

## ENDOTELIUL- O INTEGRALĂ CU MAI MULTE FUNCȚII

Nadejda Sapojnic<sup>1</sup>, Caraus Alexandru<sup>2</sup>, Liuba Popescu<sup>1</sup>

1 - laborator «Hipertensiuni aretriale», IMSP Institutul de Cardiologie,

2 - departament «Hipertensiuni aretriale» IMSP «Institutul de Cardiologie»,

### Rezumat

Endoteliul reglează homeostazia vasculară prin elaborarea unei varietăți de factori cu rol paracrin, care acționează local la nivelul peretelui vascular și lumenului<sup>2</sup>. În condiții de normalitate, suma efectelor acestor factori rezultă în menținerea tonusului vascular, fluidității sangvine, limitarea inflamației vasculare și proliferarea celulelor musculare netede. Totuși, în prezența anumitor factori de risc, endoteliul poate adopta un astfel de fenotip, care ar facilita inflamația, tromboza, vasoconstricția și, în final, ateroscleroza<sup>6</sup>. Acest fenotip maladadaptiv este frecvent asociat dislipidemiilor, obezității, diabetului zaharat, hipertensiunii arteriale, hiperhomocistenemiei sau inflamației sistemice.

### Summary

#### Vascular endothelium-an integral with many functions

The endothelium regulates vascular homeostasis by elaborating a variety of paracrine factors that act locally in the blood vessel wall and lumen. Under normal conditions, the sum of total effect of these endothelial factors is to maintain normal vascular tone, blood fluidity, and limit vascular inflammation and smooth muscle cell proliferation. This maladaptive endothelial phenotype is associated with traditional risk factors such as hypercholesterolemia, hypertension, and diabetes mellitus and with emerging risk factors such as hyperhomocystinemia, obesity, and systemic inflammation<sup>2</sup>.

**Key words:** endoteliu, endothelium, insulinorezistență, insulin resistance, inflamație vasculară, vascular inflammation, vasomotricitate, vasomotion.

Funcția endotelială “normală” este definită ca un echilibru între factorii vasodilatatori și vasoconstrictori, menținerea unui statut antiinflamator, antitrombotic și antiproliferativ. Este un parametru cu o variabilitate înaltă de la o zi la alta și prezintă oscilații semnificative chiar în cadrul unei singure zi sub influența unor factori precum statusul hormonal, activitatea fizică sau calitatea somnului. Endoteliul sănătos este capabil să răspundă la semnale chimice și fizice prin producerea unei game largi de substanțe, care reglează tonusul vascular, adeziunea celulară, trombogeneza, proliferarea celulelor musculare netede (CMN) și inflamația peretelui vascular. Activitatea vasomodulatorie este asigurată de balanța dintre substanțele cu efect vasodilatator (NO, prostaciclina, factorului de relaxare derivat de endoteliu -EDHF) și cele cu efect vasoconstrictor (endotelina-1, tromboxanul A<sub>2</sub>, prostaglandina H<sub>2</sub>). NO este generat din L-arginină sub acțiunea NO- sintezei endoteliale (eNOS) în prezența unor cofactori, precum tetrahidrobiopterina<sup>1</sup>. Acest gaz difuzează spre CMN și activează guanilat ciclaza (GMP), ceea ce determină vasodilatație GMPc-dependență. Stress-ul parietal de forfecare este cheia activării eNOS, iar aceasta determină adaptarea perfuziei organelor la modificarea debitului cardiac. De asemenea, această enzimă poate fi activată și de bradikinină, adenozină, factorul de creștere endotelială (ca răspuns la hipoxie) și serotonină ( eliberat în timpul agregării trombocitare)<sup>5</sup>. Reglarea tonusului vascular prin intermediul substanțelor vasoactive a fost demonstrată în premieră de Furchgott și Zawadzki<sup>3</sup>, care au descoperit existența EDHF<sup>9</sup>. Endoteliul mediază vasodilatația dependentă de EDHF prin hiperpolarizarea CMN prin căi NO-independente. Natura acestui factor este parțial cunoscută, fiind suspectat factorul derivat de citocrom sau peptidul natriuretic tip C, dar el poate compensa deficitul de dilatație NO-mediata, în special la nivel de microcirculație, fenomen de o importanță majoră în situațiile

