plasma separa la población celular intravascular circulante impidiendo el contacto con el endotelio; aun en los capilares más pequeños de la microvasculatura cerebral se aprecia que el eritrocito se deforma al máximo para circular sin tocar el recubrimiento endotelial.

La investigación muestra que el linfocito y la célula tumoral se adhieren al endotelio estacionario. Cuando hay

fuerzas hemodinámicas mínimas (1.5 dinas/cm^2) esta característica se pierde indicando que la adherencia celular es dependiente del estrés por fricción. Se estima que el estrés por fricción en la aorta es de 30 dinas/dinas^2 (Tokunaga). La inactividad mitótica es una propiedad sorprendente del endotelio ya que es una paraneurona. Bicknell opina que la CE del adulto se divide aproximadamente dos veces en el curso de la vida, al paso que la célula endotelial se divide constantemente a lo largo de la vida epitelial del humano. La CE además de ser "inmortal" posee dos cualidades *sui generis* que hacen impacto en la ingeniería tisular: la CE se adhiere con gran rapidez (haptotaxis) a las paredes del contenedor del cultivo celular y expresa inhibición por contacto en forma sorprendente e inmediata, lo cual permite la pavimentación del sustrato a las cuatro horas de la siembra, conformando una capa confluyente. La CE neodiferenciada es capaz de proliferar activamente, por ejemplo, en el proceso de cicatrización de las heridas, donde se evidencia el disparo de la angiogénesis que se frena bajo un control biológico exquisito, una vez terminada la reparación tisular. Con excepción de la mujer fértil, la angiogénesis no se presenta en el adulto normal.

Todos los vasos sanguíneos están revestidos por una capa monocelular de CEs, que según Jaffe pesa 2 kg y ocupa una superficie de 1000 m^2 . El 50% del peso del pulmón es endotelio y su extensión ocuparía el área de una cancha de tenis. Las células circulantes en el compartimiento vascular se pueden adherir al endotelio para hacer diapedesis (vénulas poscapilares), pero exigen un estrés por fricción mínimo y receptores celulares adecuados. Además, el endotelio capilar es el órgano inmunológico más grande del humano (Ruszcak). Hoy sabemos que el endotelio es un tejido muy activo que realiza un papel definitivo en muchos procesos fisiológicos y patológicos. En efecto, la CE disfuncional está comprometida en patologías como la aterosclerosis (enfermedad de la íntima arterial de vasos grandes y medianos) la preeclampsia, la psoriasis, la endometriosis y la tumorigénesis (angiogénesis tumoral).

Es posible reconocer la CE por: 1. Identificación con microscopía electrónica de cuerpos de Weibel-Palade; 2. Presencia de proteína de von Willebrand identificada con marcadores de inmunoperoxidasa e inmunofluorescencia en el área perinuclear; 3. Identificación por métodos inmunológicos de enzima convertidora de angiotensina (ECA); 4. Captación de LDL y 5. Incorporación de la lectina *Ulex europaeus*. La lectina *Ulex europaeus* se une con gran afinidad a la superficie de la CE que ostenta residuos de L-fucosil de glicoproteínas presentes en su glicocáliz. En investigación se utiliza frecuentemente el endotelio venular del cordón umbilical del humano (HUVEC). Este endotelio es un endotelio único que exhibe propiedades intermedias entre el endotelio de vasos grandes (aorta) y el endotelio de la microvasculatura. En cultivo resiste hasta cuatro pasajes: más allá pierde rápidamente sus características normales. Pero el HUVEC es un modelo

excelente para estudiar la adhesión y la diapedesis en el proceso inflamatorio en lugar del endotelio de las vénulas poscapilares que son muy difíciles de cosechar y cultivar (Bickell).

El endotelio interviene en la homeostasis vascular de estados diferentes: la regulación del tráfico leucocitario a nivel de las vénulas poscapilares; la modulación de la hemostasis y la trombosis; el control del tono vascular; la angiogénesis y la permeabilidad vascular. Por ejemplo, la permeabilidad vascular se sucede por acción de la histamina, la bradiquinina y el leucotrieno C4 en venas poscapilares, probablemente por efecto directo sobre la CE. La anafilatoxina C5a, el leucotrieno B4 y el radical superóxido inducen adhesión y pavimentación de los polimorfonucleares en las vénulas poscapilares. El endotelio tiene un papel importante no solamente en la regulación del tono vascular sino también en la cascada de la coagulación, el transporte de lípidos y la respuesta inflamatoria e inmune.

