

ENDOTELINA: AGENTE VASOACTIVO ENDOGENO

Dra. Maritza Fernández Ortega¹, Dra. Odalis Charroo Portilla², Dra. Rosa Fuentes Pratts², Dra. Sara Terrado Quevedo.³

RESUMEN

Se realiza una compilación de información acerca del agente vasoactivo endógeno endotelina (ET), con la finalidad de ponerla a disposición de estudiantes y trabajadores de las ciencias de la salud que permita su utilización en la docencia, la asistencia y de marco referencial para las investigaciones. El trabajo brinda información sobre los aspectos morfofuncionales relacionados con esta sustancia con acción sobre la función vascular y sus efectos en diferentes órganos y sistemas como el cardiovascular, reproductivo, endocrino, renal. También se hace referencia a su participación en mecanismos de producción de enfermedades agudas y crónicas, así como la posibilidad de nuevos enfoques terapéuticos a partir de estos conocimientos. Se concluye que la Endotelina es un potente agente vasoconstrictor.

Palabras clave: RECEPTORES DE ENDOTELINA; ENDOTELIO.

INTRODUCCION

Desde el trabajo pionero de Furchgott y Zawadzki, el endotelio es reconocido como el más importante regulador de la homeostasis vascular. Las células endoteliales, como unión de los vasos celulares, están estratégicamente ubicados entre las células sanguíneas circulantes y las células sanguíneas fijas, así como las células musculares vasculares. En una persona con un peso corporal

¹ *Master en Ciencias de la Educación. Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patología. Profesor Auxiliar.*

² *Master en Medicin Bioenergética y Natural. Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patología. Asistente.*

³ *Master en Atención Integral a la Mujer. Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Profesor Auxiliar.*

de 70 kg, el endotelio cubre un área aproximada de 700 m² y pesa alrededor de 1 a 1.5 kg.

La integridad funcional del endotelio es crucial para el mantenimiento del flujo sanguíneo y de la capacidad antitrombótica, porque el endotelio libera factores humorales que controlan la relajación y la contracción, la trombogénesis y la fibrinólisis, así como la activación de plaquetas y la inhibición de las mismas. Por lo tanto, el endotelio contribuye a controlar la presión sanguínea, el flujo sanguíneo y la potencia de los vasos. Ahora está claro, que la disfunción endotelial contribuye sustancialmente a desórdenes cardiovasculares tales como: aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, que conducen a hipoperfusión, oclusión vascular, y daño terminal o destrucción del órgano.

El recubrimiento endotelial de los vasos no es precisamente una barrera física que separa la sangre que circula por el interior del compartimiento celular subyacente conformado por la capa muscular. A través del endotelio hay un continuo trasiego de nutrientes entre la sangre y los tejidos, pero al mismo tiempo se está impidiendo el paso de macromoléculas y por supuesto de elementos formes celulares.

A su vez, el endotelio permanece en íntimo contacto no solo con los elementos formes en la sangre, sino también, con distintas sustancias como inmunoglobulinas, factores de coagulación y con una ingente cantidad de pépticos, hormonas y factores circulantes., dentro de estos se encuentran factores relajantes y de constricción, derivados del endotelio², acerca de uno de estos últimos, la ET.

DESARROLLO

FACTORES RELAJANTES DERIVADOS DEL ENDOTELIO

La estimulación de las células endoteliales intactas por neurotransmisores, hormonas, y sustancias derivadas de las plaquetas y el sistema de coagulación, causan la liberación de una sustancia que a su vez, induce la relajación de las células vasculares musculares subyacentes, una sustancia difusible con una vida media promedio de unos pocos segundos, que ha sido identificada como un radical libre, el óxido nítrico (NO).

Además del número, las células endoteliales liberan prostaciclina en respuesta al stress, hipoxia y diversas sustancias que también liberan NO. La prostaciclina incrementa el monofosfato de adenosina ciclico 3',5' (cAMP) en el tejido muscular y plaquetas.

FACTORES DE CONTRACCION DERIVADOS DE ENDOTELIO

Los factores de contracción derivados del endotelio incluyen la endotelina-1, péptido de 21 aminoácidos cuya sigla es (ET-1), prostanoïdes vasoconstrictores tales como el tromboxano A2 y la prostaglandina H2 y componentes del sistema renina-angiotensina, tales como la angiotensina II.