când biodisponibilitatea NO este redusă<sup>5,1</sup>. Prostaciclina, generată prin acțiunea ciclooxigenazei, este un alt vasodilatator NO-independent derivat de endoteliu. Endoteliul modulează tonusul vascular în sensul vasoconstricției prin intermediul substanțelor vasoconstrictoare (endotelina, prostanoizi, angiotensina II), care acționează predominant local, dar pot exercita și efecte sistemice, inclusiv asupra remodelării patologice al peretelui vascular. Endotelina-1 este cea mai puternică substanță vasoconstrictoare, producția ei fiind antagonizată și modulată de NO. NO joacă rolul-cheie în menținerea funcției normale al vasului, inclusiv prin inhibiția inflamației, proliferării celulare și trombozei, evenimente realizate în parte prin s-nitrosilarea părților Cystein-terminale ale diverselor proteine cu reducerea activității biologice ale acestora. Proteinele vizate ar fi factorul de transcripție nucleară B (NF B) cu rol major în formarea IL-6.

Evaluarea funcției endoteliale la nivel coronarian și periferic la pacienți cu factori de risc coronarieni, a dus la concluzia că acestea activează o cascadă de evenimente moleculare și biochimice în endoteliu, care rezultă în expresia chemokinelor, citokinelor, moleculelor de adeziune celulară și care interacționează cu leucocitele și trombocitele cu declanșarea inflamației. Acest proces, numit disfuncție endotelială, este de fapt un fenomen de activare endotelială, care prezintă în sens biologic, o reacție de apărare a organismului față de agresiune<sup>5</sup>. Modificarea fundamentală rezultantă constă în activarea căilor redox cu formarea speciilor reactive de oxigen (ROS) care, în prezența superoxid dismutazei, determină formarea peroxidului de hidrogen. Acesta, la fel ca și NO, difuzează rapid spre CMN și interacționează cu fragmentele Cystein-terminale ale proteinelor, determinând alterări conformaționale și funcționale (fosforilarea factorilor de transcripție, inducerea transcripției genelor și activarea proteazelor), ceea ce ar contribui la activare celulară detrimentală și în final, la aterogeneza. Rezultatele studiilor observaționale și

experimentale au furnizat dovezi, care au sugerat relația cauzală dintre disfuncția endotelială și evenimentele clinice, determinate de ateroscleroză și promovează informații ce țin de pronosticul pacientului pentru evenimente cardiovasculare fatale.

Disfuncția endotelială însoțește diferite stări cu risc cardiovascular înalt, cum ar fi fumatul activ sau pasiv, hiperhomocisteinemia, boala coronariană, insuficiența cardiacă, dislipidemia, hipertensiunea arterială<sup>9</sup>. Secvența clasică suprapondere, insulinorezistență, diabet zaharat tip 2 este însoțită și ea de disfuncție endotelială<sup>9</sup>. Astfel, alterarea funcției endoteliale precede dezvoltarea modificărilor morfologice tipice aterosclerozei, contribuie la perpetuarea leziunilor și complicațiilor clinice tardive<sup>3</sup>. În acest fel se formează un cerc vicios de condiționare reciprocă. Astfel dependența între adipozitate, insulinorezistență, diabet zaharat și ateroscleroză este realizată de disfuncția endotelială, care unește mecanismele fiziopatogenetice comune și stă la baza «teoriei unificatorii»<sup>9</sup>.

Disfuncția endotelială din cadrul adipozității, insulinorezistenței și diabetului zaharat este determinată de un statut proinflamator subclinic asociat excesului ponderal. Adipocitele sunt celule secretorii-actives, principalele proteine (adipokine) fiind adiponectina, leptina, rezistina, adiposina și visfatina. *Adiponectina* reglează insulinosensitivitatea, reduce exprimarea moleculelor de adeziune endotelială tip ICAM-1 și VCAM-1 și are acțiune antiinflamatorie<sup>9,3</sup> (prin inhibarea NFκB). Concentrațiile acesteia invers corelează cu gradul adipozității. *Leptina* reglează comportamentul alimentar prin inhibarea apetitului<sup>9</sup>, are efecte imunostimulante, un deficit al acesteia fiind asociat cu susceptibilitate la infecții bacteriene și virale. La nivelul celulelor endoteliale, leptina induce stress oxidativ și exprimarea moleculelor de adeziune celulară. Supraponderea este asociată unei concentrații sporite de leptină. Rezistina este sintetizată nu doar de adipocite, ci și de macrofage. Are efecte proinflamatorii și determină insulinorezistență. Rolul adiposinei și visfatinei nu este încă deplin înțeles. Inflamația și disfuncția endotelială determină modificări aterosclerotice în teritoriul macrocirculației, iar la nivelul microcirculației periclitează reglarea mediată de insulină a recrutării de noi capilare, cauzând o nutriție deficitară a CMN. Dereglările de permeabilitate endotelială micșorează biodispo-

nibilitatea insulinei, astfel conducând la insulinorezistență și, mai târziu, la diabet zaharat.

