

The background of the cover is a grayscale electron micrograph showing a cross-section of a cell. A large, clear, circular central vacuole is the most prominent feature, surrounded by a thin membrane. The cytoplasm is filled with various organelles, including numerous small, dark, granular structures (likely ribosomes or small vesicles) and some larger, more complex structures. The overall texture is highly detailed and granular.

Atlas de Histología Vegetal y Animal

Tipos celulares **ENDOTELIAL**

Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud.

Facultad de Biología. Universidad de Vigo

(Versión: Diciembre 2022)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>.

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo
la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA
(Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar
sin restricción siempre que no se use para fines comerciales,
que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre
a los autores)

La edición de este documento se ha realizado con el software \LaTeX
(<http://www.latex-project.org/>), usando Texstudio
(www.texstudio.org/) como editor.

Contenidos

1	Endotelial	1
2	Endotelial ampliado	6

1 Endotelial

La capa de células que recubre los vasos sanguíneos y linfáticos es de una célula de espesor y las células que la forman se denominan células endoteliales. Se estima que la superficie que forman las células endoteliales es de unos 350 m^2 y que hay de 1 a $6 \cdot 10^{13}$ células endoteliales, todo esto en humanos. Las células endoteliales son aplanadas y están conectadas entre sí por complejos de unión. Su principal misión es hacer de intermediarios entre la sangre o la linfa y el líquido intersticial de los tejidos. También contribuyen a las propiedades físicas de la sangre, tanto en situaciones normales como patológicas, y son importantes para el trasiego de los leucocitos entre la sangre y los tejidos.

1. Morfología

Las células endoteliales son muy aplanadas, tanto que el núcleo puede ser la estructura más alta de la célula, incluso siendo el núcleo una estructura también aplanada. La forma celular se adapta al diámetro del conducto que recubre (Figuras 1, 2 y 3). Así, en los capilares más finos una célula endotelial puede extenderse toda la circunferencia del conducto de manera que sería la sucesión de células endoteliales las que formarían el capilar.

El citoplasma perinuclear contiene la mayoría de las mitocondrias y orgánulos tales como el aparato de Golgi, mientras que las zonas celulares más alejadas son muy delgadas y con pocos orgánulos, apareciendo sobre todo retículo endoplasmático. Las células endoteliales se mantienen con glucosa, pero metabolizada por la vía glucolítica. Esto está de acuerdo con el poco volumen mitocondrial de estas células. Una característica de las células endoteliales es la presencia de una gran cantidad de vesículas, fundamentalmente derivadas de endocitosis.

En zonas como el hígado, la corteza renal y en las glándulas endocrinas, las células endoteliales presentan conductos o poros en su citoplasma de lado a lado denominados fenestraciones. Son unos poros de unos 60 a 70 nm de diámetro, con un paso estrecho de unos 5 nm , y que comunican directamente la sangre o linfa con el tejido circundante. Los capilares que presen-

tan estos conductos se denominan capilares fenestrados y los que no los presentan se denominan capilares continuos (ver Figura 4 más abajo). En zonas como el hígado, la corteza renal y en las glándulas endocrinas, las células endoteliales presentan conductos o poros en su citoplasma de lado a lado denominados fenestraciones. Son unos poros de unos 60 a 70 nm de diámetro, con un paso estrecho de unos 5 nm , y que comunican directamente la sangre o linfa con el tejido circundante. Los capilares que presentan estos conductos se denominan capilares fenestrados y los que no los presentan se denominan capilares continuos (ver Figura 4).

Las células endoteliales están separadas del tejido conectivo por una lámina basal, a cuya síntesis contribuyen las propias células endoteliales. En la parte apical, la superficie libre, las células endoteliales están cubiertas por una capa de carbohidratos tipo gel cargada negativamente que forma el glicocáliz, y que sirve como barrera entre la sangre y la pared del vaso. Los glicosaminoclicanos son los principales contribuyentes al glicocáliz de las células endoteliales: el heparán sulfato y el ácido hialurónico representan más del 90% del glicocáliz. Algunas proteínas del plasma sanguíneo se asocian con el glicocáliz formando una capa adicional. En condiciones fisiológicas, el glicocáliz se sintetiza y degrada para adaptarse a las necesidades de la función endotelial.

2. Generación y diferenciación

La formación de células endoteliales de nuevo, es decir, en lugares donde no hay vasos sanguíneos previos, sólo ocurre en el embrión y se llama vasculogénesis. El sistema sanguíneo es uno de los primeros sistemas en formarse durante el periodo embrionario. Los nuevos vasos en animales adultos, y también muchos en los embriones, se producen por ramificación de vasos preexistentes por un proceso denominado angiogénesis, o por división de un vaso sanguíneo en dos.

Vasculogénesis

Las primeras células endoteliales de los mamíferos se forman en el embrión a partir de unas células del mesodermo denominadas angioblastos. Se agrupan para formar los primeros vasos mientras se diferencian en células endoteliales, lo que ocurre inicialmente

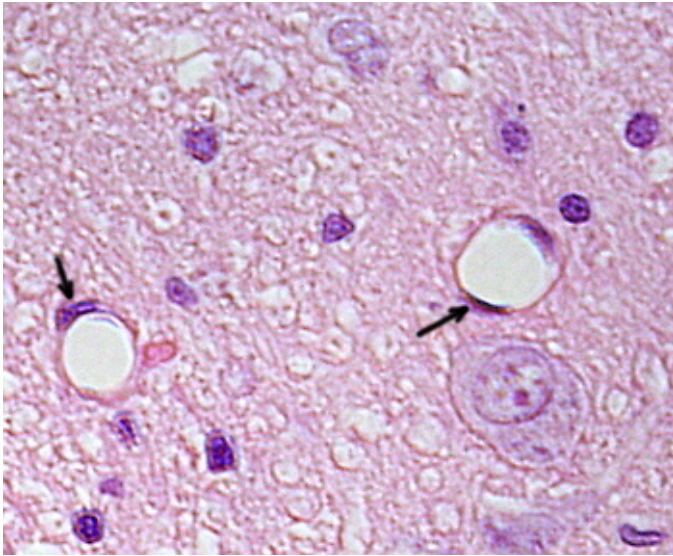


Figura 1: Imagen de vasos sanguíneos del sistema nervioso donde se observan las células endoteliales (flechas).

