

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

INFLAMACIÓN Y DISFUNCIÓN VASCULAR EN HIPERTENSIÓN

DISCURSO DE LA
EXCMA. SRA. DOÑA MERCEDES SALAICES SÁNCHEZ

LEÍDO EN LA SESIÓN DEL DÍA 1 DE JUNIO DE 2017
PARA SU INGRESO COMO ACADÉMICA DE NÚMERO

Y CONTESTACIÓN DE LA
EXCMA. SRA. DOÑA MARÍA TERESA MIRAS PORTUGAL



Madrid - 2017

**INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA**

**INFLAMACIÓN
Y DISFUNCIÓN VASCULAR
EN HIPERTENSIÓN**

DISCURSO DE LA
EXCMA. SRA. DOÑA MERCEDES SALAICES SÁNCHEZ

LEÍDO EN LA SESIÓN DEL DÍA 1 DE JUNIO DE 2017
PARA SU INGRESO COMO ACADÉMICA DE NÚMERO

Y CONTESTACIÓN DE LA
EXCMA. SRA. DOÑA MARÍA TERESA MIRAS PORTUGAL



Madrid, 2017

Depósito legal: M-13601-2017

ISBN: 978-84-946424-3-2

INDICE

	<u>Página</u>
AGRADECIMIENTOS	7
ELECCIÓN DEL TEMA.....	13
INTRODUCCIÓN	15
LA HIPERTENSION COMO FACTOR DE RIESGO CARDIO- VASCULAR.....	17
ESTRUCTURA Y BIOLOGÍA VASCULAR.....	21
ALTERACIONES VASCULARES ASOCIADAS A LA HIPER- TENSION	25
Disfunción endotelial.....	25
Remodelado vascular.....	28
MECANISMOS INFLAMATORIOS E INMUNOLÓGICOS IMPLICADOS EN EL DAÑO VASCULAR EN HIPERTEN- SIÓN	33
Sistema renina angiotensina aldosterona.....	34
Especies reactivas de oxígeno.....	39
Prostanoides	45
Sistema inmune e hipertensión.....	50
Generalidades del sistema inmune.....	50

	<u>Página</u>
Primeros trabajos que relacionaron el sistema inmune con la hipertensión.....	53
Sistema inmune e hipertensión humana.....	54
Estudios experimentales que relacionan el sistema inmune y la disfunción vascular en hipertensión	56
Receptores TLR.....	56
Receptores NLR.....	59
Células del sistema inmune innato	60
Linfocitos T.....	60
CONCLUSIÓN	67
REFERENCIAS	69
CONTESTACION DE LA EXCMA. SRA. DOÑA MARIA TERESA MIRAS PORTUGAL	79
SU TRAYECTORIA VITAL.....	82
SUS ESTUDIOS UNIVERSITARIOS.....	83
SU CARRERA CIENTÍFICA Y DOCENTE.....	85
COMENTARIOS AL DISCURSO DE INGRESO DE DOÑA MERCEDES SALAICES SANCHEZ.....	90
CONSIDERACION FINALES.....	93

AGRADECIMIENTOS

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia.

Excmos. Srs. Académicos,

Autoridades, compañeros, familia, Srs y Sras.

Es para mí un honor estar hoy aquí dispuesta a leer mi discurso de entrada como Académica de Número de esta prestigiosa Institución, que es trasmisora de conocimiento científico con independencia y excelencia. Soy consciente del alto nivel de compromiso de los académicos de número con la Real Academia Nacional de Farmacia. Por ello, mi deber a partir de ahora será hacermé merecedora de esta distinción y mi compromiso será contribuir a su funcionamiento científico y demás fines estatutariamente establecidos, con toda la intensidad que mi trayectoria profesional y mis capacidades lo permitan. Espero no defraudarles.