La endotelina (ET) fue descubierta en 1988 por Yanagisawa. Es el vasoconstrictor más potente que se conoce (10 veces más que la angiotensina II). Es un polipéptido de 21 aminoácidos similar a la Safarotoxina, componente principal del veneno del áspid (ofidio que mató a Cleopatra).

La ET tiene una vida media de 77 segundos en el plasma y está sujeta a secreción autocrina continua. Dicha secreción se realiza en la célula endotelial, tanto luminalmente (fracción que está reflejada en la concentración plasmática) como abluminalmente, siendo esta última la secreción más importante y no se ve reflejada en la concentración plasmática.

Se conocen cuatro isoformas de la ET, cada una codificada por un gen diferente, las células endoteliales producen exclusivamente ET-1, que es la más importante, conocida como ET humano-porcina.

SINTESIS DE ENDOTELINA

La síntesis de ET se inicia en la producción de preproendotelina, molécula que contiene 200 aminoácidos y es clivada por enzima endopeptidasas en preendotelina que tiene 38 ó 39 aminoácidos; luego por acción de la enzima convertidora de endotelina (metaloproteasa unida a la membrana) se produce endotelina 1, de 21 aminoácidos.

Se observan sitios específicos de mayor síntesis de endotelina como son: endotelio vascular, sistema nervioso central, epitelio bronquial e intestinal, placenta, células mesangiales glomerulares.

El catabolismo se lleva a cabo en hígado, pulmón, riñón, por medio de una baja en la regulación de los receptores que provoca la no internalización del

complejo y se produce degradación por medio de la enzima deamidasa a nivel del triptofano.

El gen de la preproendotelina es regulado por un ácido ribonucleico (RNA) mensajero que es sensible a glucosa, interleukina 1, factores de crecimiento derivado de las plaquetas e insulina, vasopresina, estrés de rozamiento catecolaminas, calcio, trombina, lipoproteínas de alta densidad, angiotensina II, nicotina, hipoxia, radicales libres, compresión vascular. A su vez es inhibido por nitratos, anticálcicos, GMPc, AMPc, metaloproteasas, fosaramidon, pepstatinas. El mecanismo de acción de la ET1 se ejerce a través de los receptores, todos acoplados a la proteína G, la fosfolipasa C, y la proteinkinasa C. La ET1 causa vasodilatación a bajas concentraciones, pero contracciones sustanciales a mayores concentraciones.

RECEPTORES DE ENDOTELINA

Dos receptores distintos de ET son identificados, el ETA y el ETB. Las células endoteliales expresan receptores ETB involucrados en la formación de NO y prostaciclina, lo cual explica el efecto vasodilatador transitorio de la endotelina cuando es infundida en órganos intactos. Los receptores ETA y en alguna medida los receptores ETB median la contracción y proliferación en el tejido muscular vascular.

Se sitúan en el organismo los receptores de ET hallándose en: riñón, médula glomerular e interna; pulmón, bronquio; corazón, articular coronarias, aurículas y ventrículos, intestino: mucosa y músculo liso; glándulas adrenales: mayor en la zona glomerular que en la medular; cerebro: generalizado, ojos, iris, coroides, retina y capa córnea endotelial; general; la mayoría de los músculos lisos vasculares.

La unión de la ET al receptor estimula la activación de la proteína G, se activa la fosfolipasa C que libera inositol trifosfato, precursor del **adenosintrifosfato** (ATP), el cual aumenta el calcio intracelular y favorece la fosforilación de la cadena liviana de miosina y la contracción celular, con la subsiguiente vasoconstricción. Por otro lado, la fosfolipasa C libera diacilglicerol, el cual activa la proteinkinasa C, que también aumenta el calcio intracelular mediante la activación de la ATPasa de Na-Ca. Las acciones conocidas de la ET1 son:

- Aumento del calcio intracelular, inotropismo positivo.
- Aumento de la presión arterial.