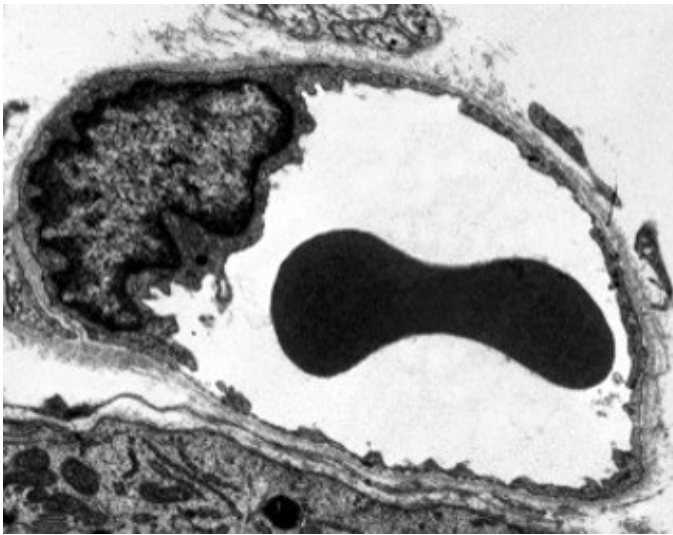


Figura 2: Imagen de microscopía electrónica de transmisión donde se observa una célula endotelial formando todo el perímetro del capilar y un eritrocito dentro.

en una estructura embrionaria llamada saco vitelino. Las células endoteliales se forman primero, se agrupan para formar vasos que se conectan en forma de red, y posteriormente atraerán células musculares y fibroblastos. Esta red inicial de vasos será continuamente remodelada durante estos estadios. Durante el desarrollo embrionario todos los endotelios iniciales son iguales. Sólo posteriormente se produce diferenciación en endotelio de venas, arterias y va-

sos linfáticos. La diferenciación en las arterias parece necesitar de la actividad de la molécula Notch y su inhibición produce endotelio venoso. El endotelio linfático se forma en parte del endotelio de la vena cardinal. Pero además, tiene que haber una diferenciación según el órgano. Por ejemplo, en el cerebro formará una capa estrechamente sellada con uniones estrechas, mientras que en el hígado son fenestrados o laxamente organizados para favorecer el intercambio de sustancias.

A medida que las células endoteliales van organizándose en vasos, tanto de los endotelios arteriales como venosos, se diferencian algunas células endoteliales que darán lugar a las células hematopoyéticas por un proceso denominado transición de endotelial a hematopoyética (EHT endothelial hematopoietic transition). Este proceso también se da en adultos durante la formación de la placenta y otros tejidos durante la gestación.

Angiogénesis

La angiogénesis, como se mencionó anteriormente, es la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de otros preexistentes. En adultos la tasa de proliferación de las células endoteliales es muy baja (el ciclo reproductivo de una célula endotelial en mamíferos puede durar de meses a unos pocos años), y por tanto la angiogénesis es rara en condiciones normales, a no ser que haya daños tisulares, tumores, o procesos periódicos en los órganos reproductores femeninos. La angiogénesis se produce cuando una señal angiogénica es liberada por el tejido circundante.

En ratones se ha encontrado un centro de células endoteliales progenitoras en la aorta dorsal y en el endocardio. El endotelio del endocardio del corazón en desarrollo también puede diferenciarse en células mesenquimáticas que formarán la válvula tricúspide y algunos fibroblastos del corazón, pero no cardiomiocitos. Las células endoteliales tienen tanta capacidad de responder a señales externas que mantener la integridad del endotelio es un proceso activo mediado por señales como el FGF.

3. Función

Hay que cambiar la idea de que el endotelio es un mero revestimiento de los vasos sanguíneos y

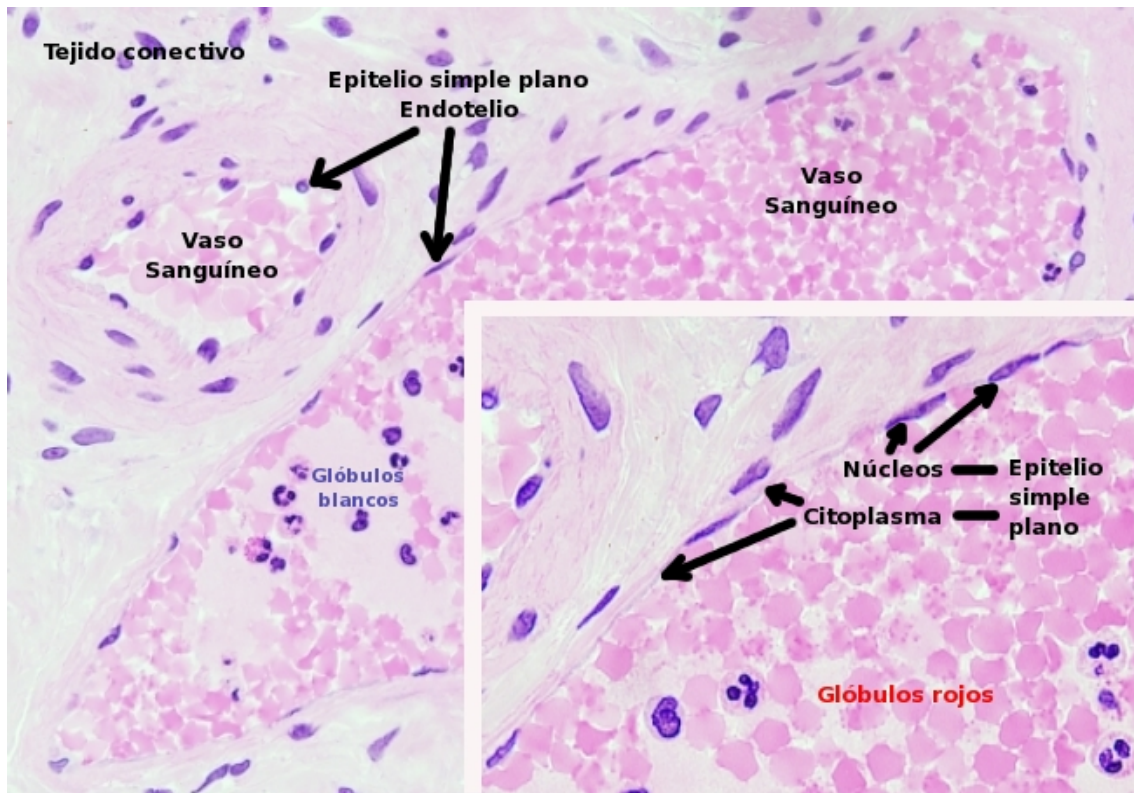


Figura 3: Imagen de vasos sanguíneos donde se observan las células endoteliales (flechas; epitelio simple plano) formando su capa interna.