Mis primeras palabras van dirigidas a recordar a D. José Miñones Trillo, Académico de número, que me precedió en ocupar esta Medalla n.º 3. No tuve la oportunidad de conocerle, aunque si conozco su excelencia profesional como Catedrático de Físico-Química de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela. Ocupó también distintos cargos de gestión universitaria, fue académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia, Teniente de Alcalde del Excmo. Ayuntamiento de Santiago y Diputado del Parlamento de Galicia. Su labor investigadora estuvo encaminada a estudiar fenómenos de interacción y asociación de compuestos de interés bioquímico y farmacológico, tales como lípidos y ácidos biliares o seroalbúmina bovina y humana, entre otros. Estudió también el comportamiento fisicoquímico de monocapas superficiales, lo cual sería de interés para establecer los mecanismos bioquímicos que intervienen en la

interacción sílice membrana del macrófago pulmonar. Aunque mi labor docente e investigadora se inscribe en otro área, el ocupar la medalla que dejó vacante el Dr. Miñones supone un reto importante que procuraré cumplir, al menos con su mismo entusiasmo y dedicación.

Agradezco a todos los Académicos de la Real Academia Nacional de Farmacia, la confianza que han depositado en mí al considerar que soy merecedora de ocupar esta Medalla; especialmente mi agradecimiento va dirigido a los académicos numerarios D. Juan Tamargo Menéndez, D. Ángel Villar del Fresno y D^a M^a Teresa Miras Portugal, que tuvieron la gentileza de presentar mi candidatura. Juan Tamargo, compañero farmacólogo de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid (UCM), ha sido desde mis comienzos un amigo y un referente en la investigación cardiovascular de este país; le agradezco las numerosas ocasiones en las que me ha ayudado. Ángel Villar, también compañero farmacólogo y al que conocí mejor a raíz de mi interés por una plaza vacante de catedrático del Departamento, que él dirigía en la Facultad de Farmacia de la UCM; no conseguí la plaza, pero sí obtuve su reconocimiento y, sobre todo, su amistad. A M^a Teresa Miras la conozco desde mi época de Tesis, en la que yo era una principiante investigadora y ella una magnífica doctora del Departamento de Bioquímica, a la que admiraba; le agradezco todos sus consejos, el apoyo que me ha brindado a lo largo de muchos años y que haya aceptado pronunciar la contestación a este discurso.

Antes de comenzar mi discurso permítanme también mostrar mi agradecimiento a distintas personas que han formado parte de mi vida profesional y personal, personas que han marcado mi biografía y, en definitiva, han hecho que sea la persona y profesional que actualmente soy.

La labor profesional de una persona, en esta profesión a la que nos dedicamos, difícilmente se hace solo. En enero de 1976 inicié mi andadura científica en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), compuesto entonces únicamente por su director el profesor Pedro Sánchez, los profesores Jesús Marín y Bernardino Gómez y la secretaria Natividad Tera; ese minúsculo Departamento crecería rápidamente hasta convertirse en los que es hoy en día, gracias a la labor de sus directores y a la del resto de profesores y componentes del mismo. Desde esa fecha, muchas personas me han ayudado y por ello es inevitable referirme a ellas. Ante todo he de decir que para mí es un orgullo ser profesora de la UAM, donde los distintos equipos que la han dirigido

han tenido como fin primordial el apoyo a sus docentes e investigadores. También es un privilegio pertenecer, aunque desde fechas más recientes, al Instituto de Investigación Hospital La Paz, que nos ha permitido acercar nuestra investigación básica a la clínica, al Instituto Teófilo Hernando, y al CIBER de Enfermedades Cardiovasculares, que nos permiten colaborar con los mejores grupos de investigación de nuestro país en este campo.

