

# PAPEL DEL ENDOTELIO VASCULAR EN EL PROCESO INFLAMATORIO

ALBA STELLA BOTINA MUÑOZ

MONOGRAFÍA PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OPTAR EL TÍTULO DE  
BACTERIÓLOGA

Directora  
ADRIANA CUELLAR ÁVILA, PhD



PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA  
BOGOTÁ, D.C. - 2010

# PAPEL DEL ENDOTELIO VASCULAR EN EL PROCESO INFLAMATORIO

ALBA STELLA BOTINA MUÑOZ

---

INGRID SHULER, PhD  
DECANA ACADÉMICA

---

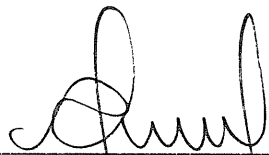
LUZ AMPARO MALDONADO, M.Ed  
DIRECTORA CARRERA



PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA  
BOGOTÁ, D.C. - 2010

# PAPEL DEL ENDOTELIO VASCULAR EN EL PROCESO INFLAMATORIO

ALBA STELLA BOTINA MUÑOZ



ADRIANA CUELLAR, PhD  
DIRECTORA



ELSA CRISTINA GÓMEZ, Bac  
JURADO



Pontificia Universidad  
**JAVERIANA**  
Bogotá

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA  
BOGOTÁ, D.C. - 2010

## **NOTA DE ADVERTENCIA**

Artículo 23, Resolución N° 13 de Julio de 1946

“La universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Solo velará por qué no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y por que las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea el anhelo de buscar la verdad y la justicia”.

## **DEDICATORIA**

Esta monografía está dedicada a aquellas personas que con el transcurrir del tiempo; siempre estuvieron conmigo para brindarme una ayuda constante, desinteresada y todo su apoyo:

A Dios por permitirme culminar todos mis esfuerzos, siendo esta su voluntad y sé que seguirá siendo así para todos los proyectos de mi vida.

A mis Padres, por darme la oportunidad y la fortaleza para seguir adelante brindándome todo su apoyo, comprensión, y sabiduría.

A mis hijos Ana María y Juan Fernando, porque han sido el empuje para culminar este escalón y lo seguirán siendo para los que vienen.

A mis hermanos, por todo el apoyo y la comprensión ya que con su perseverancia y optimismo me enseñaron que la vida premia a la constancia con el éxito.

A mis tías, Stella Muñoz y Mercedes Muñoz por su incondicionalidad y apoyo.

A mi amiga Carolina Pachón por su presencia.

A mis demás amigos que siempre me han enseñado que la gratitud más profunda es aquella que debemos a quienes nos ayudan a alcanzar nuestros sueños y a ser quienes realmente somos.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mi directora de trabajo de grado: Doctora Adriana Cuellar por su orientación que ha sido parte fundamental para la elaboración de este trabajo, el cual es indispensable para culminar mi carrera.

Agradezco a mi directora de carrera Doctora Luz Amparo Maldonado, quien me enseñó que la constancia vence todas las dificultades.

Agradezco a todos mis profesores por los conocimientos que adquirí durante mi carrera.

Finalmente agradezco a todas aquellas personas que conocí durante el paso por la Pontificia Universidad Javeriana que me ayudaron a crecer como persona y como profesional.

A todos gracias.

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág</b>
1. Introducción	1
2. Función de las células endoteliales	1
3. Activación de las células endoteliales	2
3.1 Activación de las células endoteliales tipo I	2
3.2 Activación de las células endoteliales tipo II	4
4. Papel del endotelio vascular en la Inflamación crónica	5
5. Conclusiones	6
6. Bibliografía	7

## **1. INTRODUCCIÓN**

Los mecanismos de defensa ante las agresiones desarrollados por el organismo han sido clasificados dentro de la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. La inmunidad innata incluye las barreras físicas que evitan la entrada de los microorganismos y mecanismos celulares y moleculares con bajo grado de especificidad e incapacidad para generar memoria inmunológica. La inmunidad adaptativa, por el contrario se caracteriza por tener un alto grado de especificidad y generar memoria inmunológica por largos periodos de tiempo.