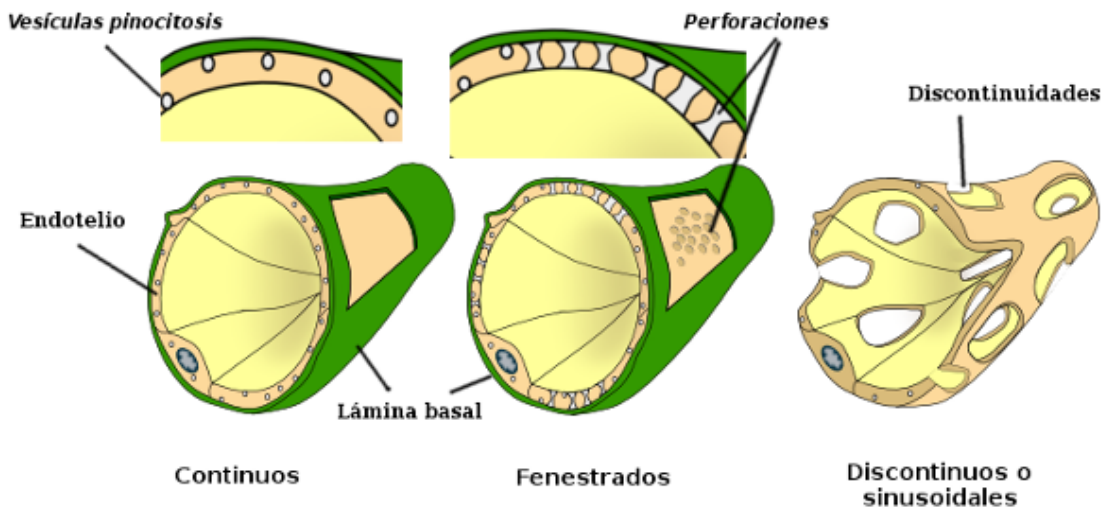


Figura 4: Variaciones morfológicas del endotelio para permitir un mayor o menor trasiego de sustancias a su través. Según el órgano del cuerpo nos podemos encontrar una u otra.

linfáticos. Las funciones del endotelio son variadas y trascendentes para el organismo: forma estructuralmente los conductos cardiovasculares y linfáticos, regula el intercambio de células y moléculas entre el interior del conducto y los tejidos circundantes, y participa en el mantenimiento de las propiedades fisiológicas de la sangre. Las células endoteliales no son sólo una barrera física entre la sangre y los tejidos, sino que también tienen función secretora, metabólica e inmunológica.

Barrera celular

Las células endoteliales forman una capa muy cohesionada en la mayoría de los casos que hace de barrera entre la sangre y los tejidos. La cohesión de las células endoteliales entre sí para funcionar como una barrera se establece mediante complejos de unión, tales como uniones estrechas y uniones adherentes, pero no desmosomas. Aunque no son estrictamente complejos adhesivos, también se han observado uniones en hendidura entre células endoteliales contiguas. Las células endoteliales pueden modular estas adhesiones, pudiendo variar así la permeabilidad del endotelio, no sólo a moléculas, sino también a células que tienen que cruzar esta capa celular. Quizá una de las barreras más impermeables es la barrera hematoencefálica formada por el endotelio de los capilares del sistema nervioso central. Sin embargo, en algunos órganos como el hígado la capa endotelial aparece muy laxa dejando espacios entre las células, de manera que su función de barrera no es muy importante.

El transporte a través del endotelio se puede clasificar en 4 tipos: difusión pasiva (oxígeno y materiales liposolubles), mediada por transportadores (glucosa, ácidos grasos, aminoácidos), por transportadores ABC (aclaran metabolitos desde el tejido nervioso a la sangre) y por vesículas. Las imágenes de microscopía electrónica muestran que los capilares presentan una gran cantidad de vesículas en sus citoplasmas a las que se les atribuye una función de transporte de moléculas por transcitosis entre la región de la membrana plasmática que está en contacto con la sangre y la región de la membrana plasmática que está en contacto con la lámina basal, ambas regiones están muy próximas físicamente. Es interesante que el número de estas vesículas de transcitosis es mayor en

los capilares que en otros vasos sanguíneos de mayor diámetro. Esto es porque en los capilares es donde se produce el mayor trasiego de sustancias entre la sangre y los tejidos, mientras que los vasos de mayor calibre tienen una misión fundamentalmente conductora.

Algunas células endoteliales tienen huecos que comunican directamente la sangre con el tejido conectivo que permiten también el paso de moléculas de pequeño tamaño directamente a su través (Figura 4). A estas células con estos pequeños pasadizos se les llama fenestradas. Los capilares fenestrados o discontinuos están en el hígado, glomérulos del riñón y estructuras endocrinas. Por último, la permeabilidad del endotelio es muy grande en órganos como el hígado. Aquí se encuentran los denominados sinusoides, que son conductos formados por endotelio cuyas células dejan huecos enormes entre ellos y donde la función de barrera prácticamente es inexistente.

Muchos tipos de células sanguíneas viajan por la sangre hasta sus destinos en el organismo. Allí, estas células abandonan los vasos sanguíneos cruzando la capa endotelial en las venas postcapilares. La salida de glóbulos blancos en una zona concreta requiere que éstos reconozcan desde dentro de los vasos sanguíneos el punto del endotelio por el que tiene que salir.