Ultimamente se ha identificado un factor de crecimiento sintetizado en el endotelio de la vasculatura (VEGF) que al mismo tiempo es un factor que aumenta exquisitamente la permeabilidad vascular (VPF). Por ejemplo, en la piel la permeabilidad de los microcapilares aumenta su potencia 50.000 veces más que la histamina (Dvorak et al, en Bornn Schwartz).

Hoy sabemos que el endotelio vascular es un "contenedor" para la sangre formando una interfase biológica que impide su coagulación, permitiendo el desplazamiento de la población blanca y roja de la sangre y su interrelación con todos los tejidos y órganos del cuerpo. Una propiedad fundamental de la superficie endotelial del vaso sanguíneo es la de mantener la sangre en estado líquido aun minutos después del cese de funcionamiento del organismo animal. El mecanismo molecular de esta hemocompatibilidad sorprendente del endotelio normal se debe a la expresión de la trombomodulina, los activadores del plasminógeno tisular y GAGs que pueden interactuar con la antitrombina III. Las citoquinas de tipo IL-1 y TNF- α alteran este balance. Las citoquinas proinflamatorias aumentan la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) disminuyendo la función fibrinolítica local endotelial. El PAI-1 normalmente circula en exceso comparado con el activador del plasminógeno tisular (t-PA) (Pearson y May). Además la presencia de IL-1 y TNF- α pueden inducir la síntesis de factor tisular (tromboplastina) inclinando la balanza en favor de la formación del coágulo. El factor tisular se expresa principalmente en el subendotelio (Ryan). Los efectos procoagulantes de la IL-1 y el TNF- α son responsables de la coagulación intravascular diseminada (CID) del shock séptico. Se sabe que la concentración plasmática del PAI-1 aumenta apreciablemente en la mañana para declinar en la tarde (Matsuda).

La diferenciación local del endotelio muestra una heterogeneidad notable en la vasculatura y el sistema

linfático de numerosos órganos. Por su localización estratégica el endotelio microvascular realiza papel importante en la fisiopatología dérmica (psoriasis). El endotelio igualmente es determinante en fenómenos de antitrombogenicidad, permeabilidad del vaso sanguíneo, presión arterial, pH sanguíneo, metabolismo de las lipoproteínas, envejecimiento tisular, presentación de antígenos y angiogénesis en el proceso de cicatrización. Su disfunción está asociada con un número de patologías de tipo inflamatorio, trastornos inmunes e hiperproliferación de vasos sanguíneos, por ejemplo en la psoriasis (Ruszczak). Se le encuentra comprometido en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Hellp. Hoy se cree que el sarcoma de Kaposi epidémico se deriva de CE del vaso linfático.

La redundancia es una característica biológica y la CE es un ejemplo típico. En efecto, la membrana de la CE se aprecia tachonada de innumerables canales iónicos, receptores muscarínicos para acetilcolina y factor hiperpolarizante derivado del endotelio, endotelina-1, epinefrina, serotonina, angiotensina, ADP, proteína G, histamina, hormonas, interleuquinas, moléculas clase I y II del complejo mayor de histocompatibilidad, neuropéptidos y neurotransmisores y receptores para moléculas de adherencia (selectinas, integrinas, ICAM-1, ICAM-2, ELAM, 1, VCAM-1), que orquestan su normal funcionamiento. El ICAM-2 se aprecia presente en forma constitutiva en la CE en reposo en proporción mayor que el ICAM-1 (Pearson y May). La CE expresa y responde a señales autocrinas, intracrinas, yuxtacrinas, paracrinas y endocrinas. La IL-4 es mitogénica para la CEs de capilares. La CE no expresa receptores para la IL-2. Existen *cross-talk* entre los diferentes autacoides producidos por la CE (vasodilatadores y vasoconstrictores), de tipo convergente, divergente y cruzado, producidos por el endotelio luminal con los del endotelio de vasos de la adventicia y productos de nervios simpáticos, parasimpáticos, sensoriales y nitrérgicos que de la adventicia inervan la media. Este *cross-talk* conduce al funcionamiento normal de la media. Igualmente se han identificado señales interorganelares.

Las CE están unidas entre sí por una sustancia intercelular constituida por glicoproteínas. Los espacios intercelulares endoteliales varían en magnitud entre 10-20 Å en las arterias mayores y 100-200 Å en vénulas poscapilares. Por ejemplo, la microvasculatura del tejido adiposo se caracteriza por la presencia de uniones íntimas y ausencia de fenestras y discontinuidades. En sus uniones intercelulares se evidencia la presencia de cadherinas, PECAM y ZO-1 que son proteínas típicas de uniones intercelulares que regulan el paso de solutos.

Bibliografía

- Conferencia basada en el artículo publicado en *Endotelio y Ciencia* 2000; 1: 4-11.