Un proceso inflamatorio es una respuesta rápida generada por la presencia de microorganismos infecciosos o alteración de la homeostasis de los tejidos, que implica el reclutamiento, la infiltración y la activación de leucocitos con el fin de contribuir a la eliminación de la causa de dicho proceso. En las etapas iniciales del proceso inflamatorio el infiltrado predominante es de células polimorfonucleares, seguido del predominio de fagocitos mononucleares y linfocitos T (LT). Este proceso es mediado por la inmunidad innata y adaptativa, que en conjunto contribuyen a la eliminación de la agresión, la resolución del proceso inflamatorio y la reparación tisular. Cuando el estímulo inflamatorio no logra ser eliminado, se mantiene una respuesta inflamatoria crónica (Parham, 2006).

En esta monografía se realizará una revisión del papel del endotelio vascular en la inducción y mantenimiento del proceso inflamatorio local.

## **2. FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES**

El endotelio esta formado por una monocapa de células que recubre la superficie luminal de los vasos sanguíneos, este se encuentra entre la sangre y los tejidos. Cuando un tejido se encuentra en condiciones no inflamatorias (reposo), las células del endotelio vascular tienen diferentes funciones como mantener la fluidez de la sangre, regular el flujo sanguíneo, mantener la permeabilidad vascular y controlar los leucocitos circulantes (Poerber,2007).

Las células endoteliales contribuyen al mantenimiento de la fluidez de la sangre con mecanismos que inhiben la coagulación sanguínea, mediante la expresión de:

- Inhibidor de la vía del factor tisular (TFPIs: tissue factor pathway inhibitors), que inhibe la iniciación de la coagulación.
- Heparán sulfato, que une anti-trombina III e inactiva la trombina.
- Trombomodulina, que altera la especificidad de la trombina de su forma procoagulante que convierte fibrinógeno a fibrina a la forma anticoagulante que activa la proteína C que junto con la S inactivan varios componentes de la cascada de coagulación.



Además, la célula endotelial en reposo enmascara o degrada señales que activan las plaquetas y producen óxido nítrico (NO) y prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) (Poher, 2007).

El flujo sanguíneo es regulado por el balance de moléculas que controlan las células del músculo liso que rodean el vaso sanguíneo y por la producción de NO que es un potente vasorelajante. La permeabilidad vascular permite regular la salida de proteínas grandes, como albúmina y anticuerpos, de la sangre al tejido mediante uniones estrechas y adherentes entre células endoteliales. Finalmente, las células endoteliales en reposo no interactúan con los leucocitos circulantes, ya que las moléculas de adhesión que disponen, se encuentran secuestradas en vesículas intracelulares conocidas como cuerpos de Weibel-Palade (WPBs) (Poher,2007).

En los tejidos que se encuentran en condiciones inflamatorias, se observan cuatro signos característicos que son: rubor y calor causado por aumento local de el flujo sanguíneo, edema por el aumento de la permeabilidad vascular, lo que permite el desplazamiento de un fluido rico en proteínas sanguíneas del espacio intravascular al tejido y el dolor debido a que las fibras nerviosas detectan mediadores liberados por los leucocitos (Poher, 2007).

### **3. ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES**

Los eventos por los cuales se manifiesta el proceso inflamatorio y el reclutamiento de leucocitos por aumento de la permeabilidad vascular, ocurren como consecuencia de la activación de las células endoteliales que es de dos tipos: la activación de tipo I, que es rápida y no depende de la activación de nuevos genes y la activación tipo II, que es lenta y depende de la activación de nuevos genes (Poher, 2007).

#### **3.1. ACTIVACIÓN DE TIPO I**

La activación endotelial de tipo I es mediada por la unión de ligandos a sus receptores que se encuentran acoplados a proteína G, lo cual desencadena la catálisis de fosfolípidos de membrana, que producen un aumento de calcio citosólico liberado del retículo endoplásmico, además también activa a proteínas homólogas a proteínas RAS (un tipo de proteína G) como las RHO (Niu.2003).

