

# EL ENDOTELIO VASCULAR

Por **Mariano Gastón Fourcade**

Biólogo molecular

Servicio de Reumatología Hospital Bernardino Rivadavia,

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Profesor Biología Celular y Molecular U.B.A. - C.B.C.

## RESUMEN

Se presenta una revisión de conceptos y bibliografía sobre características y funciones del endotelio vascular.

Las alteraciones de este órgano, y fundamentalmente su activación, en interacción con los leucocitos, son el punto de inicio de la mayoría de las patologías arteriales, venosas y linfáticas.

## ABSTRACT

*We present a review of literature and concepts about features and functions of vascular endothelium.*

*Alterations in this organ, and mainly its activation, in interaction with the white blood cells, are the starting point for most of arterial, venous and lymphatic pathologies.*

El endotelio es el órgano más grande de la economía del mamífero.

William Harvey al comienzo del siglo XVII descubrió que la sangre se desplazaba en un circuito cerrado.

Hace apenas 25 años que se ha iniciado el florecimiento del estudio del endotelio.

Todos los vasos sanguíneos están revestidos por una capa monocelular de **Células Endoteliales**.

Pesa 2 Kg. y ocupa una superficie de 1.500 m<sup>2</sup>.

El 50% del peso del pulmón es endotelio y su extensión ocuparía el área de una cancha de tenis.

El endotelio es el órgano más importante en peso de la economía humana (pesa más que el hígado).

Regula el tránsito de 7.200 litros diarios de sangre, permitiendo la salida de un 0,05% de líquidos hacia los tejidos vecinos.

El endotelio funciona sincrónicamente con la pared vascular y la adventicia y por eso se habla del órgano endotelial.

Éste conforma trece barreras que coordinan todo el funcionamiento del organismo humano

Es el responsable de la circulación del torrente sanguíneo, la fluidez de la sangre, el tono vascular y de mecanismos de defensa del organismo tan importantes como el fenómeno inflamatorio y la respuesta inmune.

El endotelio es el recubrimiento interior de los

vasos sanguíneos (arteriales y venosos), los vasos linfáticos, las cavidades cardíacas y los cuerpos cavernosos.

El endotelio, por su localización estratégica, separa el medio exterior del intersticio tisular cumpliendo una función de defensa del huésped a nivel del tegumento mucocutáneo, el pulmón, el tracto gastrointestinal y el sistema cardiovascular.

El endotelio interviene en procesos inflamatorios embriogénesis, histogénesis, organogénesis, cicatrización, angiogénesis y metástasis.

Hoy se piensa que el endotelio puede activarse en forma comparable a la de los macrófagos o polimorfonucleares y que su tráfico molecular y sus interacciones célula-célula son dinámicas e inmediatas.

El manto endotelial provee una superficie activa para el intercambio gaseoso, acuoso y macromolecular y para el tráfico celular.

Por su localización especial, capta señales químicas, físicas e inmunológicas y de acuerdo con éstas cumple funciones específicas en salud y enfermedad.

Las señales son reconocidas por el endotelio y traducidas en mensajes intracelulares, dando como resultado la activación de genes que llevan a la síntesis de autacoides que actúan sobre la pared vascular y la población celular intravascular. El endotelio comanda los procesos de antitrom-

bogenicidad, vasoconstricción y vasodilatación, éxodo de la población blanca intravascular y angiogénesis.

Es el responsable de la aterosclerosis y de la hipertensión arterial al regular la composición de la matriz extracelular, la acumulación lipídica y el comportamiento de la célula muscular lisa de la pared vascular.

### Constitución del Endotelio

El endotelio está constituido por: Células Endoteliales CE, poliédricas, unidas entre sí por un sistema de uniones intercelulares íntimas: zonula ocludens, discontinuas fascia ocludens, unión desmosómica, o de “gap junctions”, siendo el más común el tipo ocluyente.

El ejemplo típico de la variedad de unión ocluyente es el endotelio de la barrera hemato-encefálica (BHE) y el endotelio de vasos mayores, medianos y aun capilares de ciertos territorios como el tejido adiposo.

El endotelio de la BHE, es capaz de biotransformar los medicamentos, es multidroga resistente (debido a la glicoproteína P), un santuario inmunológico.

La CE reposa sobre una membrana basal sintetizada por ella misma, en directo contacto con una estructura delgada: la íntima, de linaje hematopoyético, cuya población mesenquimal indiferenciada se aprecia inmersa en una matriz extracelular sui generis.