- Vasoconstricción directa.
- Disminución del umbral de fibrilación ventricular (arritmogénica).
- Mitogénesis y citotoxicidad. Aumenta la expresión de genes *C-myc* y *C-fos*.
- Facilita la apoptosis y remodelación vascular.
- Aumenta la secreción de moléculas de adherencia (VCAM).
- Estimula la infiltración de macrófagos.
- Aumenta la entrada de LDL oxidado a la célula endotelial (aterogénica).
- Aumenta la proliferación y migración del músculo liso.
- Aumenta la síntesis de elastina, colágeno y glucosaminoglicanos.
- Contracción del músculo liso bronquial, uterino, ileal.
- Aumento in vitro de la diapedesis de leucocitos y fibroblastos.
- Aumenta la frecuencia cardíaca.
- Activa la fracción c3, c5 del complemento.

Estos efectos son dosis dependientes, la concentración plasmática de la ET1 normal es de 0.4 pmoles/lit. Dicha concentración se duplica normalmente al sentarse o pararse y regresa a lo normal en 5 minutos, apareciendo otro pico menor a los 30 minutos. Este reflejo normal se pierde en la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal crónica, y otras enfermedades que se manifiestan con aumento de la concentración plasmática de ET1, como son: toxicidad por ciclosporina, asma, accidente cerebrovascular; estrés, choque de cualquier origen; hipertensión pulmonar, depresión endógena, colon irritable; hipertensión arterial sistémica, ductus arterioso persistente; vasoespasmo después de hemorragia subaracnoidea; postangioplastia e implante de marcapasos.

Mecanismos inhibitorios reguladores de la producción de ET 1:

- La inhibición dependiente de cGMP4.
- La inhibición dependiente del cAMP5.
- Un factor de inhibición producido por las células musculares vasculares.
- Inhibición por estrógenos, un mecanismo dependiente de los receptores de estrógeno.

ENDOTELINA EN HIPERTENSION HUMANA

El tono vascular, tanto en la normotensión como en la hipertensión, depende probablemente de un balance entre factores vasodilatadores y vasoconstrictores. Las ET podrían jugar un rol en la elevación de la presión arterial y en patogenia de la hipertrofia vascular.

Dado el aumento de expresión del RNA para ET en vasos de hipertensos severos, sensibles, y en pacientes con preeclampsia, probablemente jueguen un papel en la hipertrofia vascular que se encuentra exacerbada en esas situaciones clínicas.

Se estudian distintas drogas para bloquear el sistema; la más conocida es el bloqueante ET-A llamado bosentán. El efecto antihipertensivo, pero sobre todo la protección tisular de los órganos blancos, son los objetivos buscados en las investigaciones en curso.

ENDOTELINA Y ARTERIOESCLEROSIS

Los datos recientes acerca de la producción de mediadores por el endotelio proponen un papel relevante de la patología endotelial en el desarrollo de lesiones arterioscleróticas; así, sabemos que un defecto en la producción de NO (óxido nítrico) puede condicionar fenómenos de proliferación vascular localizados, así como disminuir la inhibición endotelial de la activación plaquetaria. A su vez, un aumento de ET puede favorecer la proliferación de células de músculo liso vascular, mesángio y provocar adhesión local de leucocitos.⁸

ENDOTELINA Y SISTEMA REPRODUCTIVO

A nivel de sistema reproductivo se observan concentraciones crecientes de endotelina en el embarazo hasta el último trimestre previo al parto volviendo a niveles normales a los pocos días. El útero a nivel del endometrio produce ET, no así en el miometrio; oxitocina y vasopresina arginina estimulan su liberación, de otra manera el 17 beta estradiol estimula la densidad de los receptores de ET en el miometrio, lo que sucede en presencia de progesterona. También se encuentra abundante ET1 en el líquido folicular, probablemente producido por células de granulosa

La ET también es producida por las células amnióticas. La concentración de ésta en el líquido amniótico, en arteria y vena umbilical es muy alta al finalizar la gestación (mayor que la del plasma materno), sugiriendo una posible acción en el cierre de la arteria umbilical luego del nacimiento y tal vez del ductus arterioso. Además, la ET producida a nivel de útero grávido regula el flujo útero placentario, desde las pequeñas arterias intramiométriales que son muy sensibles a la ET.