El aumento de calcio citosólico y la activación de RHO promueven:

- La producción de ácido araquidónico (AA) y prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>). Las prostaglandinas intervienen en la respuesta inflamatoria provocando vasodilatación, aumento de la permeabilidad de los tejidos permitiendo así el paso de los leucocitos. La producción de prostaglandinas se inicia con la activación de fosfolipasa A<sub>2</sub>, la cual libera ácido AA este mediante enzima ciclooxigenasas (COX 1, COX2) produce prostaglandinas (Egan, 2006).

- Aumento en la producción de óxido nítrico (NO) que es un potente vasodilatador, se forma en el endotelio a partir del aminoácido arginina mediante la activación de la NO sintasa (NOs).
- Contracción de los filamentos de actina que se encuentran unidos a las proteínas de uniones intercelulares, los cuales facilitan la apertura de espacios entre las uniones endoteliales adyacentes.
- Exocitosis de los cuerpos de Weibel-Palade que contienen moléculas de adhesión (P-selectinas) que se expresan en la superficie luminal y detienen los neutrófilos circulantes.
- Liberación del factor activador de plaquetas (PAF) que contribuye a la expresión de moléculas de adhesión, selectinas y el reclutamiento de neutrófilos.

Ante la presencia de estímulos proinflamatorios, el endotelio sufre modificaciones en el patrón de expresión de moléculas de adhesión, que constituyen la señal desencadenante de la adhesión de los neutrófilos al endotelio, los cuales se extravasan posteriormente en respuesta a estímulos quimiotácticos. El proceso de extravasación comprende tres etapas:

- Etapa de adherencia transitoria o de rolling.
- Etapa de adherencia estable.
- Etapa de migración transendotelial.

La etapa de adherencia transitoria se ve favorecida por parte de las interacciones hemodinámicas que ocurren como consecuencia de la inflamación local, la vasodilatación incrementa el flujo sanguíneo local así como también el flujo leucocitario y ocasiona una pérdida del flujo laminar favoreciendo la marginación leucocitaria (Vestweber,2007).

Los neutrófilos marginados interactúan con el endotelio a través de una unión reversible mediada por moléculas de adhesión conocidas como selectinas, expresadas por las células endoteliales activadas. Estas interacciones reversibles conducen a los neutrófilos a rodar por el endotelio (rolling), disminuyendo su velocidad de circulación. El rolling de neutrófilos cesa cuando estos se adhieren firmemente al endotelio, proceso que involucra la interacción de con otras moléculas de adhesión conocidas como integrinas (Vestweber,2007).

Diversos agonistas como la interleucina 8 (IL-8), el PAF, el producto de complemento C5a, así como citocinas y componentes bacterianos como lipopolisacridos (LPS), son capaces de inducir la expresión de integrinas. Una vez tiene lugar la unión de integrinas con sus ligandos, el neutrófilo integra señales recibidas a través de las integrinas y comienza la migración transendotelial a través de los bordes de las células endoteliales, llegando de esta manera hacia el foco que indujo su extravasación. El movimiento de los neutrófilos está dirigido por un gradiente de quimioattractantes, como quimiocinas, el péptido C5a del

complemento, o péptidos bacterianos. Cuando el neutrófilo ha llegado al foco de la inflamación despliega su potencial microbicida para evitar la diseminación de patógenos, en algunos casos la intervención de los neutrófilos podría llegar a erradicar la infección mientras que en otros permitirá contenerla mientras se desarrolla la respuesta inmune adaptativa (Parham, 2006).

### **3.2. ACTIVACIÓN DE TIPO II**

La activación de tipo I se mantiene durante 10-20 minutos, luego los receptores comienzan a perder su sensibilidad, limitando el proceso inflamatorio. Entonces ocurre una activación endotelial persistente o activación tipo II donde actúan dos mediadores principales que provienen principalmente de leucocitos activados: el factor de necrosis tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ) y la interleucina 1 (IL-1) (Pober, 2006).

El  $TNF\alpha$  es el principal mediador de la respuesta inflamatoria aguda frente a bacterias gram negativas y otros microorganismos infecciosos, en las células endoteliales vasculares induce la expresión de moléculas de adhesión para los leucocitos y actúa sobre los macrófagos para que secreten quimosinas. Por otra parte, la IL-1 media la activación de las células linfoides. La producción sostenida de  $TNF\alpha$ , IL-1 e IL-6 por las células inmunes en el foco inflamatorio, entran en el torrente sanguíneo y producen una respuesta sistémica denominada que involucra fiebre y aumento en la síntesis de proteínas por parte del hígado, conocida como respuesta de fase aguda (Parham, 2006).