El trasiego de leucocitos es especialmente abundante y selectivo en los procesos inflamatorios, puesto que las células inmunitarias deben desplazarse desde la sangre hasta la zona del tejido dañada. En el glicocáliz de las células endoteliales se anclan las quimiocinas, que son moléculas atractivas para los glóbulos blancos, y que se liberan desde tejidos dañados. Cuando los linfocitos ruedan por superficies endoteliales con quimiocinas se activan y se produce la retención de la célula rodante. Esta activación conlleva a su vez la activación de integrinas en el glóbulo blanco, las cuales se unen a inmunoglobulinas presentes en la membrana de la célula endotelial. Estas inmunoglobulinas se expresan en las células endoteliales como consecuencia de las quimiocinas. Esta adhesión produce una subida del nivel de calcio en las células endoteliales, lo que lleva a una especie de contracción de la célula endotelial y a la desorganización de los complejos de unión entre células

endoteliales. El movimiento hacia los bordes separados de las células endoteliales por parte de los glóbulos blancos y el cruce de la capa endotelial se debe también a interacciones de proteínas de adhesión presentes en ambos tipos celulares.

Propiedades de la sangre

Las células endoteliales tienen una función más allá de la de controlar el paso de sustancias y células a su través. Por ejemplo, participan en la presión y coagulación sanguínea.

Se cree que el sistema circulatorio primitivo apareció hace unos 600 millones de años en invertebrados, pero sin endotelio. El endotelio apareció hace unos 100 millones de años, y aportó un flujo más laminar (no turbulento) de la sangre, y por tanto un intercambio de gases mucho más eficiente.

Las células endoteliales contribuyen a la presión arterial liberando sustancias que actúan sobre la musculatura lisa de los vasos. Liberan óxido nítrico (ON) y prostaciclina, los cuales relajan la musculatura, y también liberan la endotelina y el factor activador de las plaquetas, los cuales constriñen los vasos. El ON se produce constitutivamente permitiendo un tono vascular mediante el relajamiento de la musculatura lisa. La endotelina es un potente vasoconstrictor producido por las células endoteliales (también se produce por otros tipos celulares).

En condiciones normales las células endoteliales liberan hacia el interior de los vasos sanguíneos moléculas que mantienen las condiciones de fluidez apropiadas en la sangre, actuando principalmente en dos frentes: fluidez (anticoagulantes) y evitando la agregación plaquetaria (antitrombóticas).

Como agentes que evitan la agregación plaquetaria, las células endoteliales liberan prostaciclina y óxido nítrico, los cuales aumentan la concentración del AMP cíclico de las plaquetas y dificulta su agregación.

Defensa / inmunitario

Las células endoteliales juegan un papel importante en la respuesta inmune celular mediante dos mecanismos: presentación de antígenos a los linfocitos T y reclutamiento de células inmunitarias. Las células endoteliales, junto con los macrófagos, son las únicas que tienen la capacidad de presentar antígenos a los linfocitos T.

Bibliografía

Cines BD, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, Pober JS, Wick TM, Konkle BA, Schwartz BS, Barnathan ES, McCrae KR, Hug BA, Schmidt A-M, Stern DM. 1998. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *The journal of the american society of hematology*. 91:3527-3561

Dejana E, Hirschi KK, Simons M. 2017. The molecular basis of endothelial cell plasticity. *Nature communications*. 8:14361

Fajardo LF. 1988. The complexity of endothelial cells. *American journal of clinical pathology*. 92:241-250.

Michiels C. 2003. Endothelial cell functions. *Journal of cellular physiology*. 196:430-443

2 Endotelial ampliado

A principios del siglo XIX, von Reckinghausen describió que los vasos sanguíneos estaban recubiertos internamente por una capa de células. Esta capa es de una célula de espesor y las células que la componen se denominan células endoteliales, que son la superficie interna de los vasos del sistema cardiovascular y linfático que están en contacto con la sangre y con la linfa, respectivamente. Se estima que la superficie endotelial es de unos 350 m^2 y que hay de 1 a $6 \cdot 10^{13}$ células endoteliales, todo esto en humanos. En un humano adulto se ha estimado que la longitud de arterias venas y capilares es de unos 90000 km (más de dos veces la vuelta al mundo). Las células endoteliales son aplanadas y están conectadas entre sí por complejos de unión. Su principal misión es hacer de intermediarios entre la sangre o la linfa y el líquido intersticial de los tejidos. También contribuyen a las propiedades físicas de la sangre, tanto en situaciones normales como patológicas, y son importantes para el trasiego de los leucocitos entre la sangre y los tejidos.

1. Morfología

Las células endoteliales son muy aplanadas, tanto que el núcleo puede ser la estructura más alta de la célula, incluso siendo el núcleo una estructura también aplanada. La forma celular se adapta al diámetro del conducto que recubre (Figuras 1, 2 y 3). Así, en los capilares más finos una célula endotelial puede extenderse toda la circunferencia del conducto de manera que sería la sucesión de células endoteliales las que formarían el capilar, mientras que en vasos más anchos como arterias y venas se necesitan varias células endoteliales para cubrir internamente el perímetro del vaso.

El citoplasma perinuclear contiene la mayoría de las mitocondrias y orgánulos tales como el aparato de Golgi, mientras que las zonas celulares más alejadas son muy delgadas y con pocos orgánulos, apareciendo sobre todo retículo endoplasmático. Las células endoteliales se mantienen con glucosa, pero metabolizada por la vía glucolítica. Esto está de acuerdo con el poco volumen mitocondrial de estas células. Sin embargo, hay células endoteliales con más mitocondrias, como las del sistema nervioso central, que las

de otros órganos. En estos casos la energía adicional se necesita para un transporte más intenso. Una característica de las células endoteliales es la presencia de una gran cantidad de vesículas, fundamentalmente derivadas de endocitosis.