ENDOTELINA Y DIABETES

La producción de ET1 puede estar aumentada en la diabetes, aunque no en todos los casos. Posiblemente depende de la intensidad y duración de la diabetes, o del lecho vascular, La respuesta de las arterias a la ET en la diabetes también es variable. El efecto vasoconstrictor de la ET puede aumentar en las primeras etapas de la diabetes, y luego tiende a disminuir. La disminución de la respuesta a la ET puede ser un mecanismo de compensación ante las concentraciones plasmáticas elevadas de este péptido.

ACCIONES DE LA ENDOTELINA EN EL RIÑÓN

La célula del endotelio renal es más sensible que otras células endoteliales del organismo a la acción de la ET, como resultado aumenta la resistencia vascular y se produce contracción de la célula mesangial reduciendo así la tasa de filtración glomerular y el volumen urinario. Observaciones *in vitro* demuestran además una reducción en la liberación de renina.

ENDOTELINA Y GLAUCOMA

En el segmento anterior del ojo humano, se localiza la expresión de ET1 y sus receptores en el iris, en células no pigmentadas, en el estroma de procesos ciliares y en músculo ciliar. Además, en la retina humana se ha observado que la ET1 se expresa en las capas más internas, en astrocitos y, por último, en el nervio óptico la ET1 se localiza en haces nerviosos y en astrocitos. Estos hallazgos sugieren que la ET1 se sintetiza tanto en segmento anterior como en posterior del ojo humano donde actúa sobre sus receptores de una manera paracrina y/o autocrina.

BIBLIOGRAFIA

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288: 373-376.
2. González MN, Salech FM, Toro LC, Michea L. Endothelial function and dysfunction. *Rev Med Clin Condes*. 2009; 20(3) : 12547 - 12606.
3. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, et al. For the Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger's syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study. *Circulation*. 2006; 114:48-54.

4. **Sistenma Endotelina. Rev Instit Nac Enferm Resp. 2005; 8(4).**
5. **Gelfand E, Cannon C. Rimonabant A Cannabinoid Receptor Type I Blocker for Management of Múltiple Cardiometabolic Risk Factors. J Am Cardiol. 2006; 47: 19191-26**
6. **Deanfi Eld JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. Circulation. 2007; 115:1285-1295.**
7. **Ariza AC, Bobadilla Norma A. Acciones de Endotelina 1 y Angiotensiva II en embarazos complicados con preeclampsia. Rev Invest Clin. 2007; 59(1) : 48-56**
8. **González Marrachelli V. Influencia de la diabetes experimental sobre la reactividad de las arterias basilar, carótida y renal de conejo a la endotelina-1. [Citado: 16 jun 2009]. Disponible en: <http://www.tesisenred.net/TDX-1220107-135723>**
9. **Vachier JL, Davenport A. The endothelin system in pulmonary and renal vasculopathy: les liaisons dangereuses. Eur Respir Rev. 2009; 18(114): 260-271.**
10. **Muñoz-Negrete FJ, Pérez-López M, Won Kim HR, Rebolleda G. Nuevos desarrollos en el tratamiento médico del glaucoma. Arch Soc Esp Oftalmol. 2009; 84(10).**
11. **Patel NN, Toth T, Jones C, Lin H, Ray P, George SJ, Welsh G, Satchell SC, Sleeman P, Angelini GD, Murphy GJ. Prevention of post-cardiopulmonary bypass acute kidney injury by endothelin A receptor blockade*. Crit Care Med. 2011 Jan 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21220998.**
12. **Rosano L, Cianfrocca R, Spinella F, Di Castro V, Nicotra MR, Lucidi A, Ferrandina G, Natali PG, Bagnato A. Acquisition of chemoresistance and EMT phenotype is linked with activation of the endothelin A receptor pathway in ovarian carcinoma cells. Clin Cancer Res. 2011 Jan 10. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21220476.**
13. **Bozkurt TE, Sahin-Erdemli I, Ilhan M. The investigation into indomethacin-induced potentiation of the contractile response to antigen in ovalbumin-sensitized guinea-pig tracheas. Fundam Clin Pharmacol. 2011 Jan 11. doi: 10.1111/j.1472-8206.2010.00918.x. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21219440.**
14. **Jung KJ, Kim DW, Lee HN, Lee YS, Lee SJ, Che JH, Lee YH, Kang BC. The Role of Endothelin Receptor A during Myelination of Developing Oligodendrocytes. J Korean Med Sci. 2011 Jan;26(1):92-9. Epub 2010 Dec 22. PubMed PMID: 21218036.**
15. **Ge RL, Mo VY, Januzzi JL, Jin G, Yang Y, Han S, Wood MJ, Benjamin LD. B-type Natriuretic Peptide, Vascular Endothelial Growth Factor, Endothelin-1 and Nitric Oxide Synthase in Chronic Mountain Sickness. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011 Jan 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21217075.**