Esta población mesenquimal indiferenciada debe ser considerada como predeterminada, competente, pluripotente, capaz de diferenciarse en CE, macrófago, célula de íntima, linfocito, dendrocito, mastocito, fibroblasto, célula muscular lisa de la íntima y aun osteoblasto.

La matriz extracelular subendotelial es una superficie trombogénica que favorece la adhesión plaquetaria y la activación del sistema de la coagulación.

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 por su aspecto morfológico se ha comparado con la “red del pescador”.

El endotelio, localizado estratégicamente, capta toda clase de estímulos intravasculares y los transmite a la íntima y a la media.

La fuerza hemodinámica de un estrés por fricción (shear stress) mínima de 10 dinas/cm<sup>2</sup> es captada por el recubrimiento endotelial, orquestando el comportamiento y la regulación genética del endotelio y de la población celular de la íntima con la respectiva activación transcripcional y traduccional.

Si el estímulo es normal, el recubrimiento endotelial expresa un repertorio importante de autacoides que pone en normal funcionamiento la pared vascular.

Los autacoides son productos vasoconstrictores y vasodilatadores sintetizados por la CE.

Si el estímulo es agresivo, se activan genes adecuados y la íntima, cumpliendo una posible función defensiva, desarrolla un engrosamiento difuso (la neoíntima) o una lesión pseudotumoral (el ateroma).

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 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 controlan su funcionamiento: existen tres 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.

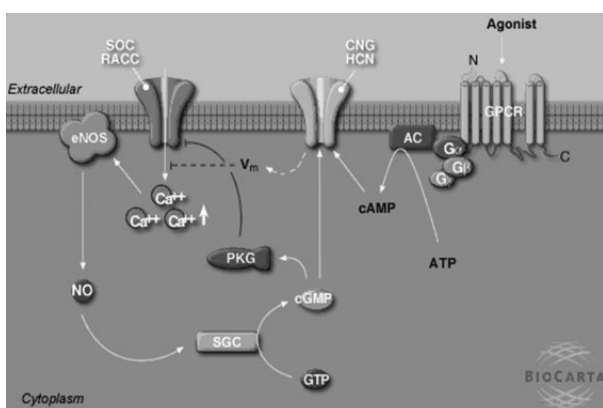
Las proteínas no colágenas de tipo sindecam, decorina y nidógeno (entactina), también varían.

### Propiedades Funcionales del Endotelio

El endotelio es un tejido de gran versatilidad funcional que goza de muchas propiedades sintéticas y metabólicas.

1. Actúa como una membrana semipermeable controlando el paso de pequeñas y grandes moléculas al interior de la pared arterial y a través de los capilares y las vénulas.
2. Mantiene libre de trombogenesis a la interfase sangre-tejido, regulando la trombosis, la trombolisis y la adhesión plaquetaria.

3. Modulan el tono vascular y el riego sanguíneo.
4. Metabolizan ciertas hormonas.
5. Regulan reacciones inmunitarias e inflamatorias, controlando en gran parte las interacciones de los leucocitos con la pared vascular.
6. Modifican las lipoproteínas de la pared arterial.
7. Regulan el crecimiento de otras células (fibras musculares)



Propietario de la Imagen: Biocarta

### Propiedades Funcionales

Una propiedad fundamental de la superficie endotelial del vaso sanguíneo es la de mantener la sangre en estado líquido aún minutos después del cese de las funciones del organismo animal. El mecanismo molecular de esta hemocompatibilidad sorprendente del endotelio normal, se debe a la expresión de la trombomodulina, el activador del plasminógeno tisular (t-PA) y los GAGs que pueden interactuar con la antitrombina III.

### Características Celulares del Endotelio

Las organelas de la CE están representadas por un Citoesqueleto, mitocondrias de número variable (abundantes en la BHE y en el miocardio y escasas en el endotelio endocárdico), Cuerpos de Weibel-Palade (von Willebrand, el

factor VIII antihemofílico, la selectina P y la IL-8)

Retículo endoplásmico, ribosomas, lisosomas y Golgi.

La CE ostenta una vesiculación especial, que recibe el nombre de tráfico pinocitótico y que es abundante en ciertos endotelios (cordón umbilical) y muy escaso, casi nulo, en la BHE.

Es posible reconocer la CE por:

1. Identificación con microscopía electrónica de los cuerpos de Weibel-Palade
2. Presencia de la proteína de Von Willebrand identificada con marcadores de inmunoperoxidasa e inmunofluorescencia en el área perinuclear.
3. Identificación por métodos inmunológicos de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).
4. Identificación de la captación de LDL
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 la L-fucosil de las glicoproteínas presentes en su glicocáliz.