En zonas como el hígado, la corteza renal y en las glándulas endocrinas, las células endoteliales presentan conductos o poros en su citoplasma de lado a lado denominados fenestraciones. Son unos poros de unos 60 a 70 nm de diámetro, con un paso estrecho de unos 5 nm, y que comunican directamente la sangre o linfa con el tejido circundante. Los capilares que presentan estos conductos se denominan capilares fenestrados y los que no los presentan se denominan capilares continuos (ver Figura 4 más abajo). Estos poros se disponen en campos y su densidad depende del tipo de endotelio.

Las células endoteliales están separadas del tejido conectivo por una lámina basal, a cuya síntesis contribuyen las propias células endoteliales. Así, son capaces de sintetizar y liberar fibronectina, laminina y colágeno tipo II, IV y V. En la parte apical, la superficie libre, las células endoteliales están cubiertas por una capa de carbohidratos tipo gel cargada negativamente que forma el glicocáliz, y que sirve como barrera entre la sangre y la pared del vaso. Los carbohidratos están en forma de proteoglicanos, glicosaminoglicanos, glicoproteínas y glicolípidos. Los glicosaminoglicanos son los principales contribuyentes al glicocáliz de las células endoteliales: el heparán sulfato y el ácido hialurónico representan más del 90 % del glicocáliz. Algunas proteínas del plasma sanguíneo (albúmina, orosomucoide, antitrombina III, superóxido bismutasa, lipasas, factores de crecimiento, quimiocinas y otras) se asocian con el glicocáliz formando una capa adicional. En condiciones fisiológicas, el glicocáliz se sintetiza y degrada para adaptarse a las necesidades de la función endotelial. El heparán sulfato parece ser la clave en muchas funciones del glicocáliz endotelial. El ácido hialurónico es liberado por las células endoteliales, pero queda fijado en el glicocáliz o eliminado del plasma en los riñones y el hígado. En las células endoteliales el ácido hialurónico no se une covalentemente a ninguna molécula sino que son reconocidos por los receptores CD44. Se ha visto que el ácido

hialurónico forman estructuras exagonales que cubren la superficie luminal del endotelio, mientras que el heparán sulfato se dispone perpendicularmente a la superficie.

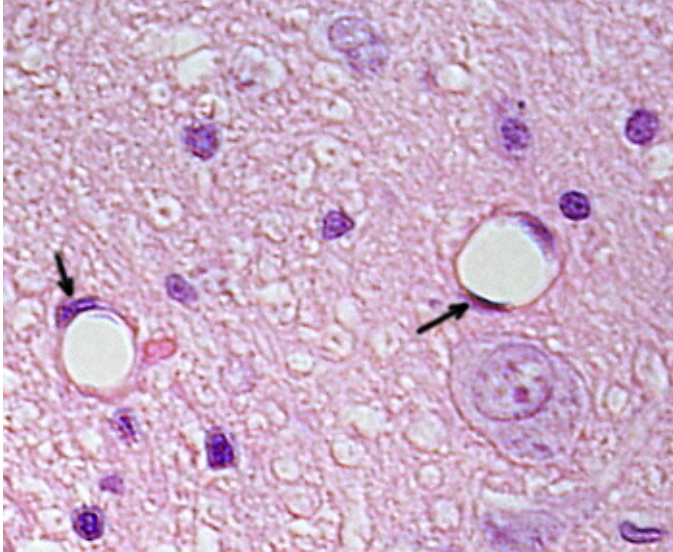


Figura 5: Imagen de vasos sanguíneos del sistema nervioso donde se observan las células endoteliales (flechas).

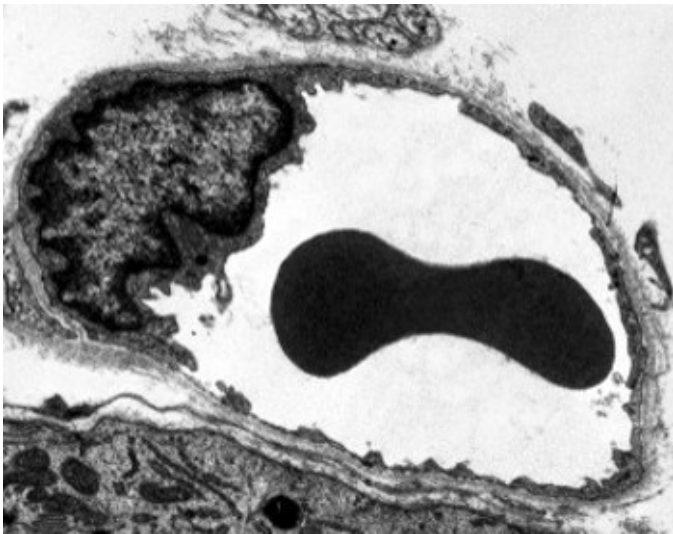


Figura 6: Imagen de microscopía electrónica de transmisión donde se observa una célula endotelial formando todo el perímetro del capilar y un eritrocito dentro.

2. Generación y diferenciación

La formación de células endoteliales de nuevo, es decir, en lugares donde no hay vasos sanguíneos previos, sólo ocurre en el embrión y se llama vascu-

logénesis. El sistema sanguíneo es uno de los primeros sistemas en formarse durante el periodo embrionario. Los nuevos vasos en animales adultos, y también muchos en los embriones, se producen por ramificación de vasos preexistentes por un proceso denominado angiogénesis, o por división de un vaso sanguíneo en dos. La angiogénesis, la más frecuente, puede ser normal (crecimiento de tejidos, ciclos menstruales del útero de las hembras) o patológica (heridas, tumores, inflamación).

Vasculogénesis

Las primeras células endoteliales de los mamíferos se forman en el embrión, tras la gastrulación, a partir de unas células del mesodermo denominadas angioblastos. Se agrupan para formar los primeros vasos mientras se diferencian en células endoteliales, lo que ocurre inicialmente en una estructura embrionaria llamada saco vitelino. Las células endoteliales se forman primero, se agrupan para formar vasos que se conectan en forma de red, y posteriormente atraerán células musculares y fibroblastos. Esta red inicial de vasos será continuamente remodelada durante estos estadios. Durante el desarrollo embrionario todos los endotelios iniciales son iguales. Sólo posteriormente se produce diferenciación en endotelio de venas, arterias y vasos linfáticos. Hay varios factores que favorecen su diferenciación como FGF2, BMP4, IHH, VEGF. La diferenciación en las arterias parece necesitar de la actividad de la molécula Notch y su inhibición produce endotelio venoso. El endotelio linfático se forma en parte del endotelio de la vena cardinal y necesita de la expresión de COUPF-II y SOX18. Pero además, tiene que haber una diferenciación según el órgano. Por ejemplo, en el cerebro formará una capa estrechamente sellada con uniones estrechas, mientras que en el hígado son fenestrados o laxamente organizados para favorecer el intercambio de sustancias.

