

Memorias de origen

Las células del endotelio almacenan información del estado en que fueron extraídas del donante

Ricardo Zorzetto

Las células poseen memoria. Posiblemente no sean todas, pero algunas logran revivir tiempo más tarde las condiciones del organismo y del ambiente del que fueron extraídas. Esta capacidad para retener y transmitir información a sus descendientes no se ha observado, tal como cabría esperar, en neuronas, las células cerebrales que transmiten información bajo la forma de señales eléctricas desde un punto hacia otro del organismo y las almacenan en el cerebro. Pero el equipo de la farmacóloga Regina Pekelmann Markus identificó la memoria celular en el endotelio, una capa de células que tapija internamente a los vasos sanguíneos.

Esta forma de memoria, hasta el momento observada en ratas, y descrita en un artículo publicado en noviembre en la revista *Plos ONE*, debe despertar el interés médico porque puede tener influencia en los trasplantes de órganos y para el desarrollo en laboratorio de tejidos que reemplazan a los naturales. “Si los hallazgos fueran confirmados en seres humanos, será necesario comenzar a prestar atención a la memoria celular con el objetivo de obtener cultivos de tejidos más homogéneos y reducir el riesgo de rechazo en los trasplantes”, comenta la investigadora de la Universidad de São Paulo (USP).

El descubrimiento de la memoria celular ocurrió de manera inesperada. En

el Laboratorio de Cronofarmacología del Instituto de Biociencias (IB) de la USP, el grupo de Regina cultivaba en recipientes de acrílico células epiteliales de ratas sanas y de animales sometidos a un test que simula una inflamación aguda, ocasionada mediante la inyección de moléculas –lipopolisacáridos (LPS)– de las paredes celulares de bacterias. Luego de reproducirlas *in vitro* durante casi cuatro semanas, las células descendientes de las extraídas a las ratas aún se comportaban como sus tatarabuelas.

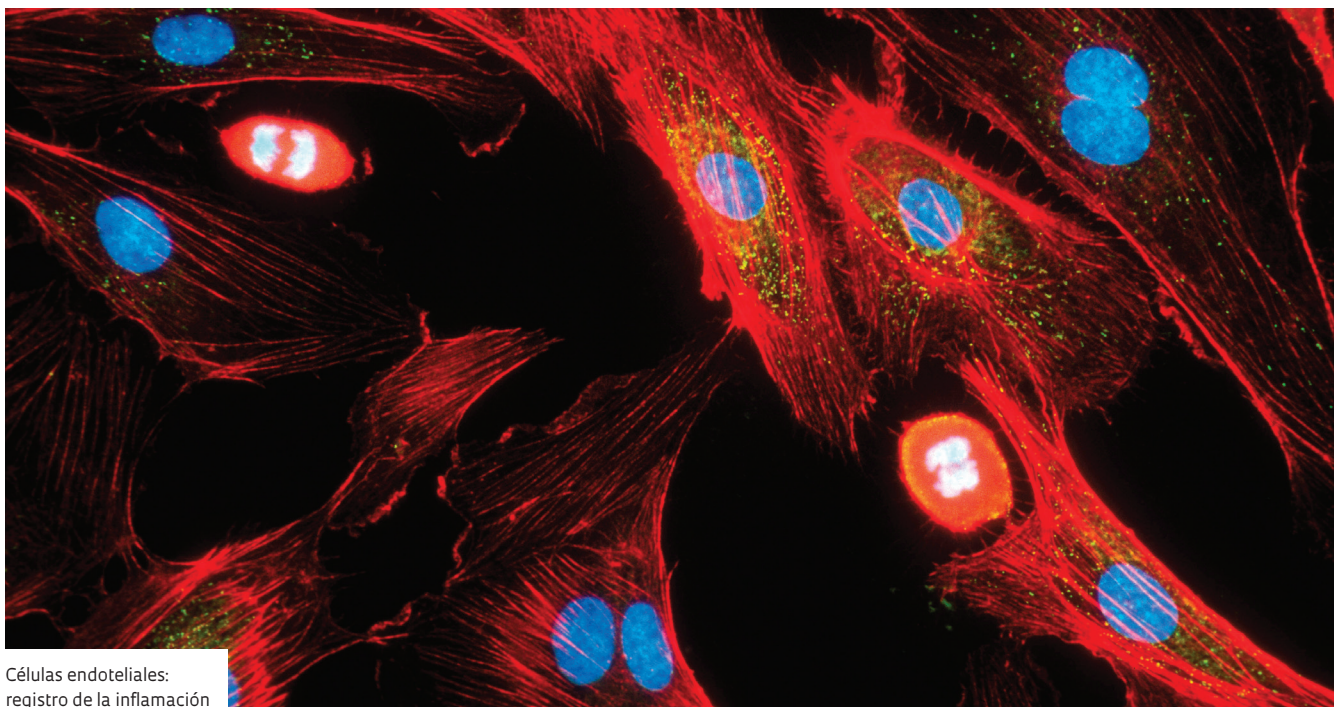
Aquellas extraídas de un roedor con inflamación reproducían los procesos fisiológicos que ocurren en el endotelio de una región lesionada: atraían y retenían células defensivas, en especial neutrófilos, las más abundantes del organismo y de las primeras en llegar a la región inflamada. Ahora bien, las células endoteliales hijas de las extraídas de ratas sin inflamación, actuaban como si se hallaran en un ambiente saludable.