El endotelio con comportamiento circadiano, temprano en la mañana es más pegajoso, aumenta la síntesis del PAI-1 y disminuye su actividad fibrinolítica, lo cual coincide con un aumento en la actividad del simpático, en la agregación plaquetaria. Por tanto, se sospecha que esta es la razón por la cual los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares son más frecuentes temprano en la mañana. La noxa tiene cuatro vías de posible agresión antigénica al huésped: el recubrimiento mucocutáneo, la mucosa gastrointestinal, el pulmón y el recubrimiento endotelial.

### Características inmunológicas del Endotelio

El endotelio cumple una función vital de defensa de huésped y para ella interviene en la organización de trece barreras (algunas de ellas con características de santuarios inmunológicos):

1. Alvéolo-capilar
2. Placentaria
3. Hepática
4. Glomerular
5. Hemato-Encefálica
6. Hemato-Nerviosa
7. Hemato-Líquida
8. Cefalorraquídea
9. Hemato-Oculares  
(Hemato-Retiniana y Hemato-Acuosa)
10. Hematotesticular
11. Hemato-Esplénica
12. Hemato-Tímica
13. Hemato-Hematopoyética

La personalidad de la CE varía en cada barrera, en cada territorio tisular, en arterias y en venas, en microcapilares y en la misma arteria, según el segmento. El fenotipo de una CE es el reflejo del cuadro fisiopatológico local. El endotelio del cordón umbilical humano presenta un comportamiento endotelial intermedio entre vasos grandes y microcapilares. Hay cambio fluido entre la sangre circulante y la gelatina de Wharton en los vasos del cordón umbilical de neonatos normales.

El endotelio venoso exhibe abundante tráfico pinocitótico y numerosos cuerpos de Weibel-Palade. Lo anterior indica aumento de la permeabilidad del capilar venoso, encaminado a favorecer la producción de líquido amniótico.

La CE expresa y responde a señales autocrinas, intracrinas, paracrinas, yuxtacrinas, matricrinas y endocrinas.

La IL-4 (interleuquina) es mitogénica para las CE de los capilares. La CE no expresa receptores para la IL-2. Existe "cross talk" entre los diferentes autacoides producidos por la CE (vasodilatadores y vasoconstrictores). Las CE están unidas entre sí por una sustancia intercelular constituida por glicoproteínas.

Los espacios intercelulares endoteliales varían entre 10-20 Å en las arterias mayores y 100-200 Å en las vénulas post-capilares. 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 las uniones intercelulares que regulan el paso de solutos.

El endotelio aórtico no tiene receptores para leu-

cocitos; en cambio si el endotelio de las vénulas post-capilares ofrece los receptores adecuados. La migración y proliferación de las CE, están controladas por factores tisulares específicos del microambiente local, de tipo sustancias hormonales, elementos constitutivos de la MEC y fuerzas hemodinámicas.

Se piensa que la remodelación de la membrana basal, producto de la CE, es específica del tejido. La composición de la membrana basal endotelial, juega un papel fundamental en el comportamiento biológico en diferentes fenotipos de CE en órganos diferentes. La MEC también es diferente en territorios diferentes.

La CE al sintetizar la MEC y su membrana basal determina la "personalidad" endotelial de cada territorio y por ende sus funciones.

### Alteraciones funcionales y activación del endotelio

**Respuestas reversibles rápidas:** duran minutos, son independientes de la síntesis de nuevas proteínas. Histamina, Serótina, mediadores vasoactivos que producen el aumento de la permeabilidad vascular, inhiben la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales y redistribuyen la glucoproteína de adhesión P-selectina bajo el estímulo de la trombina o la histamina.

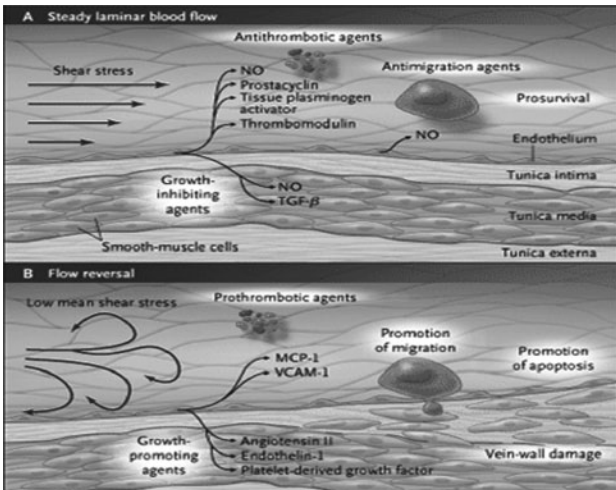
**Respuestas Tardías:** llamadas de activación endotelial, reflejan una alteración en la expresión de los genes y la síntesis de proteínas, y pueden tardar horas e incluso días en aparecer.