A medida que las células endoteliales van organizándose en vasos, tanto de los endotelios arteriales como venosos, se diferencian algunas células endoteliales que darán lugar a las células hematopoyéticas por un proceso denominado transición de endotelial a hematopoyética (EHT endotelial hematopoyética). Este proceso también

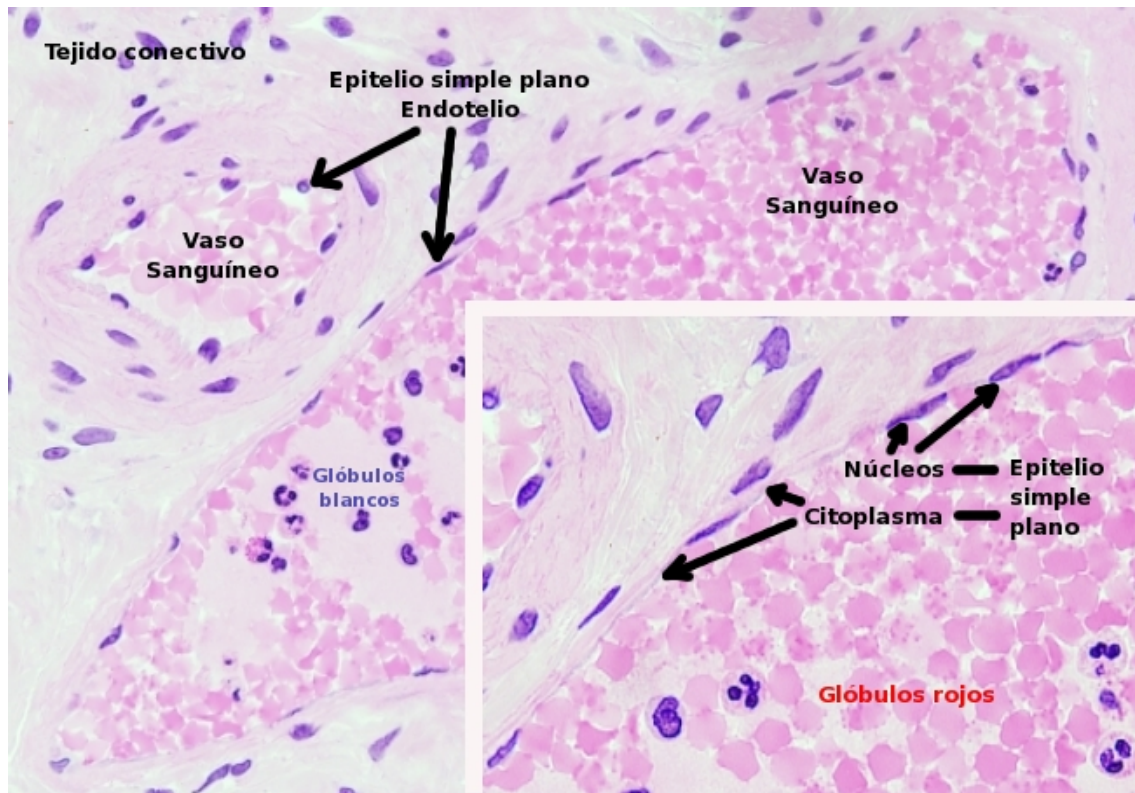


Figura 7: Imagen de vasos sanguíneos donde se observan las células endoteliales (flechas; epitelio simple plano) formando su capa interna.

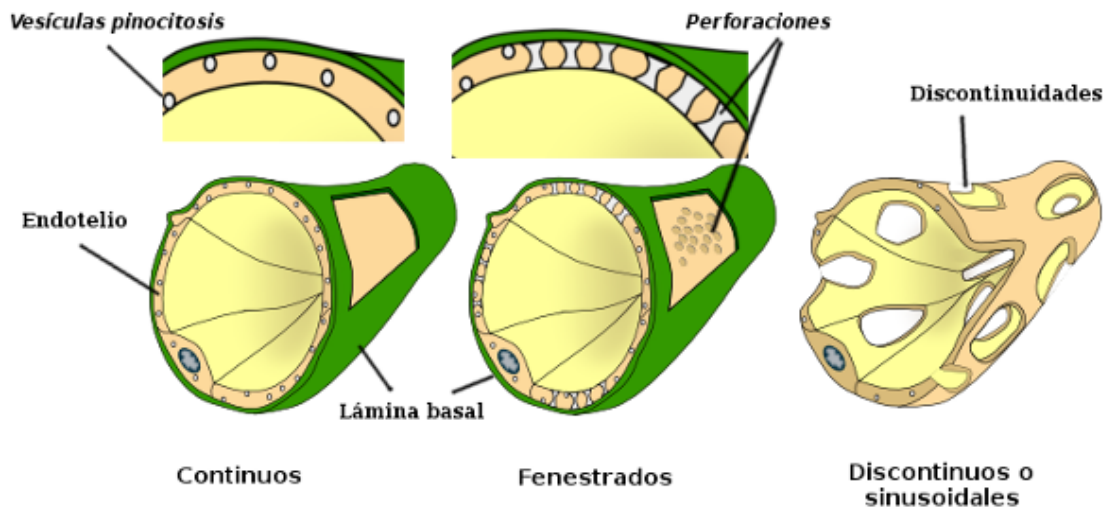


Figura 8: Variaciones morfológicas del endotelio para permitir un mayor o menor trasiego de sustancias a su través. Según el órgano del cuerpo nos podemos encontrar una u otra.

se da en adultos durante la formación de la placenta y otros tejidos durante la gestación.

