

Los investigadores del CSIC que firman este trabajo pertenecen al grupo del inmunólogo Andrés Hidalgo, investigador del Departamento de Aterotrombosis, Imagen y Epidemiología del Centro Nacional Español de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). El equipo de Hidalgo investiga la biología de la inflamación y las células inmunológicas. Desarrolla técnicas basadas en microscopía intravital de fluorescencia, que permite obtener imágenes de diferentes procesos biológicos en los animales vivos. Esta técnica les permite observar fenómenos moleculares y celulares que se producen dentro del sistema vascular inflamado y responder a preguntas acerca de los mecanismos por los que la producción y la liberación de leucocitos modulan la homeostasis del tejido. Leucocitos y plaquetas son reclutados hacia los vasos inflamados por medio de receptores de adhesión. Durante este proceso, los leucocitos redistribuyen sus receptores de superficie a dominios discretos, para interac-

A Fondo

cionar con plaquetas y eritrocitos circulantes. El grupo intenta entender la biología de estas interacciones, en especial su contribución potencial durante la aterosclerosis.

Este grupo tiene otras líneas de trabajo, que tienen que ver con los

vínculos entre la inflamación y los nichos hematopoyéticos de la médula ósea, para definir cómo la producción de leucocitos y la eliminación gobierna las funciones normales o patológicas de muchos órganos en el cuerpo.

Otros autores de este estudio pertenecen a la Unidad de Investigación Neurovascular de la Complutense de Madrid, el CIBERES de Enfermedades Respiratorias, la Universidad de Múnich, el Instituto Max Planck y la Universidad Ludwig-Maximilians (también en dicha ciudad), la Universidad Wollongong en Nueva Gales de Sur, la de Kyushu en Japón, la Oklahoma Medical Research Foundation y la Universidad de Cincinnati en Ohio.

Los neutrófilos escanean la sangre en busca de plaquetas para provocar el daño cardiovascular

Una colaboración entre investigadores del CSIC y grupos de Alemania, Estados Unidos y Japón ha demostrado que los leucocitos (principales agentes defensivos del organismo) cooperan con las plaquetas en un sorprendente mecanismo que puede iniciar accidentes cardiovasculares. Las respuestas inmunitarias e inflamatorias requieren que los leucocitos neutrófilos migren en el sistema vascular, proceso que se ve facilitado por su capacidad de cambiar a una morfología polarizada con una distribución asimétrica de receptores. Así, los investigadores del grupo muestran que la polarización de los neutrófilos sirve para organizar un dominio que atrae a las plaquetas, y han obtenido, con técnicas avanzadas de microscopía, imágenes del interior de los vasos sanguíneos de tejidos vivos. Observaron la presencia de neutrófilos y plaquetas individuales durante el proceso inflamatorio, pero sorprendentemente vieron también que los neutrófilos que se enganchan al vaso sanguíneo inflamado extienden una protrusión celular hacia el interior del vaso en la que se concentra una proteína alta-

mente adhesiva, la PSGL-1 (glucoproteína ligando 1 de la selectina P). Algunas de las plaquetas de la sangre se adherían a la proteína presente en esta protrusión: solo las activadas. Además, la PSGL-1 enviaba señales al neutrófilo para iniciar una respuesta inflamatoria, y la respuesta de estos es la responsable del daño vascular. El trabajo permite explicar observaciones anteriores, como el hecho de que cuando los neutrófilos son incapaces de unirse a las plaquetas, estos no migran normalmente y la inflamación se reduce, y entender cómo se originan muchos de los accidentes cardiovasculares más prevalentes en nuestra sociedad. Asimismo, se trata de un ejercicio de aplicación de técnicas sofisticadas y de minuciosidad a la hora de documentar los hallazgos, en el que destacan el elevado número y la belleza de las imágenes que se muestran.

Sreeramkumar V., Adrover J.M., Ballesteros I., Cuartero M.I., Rossaint J., Bilbao I., Náchter M., Pitaval C., Radovanovic I., Fukui Y., Mc Ever R.P., Filippi M.D., Lizasoain I., Ruiz-Cabello J., Zarbock A., Moro M.A., Hidalgo A.: «NEUTROPHILS SCAN FOR ACTIVATED PLATELETS TO INITIATE INFLAMMATION». *Science* 2014; 346 (6214): 1234-8.

La presencia de neutrófilos y de plaquetas activadas en circulación es un marcador altamente predictivo del riesgo de sufrir un accidente cardiovascular. Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de muerte en el mundo occidental. El proceso patológico que subyace es un engrosamiento de la pared arterial debido a la formación de placas ateroscleróticas, las cuales se complican frecuentemente con un trombo y pueden dar lugar a un síndrome coronario agudo o un accidente cerebrovascular. Uno de los mayores retos de la medicina cardiovascular es encontrar la manera de predecir el riesgo de un sujeto de sufrir un evento trombótico agudo. Este estudio demuestra que muchos tipos de accidentes cardiovasculares, como el ictus o el choque séptico, se originan por la acción de los leucocitos que se activan por un mecanismo. Antes de publicarse este estudio, ya se sabía que se hallaban valores elevados de la proteína selectina P (selectina plaquetaria soluble, miembro de una gran familia de moléculas de adhesión celular) en

muchas enfermedades aterotrombóticas, así como en eventos cardiovasculares, y que la selectina P interacciona con la molécula PSGL-1 en los neutrófilos, glucoproteína hallada en leucocitos y células endoteliales que se une a la selectina P.

Los neutrófilos son las primeras células inmunológicas que responden a la infección, y se mueven por los vasos para acercarse a los lugares donde esta se desarrolla. Este estudio demuestra que los neutrófilos murinos confían en las plaquetas para encontrar estos lugares. Las plaquetas, células sanguíneas, también denominadas a veces trombocitos, son masas citoplasmáticas sin núcleo generadas a partir de los megacariocitos. Con el tiempo se han ido conociendo numerosos mecanismos relacionados con la inmunidad y la inflamación en los que participan las plaquetas, mucho más allá de contribuir a la coagulación de la sangre.