### Factores Inductores de activación Endotelial

- Las citoquinas y las sustancias de origen bacteriano, responsables de las lesiones inflamatorias y el shock séptico.
- El stress hemodinámico.
- Los lípidos que son esenciales en la patogenia de la aterosclerosis.
- Los productos finales de la glucosilación avanzada (diabetes).
- Efectos de los virus, los factores del complemento y la hipoxia.

Las células endoteliales elaboran a su vez moléculas de adhesión, citoquinas y quemioquinas, factores de crecimiento.

El comportamiento biológico de la CE de la mi-



Reproducción de Traub and Berk. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:677-685.

crovasculatura, es diferente al de la macrovasculatura; por ejemplo, la expresión y activación de numerosos antígenos de superficie celular, tales como moléculas de adhesión, es diferente. Es fundamentalmente en la microvasculatura, donde ocurren los fenómenos iniciales de activación leucocitaria, (rolling, activación, adhesión y extravasación). Las diferentes Chemokinas son secretadas en los sitios de la inflamación y/o infección o aún las zonas bajo shear -stress, por las células del tejido residente endotelial y por los leucocitos. Los Leucocitos comienzan a rodar sobre el endotelio y sus moléculas de adhesión se encuentran sobreexpuestas, la selectina cumple un rol fundamental en la interacción con el endotelio. La secreción de quimiocinas se ha detectado en

TABLE 3. CLINICALLY RELEVANT ADHESION PATHWAYS AND CHEMOKINE OR CHEMOKINE RECEPTORS.\*

TARGET PATHWAY	ROLE IN T-CELL MIGRATION	POTENTIAL CLINICAL APPLICATIONS	COMMENTS
<b>Adhesion pathways</b>			
Interactions between $\alpha_4\beta_1$ integrin and VCAM-1	Homing to numerous types of inflamed tissues and Th2-mediated lesions	Asthma, multiple sclerosis, vasculitis	Critical for embryogenesis; inhibitors may alter hematopoiesis
Interactions between $\alpha_4\beta_1$ integrin and MAdCAM-1	Homing to nonspontaneous mucosal tissues	Inflammatory bowel disease	Efficacy of antagonists not determined in humans
Interactions between $\alpha_4\beta_1$ integrin and ICAM-1	Homing to inflamed tissues?	Leishmania, reperfusion injury	Role in T cell migration uncertain
Interactions between $\alpha_4\beta_1$ integrin and ICAM-3	Homing to most inflamed tissues and sites of T-cell interactions with antigen-presenting cells	Numerous	May lead to LAD type 1-like immunosuppression
Interactions between selectins and PSGL-1	Homing to sites of acute inflammation and Th1-mediated lesions, especially in the skin	Numerous	Efficacy of antagonists in humans not demonstrated
Fucosyltransferase-VII	Homing to acute inflamed tissues and Th1-mediated lesions	Numerous	Requires intracellular inhibitors; none have been described so far
<b>Chemokine pathways</b>			
Interactions between interleukin-8 and CXCR1,2	Homing to some types of inflamed tissues, especially skin	Psoriasis	Efficacy of antagonists not determined in humans
Interactions between MCP-1 and CCR2	Homing to numerous types of inflamed tissues	Rheumatoid arthritis	Efficacy of treatment not determined in humans
Interactions between eotaxin and CCR3	Homing to Th2-mediated lesions	Asthma, allergies	Mild phenotype in knockout mice suggests redundancy of Th2-mediated chemokine pathways
Interactions between MDC, TARC, and CCR4	Homing to skin and Th2-mediated lesions	Asthma, psoriasis, atopic dermatitis	Importance not established in vivo
Interactions between MIP-1 $\alpha$ , RANTES, and CCR5	Homing to Th1-mediated lesions	Rheumatoid arthritis, HIV infection	Possible redundancy of Th1-mediated chemokine pathways
Interactions between TECK and CXCR3	Homing to intestine	Inflammatory bowel disease	Importance not established in vivo
Interactions between IP-10 and CXCR6	Homing to Th1-mediated lesions	Rheumatoid arthritis	Possible redundancy of Th1-mediated chemokine pathways
Interactions between SDF-1 $\alpha$ and CXCR4	Homing to or migration within numerous types of tissues	HIV infection	Critical for embryogenesis; inhibitors may alter hematopoiesis