Angiogénesis

La angiogénesis, como se mencionó anteriormente, es la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de otros preexistentes. En adultos la tasa de proliferación de las células endoteliales es muy baja (el ciclo reproductivo de una célula endotelial en mamíferos puede durar de meses a unos pocos años), y por tanto la angiogénesis es rara en condiciones normales, a no ser que haya daños tisulares, tumores, o procesos periódicos en los órganos reproductores femeninos. Muchos tejidos bajo ciertas condiciones pueden secretar sustancias con actividad angiogénica, tales como VEGF (vascular endothelial growth factor), EGF (endothelial growth factor), ECGF (EGF ácido) y FGF (fibroblast growth factor), y de los tumores se ha aislado el TGF (transforming growth factor). Otras sustancias como las prostaglandinas también favorecen la angiogénesis. La angiogénesis se produce cuando una señal angiogénica es liberada por el tejido circundante. Un aumento de VEGF favorece la incorporación de glucosa a través de los receptores GLUT, que se sobreexpresan. En estado quiescente el metabolismo de las células endoteliales está muy reducido, pero también se basa en la glucólisis. La glucólisis tiene sentido puesto que así puede ir entrar en zonas con baja concentración de oxígeno. La llegada de esta señal angiogénica supone una relajación del vaso sanguíneo, se pierden contactos célula-célula, los pericitos se despegan y la lámina basal se degrada. La célula endotelial de los vasos más próximos, normalmente una vénula, que reciben la máxima concentración empiezan a migrar hacia la fuente de la señal, arrastrando a las células endoteliales adyacentes, las cuales proliferan para alargar el nuevo vaso. Normalmente este proceso se da en diferentes vasos próximos a la señal. Este nuevo tubo seguirá creciendo y ramificándose hasta que la señal estimuladora cesa. Los extremos de estos vasos se fusionan formando circuitos cerrados y permitiendo que la sangre fluya. Los macrófagos parecen participar en esta fusión entre dos vasos por la secreción de factores proangiogénicos.

En ratones se ha encontrado un centro de células endoteliales progenitoras en la aorta dorsal y en el

endocardio. El endotelio del endocardio del corazón en desarrollo también puede diferenciarse en células mesenquimáticas que formarán la válvula tricúspide y algunos fibroblastos del corazón, pero no cardiomiocitos. Las células endoteliales tienen tanta capacidad de responder a señales externas que mantener la integridad del endotelio es un proceso activo mediado por señales como el FGF. Incluso es importante para mantener el fenotipo celular. Cuando estas señales no son adecuadas las células endoteliales mueren por apoptosis o se transforman en mesenquimáticas y pueden producir matriz extracelular. Estas transiciones a células mesenquimáticas están detrás de numerosas enfermedades como la arterioesclerosis o la miocarditis fibrosa.

3. Función

Hay que cambiar la idea de que el endotelio es un mero revestimiento de los vasos sanguíneos y linfáticos. Las funciones del endotelio son variadas y trascendentes para el organismo: forma estructuralmente los conductos cardiovasculares y linfáticos, regula el intercambio de células y moléculas entre el interior del conducto y los tejidos circundantes, y participa en el mantenimiento de las propiedades fisiológicas de la sangre. Las células endoteliales no son sólo una barrera física entre la sangre y los tejidos, sino que también tienen función secretora, metabólica e inmunológica. El papel de las células endoteliales se ve afectado por numerosas sustancias para las cuales tiene receptores: factores de crecimiento, coagulantes y anticoagulantes, lipoproteínas LDL, óxido nítrico, serotonina, encefalina, etcétera.

Barrera celular

Las células endoteliales forman una capa muy cohesionada en la mayoría de los casos que hace de barrera entre la sangre y los tejidos. La cohesión de las células endoteliales entre sí para funcionar como una barrera se establece mediante complejos de unión, tales como uniones estrechas y uniones adherentes, pero no desmosomas. Aunque no son estrictamente complejos adhesivos, también se han observado uniones en hendidura entre células endoteliales contiguas. Las células endoteliales pueden modular estas adhesiones, pudiendo variar así la permeabilidad del endotelio, no sólo a moléculas, sino también a células que tienen que

cruzar esta capa celular. Quizá una de las barreras más impermeables es la barrera hematoencefálica formada por el endotelio de los capilares del sistema nervioso central. Sin embargo, en algunos órganos como el hígado la capa endotelial aparece muy laxa dejando espacios entre las células, de manera que su función de barrera no es muy importante.

El transporte a través del endotelio se puede clasificar en 4 tipos: difusión pasiva (oxígeno y materiales liposolubles), mediada por transportadores (glucosa, ácidos grasos, aminoácidos), por transportadores ABC (aclaran metabolitos desde el tejido nervioso a la sangre) y por vesículas. Las imágenes de microscopía electrónica muestran que los capilares presentan una gran cantidad de vesículas en sus citoplasmas a las que se les atribuye una función de transporte de moléculas por transcitosis entre la región de la membrana plasmática que está en contacto con la sangre y la región de la membrana plasmática que está en contacto con la lámina basal, ambas regiones están muy próximas físicamente. Es interesante que el número de estas vesículas de transcitosis es mayor en los capilares que en otros vasos sanguíneos de mayor diámetro. Esto es porque en los capilares es donde se produce el mayor trasiego de sustancias entre la sangre y los tejidos, mientras que los vasos de mayor calibre tienen una misión fundamentalmente conductora.

Algunas células endoteliales tienen huecos que comunican directamente la sangre con el tejido conectivo que permiten también el paso de moléculas de pequeño tamaño directamente a su través (Figura 4). A estas células con estos pequeños pasadizos se les llama fenestradas. Los capilares fenestrados o discontinuos están en el hígado, glomérulos del riñón y estructuras endocrinas. Por último, la permeabilidad del endotelio es muy grande en órganos como el hígado. Aquí se encuentran los denominados sinusoides, que son conductos formados por endotelio cuyas células dejan huecos enormes entre ellos y donde la función de barrera prácticamente es inexistente.