Si este fenómeno ocurre en ratas, un modelo experimental para varias enfermedades, es posible que también se manifieste en personas, ya que la fisiología y la estructura de los órganos y tejidos de humanos y murinos son muy similares. En caso de verificarse en seres humanos, esta memoria puede explicar, al menos en parte, el rechazo a los trasplantes. Sucede que luego de un infarto, por ejemplo, las células

del endotelio producen y exponen en su superficie, moléculas que atraen a los neutrófilos. Normalmente arrastrados a alta velocidad por el torrente sanguíneo, los neutrófilos se adhieren a las células endoteliales, que los van frenando hasta detenerlos.

Seguidamente, los neutrófilos se cuelan entre las células del endotelio, atraviesan el vaso sanguíneo y se mueven entre los tejidos hasta alcanzar las células dañadas. Ese proceso, el mismo que ocurre en una infección por bacterias, causa hinchazón, aumento de la temperatura y dolor en el lugar. Y, según Regina, deja una cicatriz molecular en el organismo. Por eso es posible que un riñón extraído de una persona que sufre un infarto contenga en sus células la memoria de ese cuadro inflamatorio, con lo cual aumenta el riesgo de rechazo. “Este concepto es importante y, en principio, puede afectar el resultado de los trasplantes, pero aún no es posible saberlo”, comenta el inmunólogo Mauro Teixeira, de la Universidad Federal de Minas Gerais.

Salvatore Cuzzocrea, investigador de la Universidad de Messina, Italia, y especialista en inflamación, añade: “La idea de monitorear el estado de activación de las células del donante parece un buen comienzo a los efectos de reducir el riesgo de rechazo. No podemos olvidarnos que los daños en el endotelio



Células endoteliales:
registro de la inflamación

resultan la principal causa de fracaso en los trasplantes”.

La sospecha de que las células pudieran conservar la memoria de un estado durante largos períodos surgió en 2008. En el laboratorio de Regina, el biólogo Eduardo Tamura, en aquella época alumno de doctorado, trabajaba en la estandarización de los test de inflamación e intentaba saber si la producción de un compuesto sintetizado por las células del endotelio durante la inflamación –el óxido nítrico (NO), que produce la relajación de los vasos sanguíneos, aumentando el flujo de sangre hacia la zona lesionada– variaba a lo largo del día. Años antes, Regina y la farmacóloga

Cristiane Lopes habían demostrado que la intensidad de la inflamación oscilaba en ciclos de 24 horas, siendo de mayor intensidad durante el día y disminuyendo por la noche. Lo que controla la oscilación es la hormona melatonina, cuya producción aumenta luego de que se pone el sol. La melatonina, sintetizada por la glándula pineal, ubicada en la base del cerebro, le indica al organismo que está oscuro y que sus células deben ejecutar las tareas que normalmente realizan por la noche.

La fisióloga Celina Lotufo, investigadora de la Universidad Federal de Uberlândia y ex alumna de Regina, constató que la melatonina inhibe la inflamación por actuar sobre el endotelio: impide que los neutrófilos se adhieran a las células endoteliales para iniciar la respuesta inflamatoria. Pero faltaba detallar esa interacción desde el punto de vista bioquímico. Tamura observó que la melatonina bloquea la producción de óxido nítrico, reduciendo el relajamiento de los vasos y la llegada de sangre y neutrófilos a la lesión.

En 2008, con motivo del curso de invierno ofrecido por el Departamento de Fisiología del IB, Tamura alteró el horario en que preparaba a los roedores para los experimentos y se sorprendió con el resultado. En lugar de inyectar el compuesto inflamatorio durante el día, pasó a hacerlo también por la noche.

Al comparar la respuesta, halló que los animales que recibían LPS por la noche producían menor cantidad de NO, señal de inflamación menos intensa. Observó que el efecto antiinflamatorio era producto de la acción de la melatonina, que reduce la producción de óxido nítrico por parte de los neutrófilos y las células endoteliales.

Al cultivar las células del endotelio durante períodos más largos, Tamura y los biólogos Marina Marçola y Pedro Fernandes se percataron de que éstas almacenaban por hasta 18 días la memoria del estado de salud de las ratas de las que habían sido extraídas. Las retiradas de roedores con inflamación se comportaban como si todavía viviesen en un organismo inflamado.

En ciertas condiciones, esta memoria fue borrada por la melatonina. “Suministrada al animal antes del estímulo inflamatorio, ella impidió este tipo de memoria”, comenta Regina. “Pero todavía no sabemos si la acción de esta hormona sobre las células endoteliales es directa o indirecta, ni tampoco si es posible revertir la memoria de la inflamación *in vitro*”. ■

Artículo científico

TAMURA, E. K. *et al.* Long-lasting priming of endothelial cells by plasma melatonin levels. **PLoS ONE**. v. 5(11). 12 nov. 2010.

LOS PROYECTOS

1 Glándula pineal y melatonina – mecanismo de temporización de las respuestas neurales y procesos inflamatorios – nº 2002/ 02957-6

2 Eje inmuno-epineal: producción endocrina y paracrina de melatonina en condiciones de daño – nº 2007/07871-6

MODALIDAD

1 y 2 Proyecto Temático

COORDINADORA

1 y 2 Regina Pekelmann Markus – IB/USP

INVERSIÓN

1 R\$ 523.465,57 (FAPESP)
2 R\$ 932.222,87 (FAPESP)