\*Most of these molecular pathways have been targeted with either small molecule antagonists or blocking monoclonal antibodies and are currently being evaluated in clinical trials for various indications. In addition, numerous experiments in animals have validated these pathways for various diseases. VCAM-1 denotes vascular cell adhesion molecule 1, Th1 type 1 helper T cells, Th2 type 2 helper T cells, MAdCAM-1 mucosal addressin-cell adhesion molecule 1, ICAM-1 intercellular adhesion molecule 1, LAD leukocyte adhesion deficiency syndrome, PSGL-1 P-selectin glycoprotein ligand 1, CXCR3 receptor for CX3 chemokine, MCP monocyte chemoattractant protein, CCR3 receptor for CC chemokine, MDC macrophage derived chemokine, TARC thymus- and activation-regulated chemokine, MIP-1 $\alpha$  macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$ , RANTES regulated on activation normal T cell expressed and secreted, TECK thymus-exposed chemokine, IP-10 inducible protein of 10 kd, SDF-1 $\alpha$  stroma-derived factor 1 $\alpha$ , and HIV human immunodeficiency virus.

una amplia variedad de situaciones, y es probable que estas quimiocinas causen la acumulación y activación de los leucocitos en los tejidos. La capacidad de controlar con precisión el movimiento de las células inflamatorias y su activación sería el objetivo central de futuras intervenciones terapéuticas.

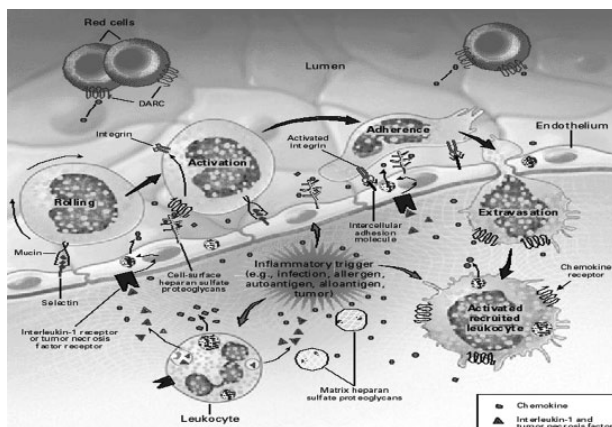
## DISTINTAS FUNCIONES Y REACCIONES ENDOTELIALES: INMUNIDAD, COAGULACION, PLACA LIPIDICA.

### Movimiento de células inmunitarias a través de ganglio linfático

Células T naive entran al ganglio linfático a través del endotelio alto vascular, el cual expresa la quemoquina CCL21. Células profesionales presentadoras de antígenos como las células dendríticas, macrófagos, ingresan la ganglio linfático a través de los conductos linfáticos aferentes. Células dendríticas maduras expresan CCR7, los macrófagos expresan CCR2. Células T y células dendríticas se localizan en la región T del ganglio linfático mediante la expresión dependiente de la quemoquina CCR7. La presentación antigénica resulta en la activación de las células T, las células T efectoras salen del ganglio linfático a través de los conductos eferentes linfáticos. Las células B son reclutadas en la zona folicular del ganglio, y este evento es dependiente de la quemoquina CXCL13.

### Activación de coagulación mediada por el endotelio y la vía de la proteína C reactiva

La coagulación es iniciada por el Tissue Factor



Chemokines - Chemotactic Cytokines that mediate Inflammation

Andrew D. Luster, M.D., Ph.D. Volume 338:436-445  
February 12, 1998 Number 7  
The New England Journal of Medicine