Muchos tipos de células sanguíneas viajan por la sangre hasta sus destinos en el organismo. Allí, estas células abandonan los vasos sanguíneos cruzando la capa endotelial en las venas postcapilares. Ello

implica que las células endoteliales tienen que modificar sus complejos de unión para dejar que algunas células se cuelen y atraviesen el endotelio. La salida de glóbulos blancos en una zona concreta requiere que éstos reconozcan desde dentro de los vasos sanguíneos el punto del endotelio por el que tiene que salir. Este reconocimiento y adhesión se lleva a cabo por moléculas de adhesión: selectinas, integrinas e inmunoglobulinas. Las selectinas inician el anclaje de los glóbulos blancos al endotelio, lo que permite que rueden por el endotelio. Ésta es una unión débil y reversible. Si se produce una adhesión fuerte, la célula podrá cruzar el capa endotelial.

El trasiego de leucocitos es especialmente abundante y selectivo en los procesos inflamatorios, puesto que las células inmunitarias deben desplazarse desde la sangre hasta la zona del tejido dañada. En el glicocáliz de las células endoteliales se anclan las quimiocinas, que son moléculas atractivas para los glóbulos blancos, y que se liberan desde tejidos dañados. Cuando los linfocitos ruedan por superficies endoteliales con quimiocinas se activan y se produce la retención de la célula rodante. Esta activación conlleva a su vez la activación de integrinas en el glóbulo blanco, las cuales se unen a inmunoglobulinas presentes en la membrana de la célula endotelial. Estas inmunoglobulinas se expresan en las células endoteliales como consecuencia de las quimiocinas. Esta adhesión produce una subida del nivel de calcio en las células endoteliales, lo que lleva a una especie de contracción de la célula endotelial y a la desorganización de los complejos de unión entre células endoteliales. El movimiento hacia los bordes separados de las células endoteliales por parte de los glóbulos blancos y el cruce de la capa endotelial se debe también a interacciones de proteínas de adhesión presentes en ambos tipos celulares.

Propiedades de la sangre

Las células endoteliales tienen una función más allá de la de controlar el paso de sustancias y células a su través. Por ejemplo, participan en la presión y coagulación sanguínea.

Se cree que el sistema circulatorio primitivo apareció hace unos 600 millones de años en invertebrados, pero sin endotelio. El endotelio apareció hace

unos 100 millones de años, y aportó un flujo más laminar (no turbulento) de la sangre, y por tanto un intercambio de gases mucho más eficiente.

Las células endoteliales contribuyen a la presión arterial liberando sustancias que actúan sobre la musculatura lisa de los vasos. Liberan óxido nítrico (ON) y prostaciclina, los cuales relajan la musculatura, y también liberan la endotelina y el factor activador de las plaquetas, los cuales constriñen los vasos. El ON se produce constitutivamente permitiendo un tono vascular mediante el relajamiento de la musculatura lisa. También inhibe la agregación plaquetaria y la adhesión de linfocitos al endotelio. La endotelina es un potente vasoconstrictor producido por las células endoteliales (también se produce por otros tipos celulares). Cómo son las células endoteliales capaces de decidir qué tipo de molécula liberar no está claro, pero podría ser por mecanorreceptores que captan las propiedades del flujo sanguíneo.

En condiciones normales las células endoteliales liberan hacia el interior de los vasos sanguíneos moléculas que mantienen las condiciones de fluidez apropiadas en la sangre, actuando principalmente en dos frentes: fluidez (anticoagulantes) y evitando la agregación plaquetaria (antitrombóticas). Una de las vías más importantes que afectan a la fluidez de la sangre es la formada por las proteínas C y S. La proteína C, formando un complejo con la proteína S, inactiva dos factores de coagulación (VIIIa y Va). La proteína S se sintetiza por las células endoteliales. Además, en la superficie de las células endoteliales hay un glicosaminoglicano similar a la heparina que inactiva a la trombina.

Como agentes que evitan la agregación plaquetaria, las células endoteliales liberan prostaciclina y óxido nítrico, los cuales aumentan la concentración del AMP cíclico de las plaquetas y dificulta su agregación. Estas dos sustancias se secretan constitutivamente. También tienen en las membranas orientadas hacia el interior del conducto sanguíneo a las enzimas ectonucleotidasas, las cuales eliminan ATP y ADP, ambos potentes agregadores plaquetarios. Las células endoteliales liberan además un factor activador que convierte al plasminógeno en plasmina, lo que permite la degradación de trombos.

Todas estas vías moleculares pueden cambiar cuando las células reciben señales químicas o se producen daños, lo que provoca la coagulación sanguínea y agregación plaquetaria. Entonces las células endoteliales se convierten en actores activos del proceso de coagulación y trombosis.

Defensa / inmunitario

Las células endoteliales juegan un papel importante en la respuesta inmune celular mediante dos mecanismos: presentación de antígenos a los linfocitos T y reclutamiento de células inmunitarias. Las células endoteliales, junto con los macrófagos, son las únicas que tienen la capacidad de presentar antígenos a los linfocitos T. Expresan las moléculas MHC-I (complejo mayor de histocompatibilidad) de forma constitutiva y MHC-II de forma inducida, las cuales son necesarias para la presentación de antígenos. Las células endoteliales son capaces de activar la memoria inmunitarias pero no activar nuevos linfocitos T. Cuando una célula endotelial activa un linfocito T, éste activa también a la célula endotelial, de manera que libera sustancias que atraen a otras células inflamatorias o expresa moléculas de adhesión para captar leucocitos sanguíneos.

Bibliografía

Cines BD, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, Pober JS, Wick TM, Konkle BA, Schwartz BS, Barnathan ES, McCrae KR, Hug BA, Schmidt A-M, Stern DM. 1998. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *The journal of the american society of hematology.* 91:3527-3561

Dejana E, Hirschi KK, Simons M. 2017. The molecular basis of endothelial cell plasticity. *Nature communications.* 8:14361

Fajardo LF. 1988. The complexity of endothelial cells. *American journal of clinical pathology.* 92:241-250.

Michiels C. 2003. Endothelial cell functions. *Journal of cellular physiology.* 196:430-443