La interacción de  $TNF\alpha$  e IL-1 con sus ligandos, inducen la activación de factores de transcripción como el Factor nuclear  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) y la Proteína activadora 1 (AP1), que conllevan a la transcripción de nuevos genes y a la traducción de nuevas proteínas. Por lo tanto la respuesta a la activación de tipo II es más tardía y se sostiene el aporte de moléculas que contribuyen al sostenimiento del proceso inflamatorio agudo. Estos fenómenos permiten el mantenimiento del incremento del flujo sanguíneo, el reclutamiento de leucocitos y la salida de proteínas plasmáticas, las cuales permiten la formación de una matriz provisional firme que clínicamente se describe como induración, dando como resultado el paso de proteínas plasmáticas grandes como el fibrinógeno que es convertido en un coágulo rico en fibrina (Pober, 2007).

Por otra parte, el reclutamiento de leucocitos es más eficiente después de la activación de tipo II, ya que hay un mayor aumento en la expresión de moléculas de adhesión como la P-selectina y la E-selectina e Integrinas como la VCAM1 y la ICAM1 y quimiocinas. Los cambios en la expresión de estas moléculas de adhesión favorecen el paso de un infiltrado rico en neutrófilos a un infiltrado rico en células mononucleares, esto se da dentro de las 6-24 horas después de la activación (Pober, 2007).

Después de 24 horas de iniciado el proceso inflamatorio, los leucocitos causan daño e inducen la muerte de las células endoteliales, lo cual contribuye a la formación de trombos por la pérdida de las funciones anticoagulantes del endotelio. La formación de trombos, es un componente importante de la inflamación aguda ya que actúan como una pared en el tejido infectado limitando la diseminación de los microorganismos y además puede llevar a isquemia tisular transitoria, alterando el ciclo vital de los microorganismo (Poher, 2007).

#### **4. PAPEL DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES EN LA INFLAMACIÓN CRÓNICA**

Cuando la reacción inflamatoria aguda no logra la eliminación del estímulo agresor, el proceso inflamatorio puede evolucionar a una forma crónica que tiene dos características importantes: la primera es que el infiltrado celular está compuesto predominantemente por macrófagos y linfocitos, la segunda es que la reacción inflamatoria es más productiva que exudativa, es decir, que la formación de tejido fibroso prevalece sobre el exudado de líquidos.

Las células endoteliales participan en el proceso inflamatorio crónico a través de varios mecanismos. Bajo estas condiciones, se ha mostrado *in vivo* que las células endoteliales expresan moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) de clase I y II, cuya función es presentar antígenos a las células T. De igual forma, expresan coestimuladores como ligandos para CD2, ICOS (Inducible T cell coestimulador) 4-1BB y OX40, que intervienen en la formación y activación de las células T de memoria. *In vitro*, se mostrado que las células endoteliales humanas pueden ser reactivadas por IFN $\gamma$  para expresar moléculas del CMH y activar linfocitos T CD4+ y CD8+ (Shiao,2005).

Otro aspecto interesante es que las células endoteliales pueden reclutar células linfoides polarizadas. Para el reclutamiento de las células Th1, las células endoteliales sintetizan quimiocinas como CXCL10, que se une a receptor de quimiocinas CXCR3 expresados por las células T efectoras y células T de memoria y mantienen la expresión de moléculas de adhesión como la E-selectina, que favorece el reclutamiento de células TH1. Para el reclutamiento de células Th2, las células endoteliales responden al estímulo de las citocinas como la IL-4 e IL-13, secretadas por los linfocitos CD4+, todas estas interacciones conllevan a la expresión de moléculas de adhesión VCAM1 que favorecen el reclutamiento local de células TH2 así como de eosinófilos (Poher, 2007). Asociado al evento de reclutamiento de linfocitos polarizados, las células del endotelio vascular también participan en la migración selectiva de las células linfoides, expresando ligandos que se unen a marcadores de migración selectivos a diferentes tejidos expresados en las células T. Por ejemplo las células T que expresan el marcador de migración a piel conocidos como antígeno leucocitario cutáneo CLA, ingresan a la piel gracias a que las células endoteliales expresan E-selectina (Hirahara, 2006).

