

Título: PAPEL DE LAS SUBPOBLACIONES DE MONOCITOS EN LA INDUCCIÓN DE DAÑO ENDOTELIAL EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ARTRITIS REUMATOIDE: RESPUESTA A MICROPARTÍCULAS Y SUS COMPLEJOS INMUNES

DESCRIPCIÓN

Convocatoria No. 657-2014

Entidad: Universidad de Antioquia – UDEA.

Grupo de Investigación: COL0008639 - Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética-GICIG, COL0010959 - Grupo de Reumatología Universidad de Antioquia-GRUA.

Investigador Principal: Diana María Castaño Monsalve.

Resumen Ejecutivo: La artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES) son enfermedades autoinmunes complejas de etiología desconocida. Se caracterizan por un estado inflamatorio crónico que lleva al deterioro y compromiso de diferentes órganos y tejidos, como el endotelio. Se conoce que la disfunción de las células endoteliales en estos pacientes conduce a un mayor riesgo de desarrollar diferentes complicaciones y comorbilidades, como por ejemplo la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

Dentro de los componentes del sistema inmune que se han asociado con el desarrollo del LES y la AR se encuentran la pérdida de la tolerancia inmunológica por parte de los linfocitos B, con la consecuente diferenciación a células plasmáticas productoras de autoanticuerpos, como por ejemplo los anti-DNA en LES y el factor reumatoide en AR. Adicionalmente, se ha observado que estos pacientes tienen defectos en el número, composición y función de las estructuras membranales denominadas micropartículas (MPs). Se ha demostrado que los pacientes con AR y LES tienen incorporados autoanticuerpos en estas estructuras, formando verdaderos complejos inmunes (CIs); estos se han detectado en circulación y en diferentes lugares anatómicos de importancia en la inmunopatología de estas entidades. Nosotros proponemos que estos CIs circulantes deben participar en la perpetuación del estado inflamatorio de estos pacientes, mediante su reconocimiento por monocitos y macrófagos.

Por otro lado, se ha propuesto que la integridad así como la disfunción endotelial deben depender en parte de la respuesta inmune que se genere en este tejido, participando tanto en la progresión y/o control de las disfunciones endoteliales. En los últimos años se ha demostrado que las subpoblaciones de monocitos en murinos Ly6C^{Lo}/- CX3CR1⁺ y en humanos CD14^{Lo}CD16⁺CX3CR1⁺ en estado basal, se encuentran preferencialmente en la zona marginal de los vasos sanguíneos cumpliendo una función de patrullaje del endotelio; sin embargo, frente a ciertas señales proinflamatorias como ligandos de los receptores tipo Toll, estos monocitos inducen daño endotelial. Las MPs en los pacientes con LES y AR al encontrarse en cantidad excesiva, al tener modificaciones de sus constituyentes (neoantígenos) y formar CIs en circulación, podrían estar

propiciando la activación de una respuesta inflamatoria crónica y deletérea por parte de los monocitos CD14LoCD16+ que se encuentran patrullando el endotelio.

Con el presente proyecto pretendemos evaluar el fenotipo y número absoluto de las MPs que se encuentran circulando en pacientes con AR y LES, así como la participación de estas estructuras en la conformación de CIs. Además desarrollaremos in vitro unas MPs que exhibirán características similares a las que encontremos en los pacientes; esto con el fin de que nos sirvan como sustrato para evaluar el papel de estas estructuras en la activación de las subpoblaciones de monocitos y de las células endoteliales primarias de micro y macro vasculatura humana, así como para determinar el papel de las subpoblaciones de monocitos en la inducción de daño endotelial (aumento de la permeabilidad y muerte endotelial) en respuesta a las MPs y sus CIs.

Los resultados de este trabajo potencialmente podrán servir para la proposición de aproximaciones o intervenciones terapéuticas que eviten o disminuyan la disfunción endotelial en estas enfermedades o en otras enfermedades inflamatorias crónicas en las cuales también exista un compromiso de este tejido.