16. Zhan S, Rockey DC. Tumor necrosis factor α stimulates endothelin-1 synthesis in rat hepatic stellate cells in hepatic wound healing through a novel IKK/JNK pathway. *Exp Cell Res*. 2011 Jan 6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21216243.
17. Raffa GM, Jackson V, Liska J, Eriksson MJ, Caidahl K, Eriksson P, Franco-Cereceda A. Endothelin-1 and brain natriuretic peptide plasma levels decrease after aortic surgery. *J Heart Valve Dis*. 2010 Nov;19(6):724-30. PubMed PMID: 21214096.
18. Kim HY, Choi JH, Kang YJ, Park SY, Choi HC, Kim HS. Reparixin, an inhibitor of CXCR1 and CXCR2 receptor activation, attenuates blood pressure and hypertension-related mediators expression in spontaneously hypertensive rats. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(1):120-7. PubMed PMID: 21212529.
19. Miguel D, Prieto B, Costa M, Coto D, Alvarez FV. Cord blood plasma reference intervals for potential sepsis markers: Pro-adrenomedullin, pro-endothelin and pro-atrial natriuretic peptide. *Clin Biochem*. 2011 Jan 3. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21211519.
20. Wang RS, Lü PL, Zhang YL, Zhnag CL, Yu BK, Wang HY, Wang JZ, Wang HF. [Change of plasma endothelin-1 concentrations in photodynamic induced rat anterior ischemic optic neuropathy model and drug modulation.]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2010 Dec;46(12):1079-1083. Chinese. PubMed PMID: 21211220.
21. Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. *Chest*. 2011 Jan;139(1):174-82. PubMed PMID: 21208877.
22. Freixa X, Heras M, Ortiz JT, Argiró S, Guasch E, Doltra A, Jiménez M, Betriu A, Masotti M. Usefulness of Endothelin-1 Assessment in Acute Myocardial Infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Jan 3. [Epub ahead of print] English, Spanish. PubMed PMID: 21208707.
23. Dupont SA, Wijdicks EF, Lanzino G, Rabinstein AA. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview for the practicing neurologist. *Semin Neurol*. 2010 Nov;30(5):545-54. Epub 2011 Jan 4. PubMed PMID: 21207347.
24. Kelly-Cobbs AI, Harris AK, Elgebaly MM, Li W, Sachidanandam K, Portik-Dobos V, Johnson M, Ergul A. Endothelial EndothelinB Receptor-mediated Prevention of Cerebrovascular Remodeling is Attenuated in Diabetes Due to Upregulation of Smooth Muscle Endothelin Receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010 Dec 23. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21205912.
25. Newens KJ, Thompson AK, Jackson KG, Wright J, Williams CM. Acute effects of elevated NEFA on vascular function: a comparison of SFA and MUFA. *Br J Nutr*. 2010 Dec 16:1-9. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21205374.
26. Hong HM, Song EJ, Oh E, Kabir MH, Lee C, Yoo YS. Endothelin-1- and isoproterenol-induced differential protein expression and signaling pathway in HL-1

cardiomyocytes. *Proteomics*. 2011 Jan;11(2):283-97. doi: 10.1002/pmic.201000018. Epub 2010 Dec 15. PubMed PMID: 21204255.

27.Li L, Chen Z, Ouyang W. [Effect of alprostadil on hepatic injury of brain-dead rats and on serum TNF- α and endothelin-1 expression.]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2010 Dec;35(12):1272-1277. Chinese. PubMed PMID: 21200096.

28.Bridges PJ, Cho J, Ko C. Endothelins in regulating ovarian and oviductal function. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2011 Jan 1;3:145-55. PubMed PMID: 21196365.