De las muchas personas que me han ayudado en mi labor profesional, quiero recordar a Jesús Marín, mi director de Tesis, mi maestro y, sobre todo, amigo, fallecido hace ya diecisiete años, y al que todavía sigo echando de menos. Resulta difícil entender ahora lo que supuso para mí, en aquella universidad anquilosada de mediados de los 70, el empezar a trabajar con una persona como Jesús, con el que se podía discutir de Ciencia, pero también de los problemas de la universidad y de la convulsa política del país. El me enseñó que la investigación, desarrollada con tesón y ética, puede ser una profesión apasionante con la que disfrutar todos los días. Con Jesús Marín y conmigo iniciaron su andadura científica muchos jóvenes doctórandos (como Ramiro Diez Lobato, Mercedes López Rico, Julio Benitez, Carlos Sánchez Ferrer, Fernando Revilla, Jesús Reviriego, Leocadio Rodríguez Mañas, Filomena Fernandes, Magdalena Güemes, Inmaculada Rico, Carmen Hernández, María Jesús Alonso, Marisol Fernández, Maite Barrús, Miguel Ángel Casado, Concha Peiró, Juliana Redondo, Ana Briones, Raquel Hernanz...), que hoy ocupan puestos de responsabilidad en la Universidad, Hospitales o en la Industria farmacéutica. Agradezco también a los pasados miembros de mi grupo de investigación, (un especial recordatorio a José Vicente Pérez Girón, que falleció prematuramente el pasado año) y, sobre todo, a los miembros actuales, formado por profesores e investigadores de la UAM y de la Universidad Rey Juan Carlos (María Jesús Alonso, Ana Briones, Raquel Hernanz, Ana García Redondo, Maite Barrús, Ángela Martín, Roberto Palacios, Javier Blanco, María López Amor, Raquel Rodrigues, Marta Martínez y las recientemente incorporadas Lucia Serrano y Constanza Ballesteros), por su dedicación y esfuerzo a esta tarea que nos ocupa. De ellos, quiero destacar a María Jesús Alonso y Ana Briones; ellas son más que unas colaboradoras, han sido mi apoyo desde hace más de dos décadas que llevamos trabajando juntas; hemos llegado a un nivel de compenetración que difícilmente se puede mejorar. Todos ellos han contribuido o contribuyen a los éxitos de nuestro grupo de investigación.

A los diferentes investigadores de todos los grupos españoles y extranjeros, con los que hemos colaborado, les agradezco lo mucho que han enriquecido

nuestra investigación con sus aportaciones científicas. Una especial mención quiero hacer a los miembros del grupo brasileño que colabora con nosotros desde hace más de diecisiete años, representados por el Prof. Dalton Vassallo de la Universidad Federal do Espírito Santo. Esta colaboración se inició a raíz la estancia de una de sus doctorandas, Luciana Rossoni en nuestro Laboratorio. No olvidaré nunca aquellos 12 meses entre 1999 y 2000 que pasó Luciana con nosotros, tan fructíferos científicamente, pero también tan tristes por los acontecimientos que ocurrieron. Después de Luciana otros excelentes doctorandos de este grupo (Fabiano, Giulia, Franck, Alessandra, Karina, Fernanda, Lorena, Maylla, Bruna, Priscilla, Caroline) realizaron una buena parte de su tesis doctoral con nosotros; trabajaron duro obtuvieron importantes logros científicos y además alegraron con su maravillosa forma de ser el día a día de nuestros laboratorios. Actualmente, la mayoría de estos doctorando son profesores o investigadores en distintas universidades brasileñas y con todos ellos seguimos manteniendo una relación científica y humana muy satisfactoria.

