

LOS INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA, CICLOSPORINA A Y TACROLIMUS, ALTERAN LA FUNCIÓN ENDOTELIAL *IN VITRO*. EFECTO PROTECTOR DEL DEFIBROTIDE

A. Carmona, M. Díaz-Ricart, M. Palomo, P. Molina, M. Rovira, G. Escolar, E. Carreras

Hemoterapia-Hemostasia. CDB. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona

Introducción: La disfunción endotelial es un factor clave en el desarrollo de complicaciones asociadas al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) debido en gran parte a los tratamientos que reciben los pacientes. El efecto de los inmunosupresores sobre la función endotelial no ha sido explorado en detalle. Hemos evaluado de manera comparativa el efecto sobre la célula endotelial de tres inmunosupresores: dos inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A y tacrólimus) y un inhibidor de mTOR (rapamicina).

Metodología: Células endoteliales microvasculares (HMEC) en cultivo fueron expuestas a ciclosporina A (CyA, 166nM), tacrólimus (T, 10ng/ml) y rapamicina (R, 10ng/ml) para evaluar cambios en 1) la expresión de receptores de adhesión en la superficie celular, mediante inmunocitoquímica, 2) la reactividad de la matriz extracelular (MEC) generada, mediante técnicas de perfusión en cámara plana, 3) proteínas de señalización, mediante arrays. Los estudios fueron realizados en ausencia y en presencia de defibrotide (100 µg/ml) para evaluar el potencial efecto protector de este fármaco.

Resultados: Sólo la exposición de HMEC a la CyA produjo un incremento muy significativo en la expresión de VCAM-1 e ICAM-1 en la superficie celular (x5 y x4, respectivamente) y en la reactividad de la MEC generada (superficie cubierta por plaquetas de $32,1 \pm 2,6$ vs. $26,5 \pm 2,5$). Mientras que T solo indujo un ligero aumento en la expresión de los receptores de adhesión, R solo disminuyó muy ligeramente la reactividad de la MEC. La presencia de defibrotide inhibió de forma significativa los cambios debidos a la incubación con CyA ($20,3 \pm 2,4$, $p < 0,05$). Este fármaco inmunosupresor indujo cambios en la expresión de varias proteínas de señalización, en especial de AKT y Raf cuya expresión está inversamente relacionada (incrementos en la expresión respecto al control de x4 y x0,5, respectivamente). El defibrotide invirtió esta tendencia (incrementos respecto al tratamiento con CyA de x0,4 y x2,7, respectivamente).

Conclusión: El inhibidor de mTOR, rapamicina, no parece ejercer ninguna acción negativa significativa sobre el endotelio. Por el contrario, los inhibidores de la calcineurina mostraron un efecto proinflamatorio y solo la ciclosporina mostró un efecto claramente proinflamatorio y protrombótico sobre el endotelio. Los efectos observados con ciclosporina están relacionados con la acción de este inmunosupresor sobre la vía AKT-Raf. Es interesante destacar el papel protector anti-inflamatorio y anti-trombótico del defibrotide, que parece actuar sobre la misma vía de señalización.

Ayudas: PI08/0156, SAF 2009-10365, RD06/0009/1003 (Red HERACLES, Instituto de Salud Carlos III).