Un evento importante en el mantenimiento de la inflamación crónica es la angiogenesis, que es la formación de nuevos vasos sanguíneos, esta es necesaria para la supervivencia sostenida de las células inflamatorias dentro del tejido y apoya la conversión de células mesenquimales de la matriz provisional inicial en un tejido conectivo más duradero como el estroma. Se cree que las fuentes principales de factores proangiogénicos en la respuesta inmune adaptativa son las células T activadas y los fagocitos mononucleares (Mónaco, 2004). Los factores proangiogénicos como VEGFA (vascular endotelial growth factor), FGF2 (fibroblast growth factor 2), Angiopoyetina1 y Angiopoyetina 2, así como también algunas quimiocinas de la familia CXC (Pober, 2007) aportan una matriz de soporte para el mantenimiento del infiltrado celular y la perpetuación de la inflamación. La angiopoyetina 1 normalmente estabiliza nuevos vasos formados por la angiogenesis, mientras que la angiopoyetina 2 desestabiliza los vasos existentes participando en el inicio de la angiogenesis (Mónaco, 2004; Pober, 2007).

Una de las consecuencias que puede ocurrir en un tejido sometido a inflamación crónica, es la formación de órganos linfoides terciarios, proceso en el cual la célula endotelial es de gran importancia, ya que en tejidos no linfoides, la inflamación puede conllevar a la adquisición de características de un órgano linfoide secundario (Pober, 2007).

Este fenómeno ocurre porque las células del endotelio tisular adquieren características de vénulas endoteliales altas (VEA), típicas de los órganos linfoides secundarios. Las VEA expresan moléculas de adhesión que atraen células que normalmente no están asociados al proceso inflamatorio como LT vírgenes, LT de memoria central y LB. Estas nuevas poblaciones se organizan en zonas de LT y zonas de LB y la nueva organización adquiere características de tejido linfoide y facilita procesos asociados a procesos autoinmunes (Pober, 2007).

## **5.CONCLUSIONES**

Los diferentes estudios que han puesto su atención en el endotelio nos permiten dilucidar que este es el responsable de mantener 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. Además, el endotelio capta señales químicas, físicas e inmunológicas y de acuerdo con estas cumple funciones específicas.

Por otra parte también se puede concluir que la célula endotelial es capaz de sintetizar una compleja serie de productos, que, almacena y libera, modulando la respuesta inmune en condiciones de salud y en procesos inflamatorios agudos y crónicos.

## 6. BIBLIOGRAFIA

Egan K, Fitz G. A. Eicosanoids and the vascular endothelium. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2006;176:189–211.

Hirahara K, Liu L, Clark RA, Yamanaka K, Fuhlbrigge RC, Kupper TS. The majority of human peripheral blood CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells bear functional skin-homing receptors. *J Immunol.* 2006;177:4488–4494.

Monaco C, Andreakos E, Kiriakidis S, Feldmann M, Paleolog E. T-cell-mediated signalling in immune, inflammatory and angiogenic processes: the cascade of events leading to inflammatory diseases. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy.* 2004; 3:35–42.

Niu J, Profirovic J, Pan H, Vaiskunaite R, Voyno-Yasenetskaya T. G protein  $\beta\gamma$  subunits stimulate p114RhoGEF, a guanine nucleotide exchange factor for RhoA and Rac1: regulation of cell shape and reactive oxygen species production. *Circ Res.* 2003;93:848–856.

Parham P. Defensas del cuerpo contra la infección. En: Parham P. *Inmunología. Segunda edición.* Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina 2006. Pg 247-271.

Pober J, Sessa W. Evolving function of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2007; 7:803-815.

Shiao, SL, McNiff JM, Pober JS. Memory T cells and their costimulators in human allograft injury. *J. Immunol.* 2005;175:4886–4896.

Vestweber, D. Adhesion and signaling molecules controlling the transmigration of leukocytes through endothelium. *Immunol Rev.* 2007; 218:178–196.