Asocierea între inflamație și disfuncție endotelială este demonstrată prin prezența citokinelor proinflamatorii, inclusiv factorului de necroză tumorală TNF-α și IL-1β<sup>3</sup>, care semnalizează prin intermediul receptorilor săi specifici activarea subunităților JNK și IKKβ, care, la rândul său, activează AP-1 și NFκB<sup>3</sup>. Acestea din urmă inhibă activarea insulin-stimulată a eNOS. NFκB determină și expresia moleculelor de adeziune celulară, inclusiv ICAM, VCAM și E-selectinei<sup>3</sup>, cu contribuții majore în patologia vasculară. Deci, reducerea biodisponibilității NO determinată de insulinorezistență în astfel de afecțiuni cronice precum ateroscleroza, hipertensiunea sau diabetul zaharat, este un factor patogenetic adițional în menținerea și perpetuarea inflamației. TNF stimulează expresia altor proteine inflamatorii, precum proteina C reactivă (CRP) sau IL-6<sup>3</sup>. CRP este un important marker al inflamației vasculare, ale cărei concentrații plasmatice corelează cu riscul de boală cardiovasculară<sup>8</sup>. De asemenea, CRP poate promova direct afectarea cardiovasculară prin modularea expresiei citokinelor proinflamatorii la nivel de endoteliu<sup>4</sup>. CRP diminuează expresia eNOS, determină reglarea reductivă la nivel înalt al receptorilor tip 1 ai ET, sporește expresia ICAM, VCAM, E-selectinei și eliberarea ET-1<sup>7</sup>.

În **concluzie**, dovezile acumulate confirmă paradigma, conform căreia endotelul este un organ, care integrează semnalele din mediul extracelular și cel luminal. Disfuncția endotelială este veriga unificatorie ale componentelor sindromului metabolic, care nu numai că ar explica apariția fiecărei stări patologice, dar și trecerea lor în stadii mai avansate. Mecanismele moleculare, care stau la baza interrelației insulinorezistență – disfuncție endotelială explică conexiunea dintre bolile metabolice și cardiovasculare. Intervențiile terapeutice, care ameliorează funcția endotelială și/sau insulinosensitivitatea (terapia hipolipemiantă, inhibitorii enzimei de conversie a AT II, activitatea fizică și sistarea fumatului) ameliorează profilul de risc cardiovascular și anomalii metabolice. În acest context, funcția endotelială ar reprezenta un excelent „barometru” al „sănătății” vaselor, orchestrând numeroasele procese, care contribuie la dezvoltarea, progresia și expresia clinică a aterosclerozei.

#### BIBLIOGRAFIE

1. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006;113:1708–1714.
2. Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. Endotheliopathies: clinical manifestations of endothelial dysfunction. In: Loscalzo J, Shafer AI, eds. *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore, Md: Williams and Wilkins; 1998:901–924.
3. Jeong-a Kim, Montagnani M., Kwang Kon Koh, Michael J. Quon. Reciprocal Relationships Between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction: Molecular and Pathophysiological Mechanisms. *Circulation*. 2006;113:1888–1904.
4. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension*. 2004;44:6–11.
5. John E. Deanfield, Julian P. Halcox and Ton J. Rabelink. Endothelial Function and Dysfunction: Testing and Clinical Relevance. *Circulation*. 2007;115:1285–1295
6. Levine GN, Keaney JF Jr, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease: clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med*. 1995;332:512–521.
7. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*. 2001; 103:2531–2534.
8. Saito M, Ishimitsu T, Minami J, Ono H, Ohru M, Matsuoka H. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2003;167:73–79.
9. Stirban A., Negrean M., Endothelial dysfunction: Connection between insulin resistance, diabetes, and atherosclerosis? *Zotero* august, 2013.