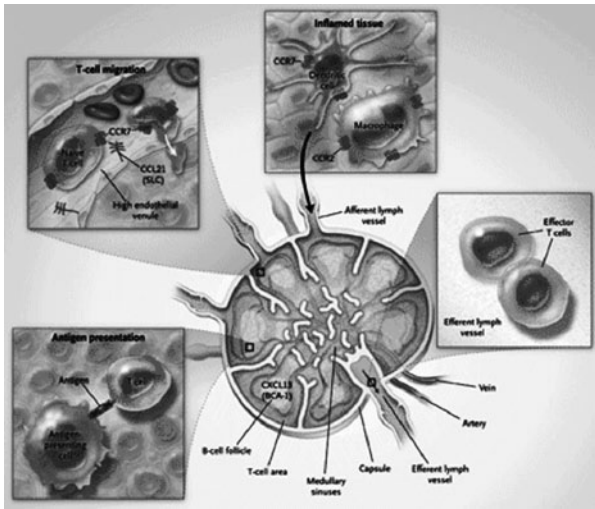


Imagen perteneciente a Israel F. Charo, M.D., Ph.D., and Richard M. Ransohoff, M.D. The Many Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Inflammation. Volume 354:610-621 February 9, 2006. New England Journal Of Medicine.

y otros factores de la coagulación complejos en la superficie celular endotelial y monocitos. El factor de activación X requiere de los factores V y VIII para producir trombina, esta última forma un complejo con la trombomodulina. La proteína C Reactiva actúa sobre el complejo Trombomodulina-Trombina y sobre el receptor de la Proteína C endotelial. La proteína C Reactiva junto con su cofactor, la proteína S, inactiva los factores V y VIII, proveyendo esta vía mediada por PCR un mecanismo de retroalimentación negativa sobre la generación de trombina. El complejo 1 se une al Tissue Factor y a los factores IX, X y cofactor VIII; el complejo 3 se une al factor X, protrombina y factor V.

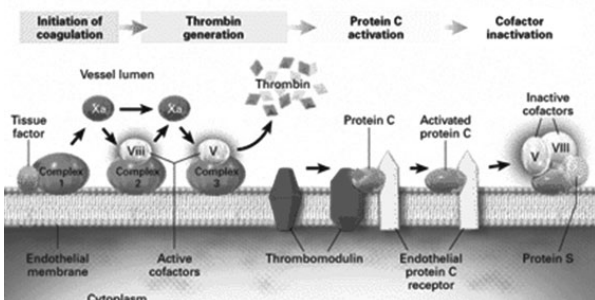


Imagen de Faust et al. Dysfunction of Endothelial Protein C Activation in Severe Meningococcal Sepsis 345 (6): 408, August 9, 2001 New England Journal of Medicine

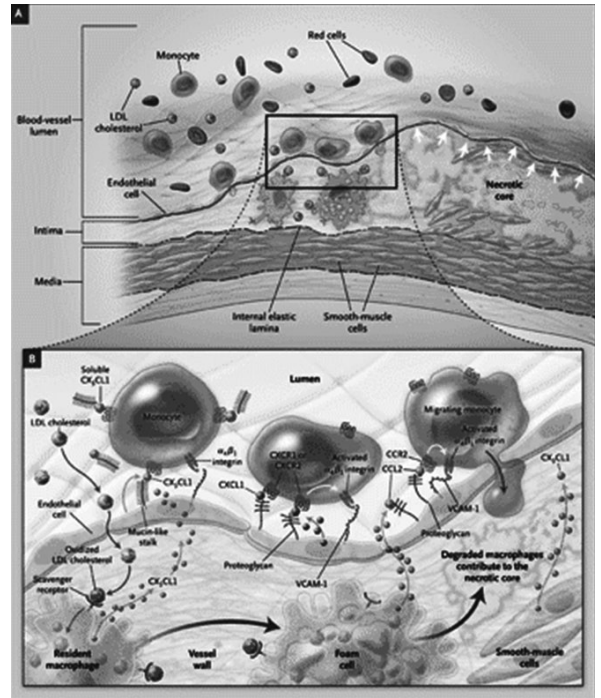


Imagen perteneciente a Israel F. Charo, M.D., Ph.D., and Richard M. Ransohoff, M.D. The Many Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Inflammation. Volume 354:610-621 February 9, 2006. New England Journal Of Medicine.

### Reclutamiento de Monocitos hacia lesión endotelial mediada por acumulación de lípidos

Los monocitos circulantes de sangre se unen al endotelio vascular e ingresan al espacio subendotelial, donde se acumulan lípidos y allí se diferencian en macrófagos y células espumosas. El panel A ilustra el movimiento de partículas de baja densidad (LDL colesterol) a través del endotelio y el atrapamiento del colesterol LDL oxidado por macrófagos y células espumosas. El panel B ilustra el frenado de los monolitos mediado por la quemoquina CX3CL1 y la expresión de la quemoquinas CXCL1 por células endoteliales. Los monocitos son también frenados mediante la unión de la integrina  $\alpha_4\beta_1$  con la molécula de adhesión vascular VCAM-1.