

## Disfunción endotelial

Lina Badimón y José Martínez-González

Centro de Investigación Cardiovascular, CSIC-ICCC. Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. Barcelona. España.

La definición de nuevos abordajes para la prevención y el tratamiento de la arteriosclerosis y sus síndromes asociados es un alta necesidad y prioridad debido al impacto en la morbimortalidad y la salud pública de estas enfermedades. Recientemente, se ha demostrado que la evaluación de la disfunción endotelial, en su vertiente de vasorreactividad, es una herramienta de utilidad para valorar la arteriosclerosis. Los factores de riesgos clásicos y emergentes están demostrando su asociación con la disfunción endotelial y la clínica en la enfermedad cardiovascular se relaciona, en parte, con la pérdida de una función endotelial reguladora de la homeostasis vascular. En estudios recientes se indica que la severidad de la disfunción endotelial se asocia con el riesgo cardiovascular, y finalmente, muchas intervenciones farmacológicas y dietéticas que reducen el riesgo cardiovascular han demostrado mejorar la función endotelial. El endotelio y su función han entrado plenamente en la práctica clínica y el control de la función endotelial está emergiendo como la llave de terapias que pueden interferir en el desarrollo de la arteriosclerosis y sus complicaciones clínicas.

**Palabras clave:** *Endotelio. Cardiovascular. Aterosclerosis. Óxido nítrico.*

### Endothelial Dysfunction

The development of new approaches to the prevention and treatment of atherosclerosis and its clinical manifestations is a priority because of the impact these diseases have on morbidity, mortality and public health. Recently, it has been demonstrated that assessment of endothelial dysfunction can be useful in the evaluation of vascular disease. Both classical and newly identified risk factors have been shown to be associated with endothelial dysfunction. Indeed, loss of the endothelium's homeostatic regulatory function has been linked to the clinical manifestation of cardiovascular disease. Moreover, recent reports indicate that there is a correlation between the severity of endothelial dysfunction and cardiovascular risk. Finally, both dietary and pharmacological interventions aimed at reducing cardiovascular risk have been shown to improve endothelial function. Consequently, the endothelium and its function have now become important in clinical practice and the control of endothelial function is emerging as a key element of therapies designed to prevent the development of atherosclerosis and its clinical complications.

**Key words:** *Endothelium. Cardiovascular disease. Atherosclerosis. Nitric oxide.*

## INTRODUCCIÓN

La disfunción endotelial se considera en la actualidad una de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular y la arteriosclerosis. El endotelio, una monocapa de células que recubre la pared luminal de

los vasos sanguíneos, regula la interacción de las células y las proteínas 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 (fig. 1). 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 en-

Este trabajo ha sido financiado por FIS C-03/01 RED Recava, FIS PI020361, PN SAF2003-03187, Fondos de Investigación no restringidos de MSD, Programa «Freedom to Discover» BMS y Fundación de Investigación Cardiovascular Catalana-Occidente.

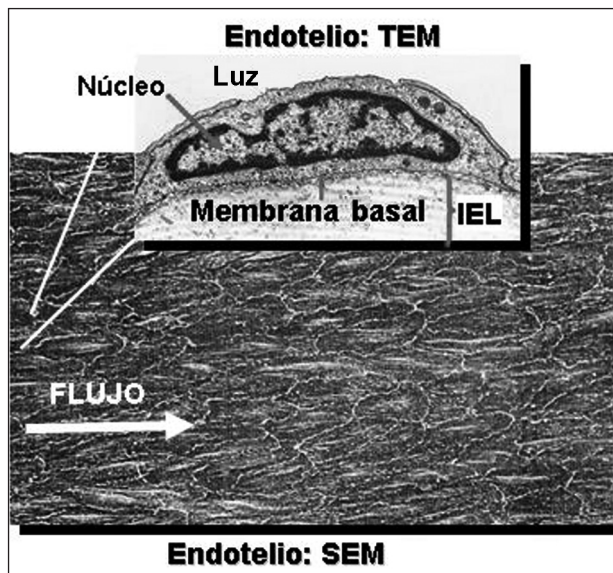
Correspondencia: Dra. L. Badimón.  
Centro de Investigación Cardiovascular.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Avda. San Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona. España  
Correo electrónico: lbadimon@csic-iccc.santpau.es

## ABREVIATURAS

ADMA: dimetilarginina asimétrica.  
 ADP: adenosín difosfato.  
 bFGF: factor de crecimiento de fibroblastos básico.  
 CAM: moléculas de adhesión.  
 CE: células endoteliales.  
 CML: células musculares lisas.  
 eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial.  
 GMP: guanidil monofosfato.  
 HDL: lipoproteínas de alta densidad.  
 HMG-CoA: hidroximetilglutaril CoA.  
 ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1.  
 IL: interleucina.  
 LDL: lipoproteínas de baja densidad.  
 LDLox: LDL oxidadas.  
 MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos.  
 NF- $\kappa$ B: factor nuclear kappa  $\beta$ .  
 NO: óxido nítrico.  
 NOS: óxido nítrico sintasa.  
 PAF: activador de plaquetas.  
 PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo I.  
 PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas.  
 PECAM 1: molécula de adhesión de plaquetas y endotelio.  
 PGI<sub>2</sub>: prostaciclina.  
 PPAR $\gamma$ : receptor gamma activado por proliferadores peroxisómicos.  
 SREBP: proteínas de unión a elementos de regulación por esteroides.  
 SSRE: elementos de respuesta a flujo.  
 TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.  
 t-PA: plasminógeno tisular.  
 TXA<sub>2</sub>: tromboxano A<sub>2</sub>.  
 VCAM: molécula de adhesión vascular.  
 VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.  
 vWF: factor de Von Willebrand.

dotelio 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.

Diversos factores pueden modificar las funciones del endotelio y provocar lo que se conoce como disfunción endotelial (fig. 2). 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



**Fig. 1.** Imagen del endotelio vascular mediante microscopia electrónica de barrido (SEM) y de transmisión (TEM). El endotelio se apoya en la membrana basal y en la lámina elástica interna (IEL) y se alinea con la dirección del flujo sanguíneo. Las células endoteliales forman una monocapa de células conectada por uniones intercelulares específicas.

facilitar el desarrollo de arteriosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis<sup>1-4</sup>. 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<sup>3,4</sup>.

## MODIFICACIONES DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR EN LA DISFUNCION 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 prote-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3019762>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3019762>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)