De 1995 a 1999 tuve el honor de formar parte del equipo rectoral de la UAM. Estos años de intensa actividad de gestión universitaria, que traté a duras penas de compatibilizar con mi actividad docente e investigadora, marcaron una etapa importantísima en mi vida académica, ya que supuso para mí un aprendizaje del complicado funcionamiento de la universidad, basado en una buena parte en el consenso, la discusión y la crítica constructiva. Aprendí a dar importancia a la gestión universitaria, que antes había despreciado, y a valorar la labor del personal de administración y servicios y la de los profesores de las distintas Facultades de la UAM. Desde aquí quiero recordar todo lo que me enseñaron, en aquellas largas tardes de reuniones de equipo y en numerosas otras reuniones, los decanos y vicedecanos de las distintas facultades, mis compañeros vicerrectores de la UAM (María Oliva Márquez, Marta Bizcarrondo, Isabel de la Torre, Carlos Sieiro, Enrique Peñaranda, Alfonso Ruiz, Javier Ordoñez, Carmen Ruiz, Gregorio Tudela, José Miguel Rodríguez, Rodolfo Miranda, Taciana Fisac,...) o de otras universidades (Rosa Basante o Pilar López Luna) y, sobre todo agradezco, la labor del “magnifico” (en todos los sentidos) Rector de entonces Raúl Villar.

Quiero agradecer también a mis de compañeros de Departamento, de Facultad y de Universidad, a todos los colegas de profesión y a mis amigos, todo lo que me han ayudado y aportado, algunos de ellos se encuentran hoy en la sala y les agradezco que hayan encontrado un hueco en sus agendas para acompañarme.

Por último, un apartado muy especial de agradecimientos va dirigido a mi familia, que representa el principal pilar en el que me apoyo. Ellos son mi primera opción. Empezaré refiriéndome a mis padres Luisa y Nicolás, que fallecieron a los 96 y 100 años, en Noviembre de 2014 y Mayo de 2015, respectivamente, después de compartir 65 años de convivencia y sacrificio, que dedicaron sobre todo a buscar el mejor futuro para sus tres hijos. Mi madre, energía pura, austera y absolutamente disciplinada, nos enseñó que los logros no se consiguen si no es con el trabajo continuo y disciplinado. Mi padre, les aseguro que ha sido la mejor persona que he conocido, a pesar de todas las dificultades que pasó ya desde su nacimiento; él me enseñó a afrontar los problemas con serenidad pero con esfuerzo y perseverancia y a respetar y ayudar a todos los que nos rodean; quiero aprovechar este momento para reconocerle y agradecerle especialmente su tesón por recuperar su apellido, que es mi apellido, y que le fue arrebatado a los pocos días de su nacimiento en Octubre de 1914. El resto de mi familia más cercana, a los que quiero mencionar en este momento son, mis hermanos, Luis y Mari Carmen y sus parejas (excelentes profesionales y, sobre todo, buenas personas), mis cuñados, Nati, Regina, Manolo y Pablo y sus parejas e hijos (con los que he compartido muchas comidas familiares en casa de mis suegros, ya fallecidos); mis sobrinas favoritas Ana y Mercedes (y Beto), mis hijos políticos Javier y Ana (que han ampliado nuestra familia con la suya), mis nietos Alberto y Nicolás, que junto con el pequeño Mauro, que nacerá en los próximos días, me emocionan y me alegra la vida todos los días; mis hijos Marta y David, que son lo mejor que me ha pasado, me pasa y me pasará en mi vida; a David sobre todo le agradezco las gestiones, que ha realizado recientemente, para que no se pierda el apellido que a su abuelo le costó tantos años recuperar. Un agradecimiento muy especial para mi esposo Santiago, que quiero que comparta conmigo esta distinción por sus 42 años de ser mi compañero de viaje, en los que ha apoyado mis ausencias, mi mal carácter en muchas ocasiones, todos mis defectos y algunas virtudes. Todos ellos conforman mi entorno más personal que se preocupan y ocupan día a día de mí. A todos ellos les quiero agradecer que sean exactamente como son, y que me aporten toda la energía y la esperanza para seguir trabajando y ayudando a los que me rodean.

En definitiva he recorrido un largo camino profesional y personal hasta llegar aquí, lleno de obstáculos pero también de maravillosas vivencias y logros. Como el poeta griego Konstatinos Kavafis transmite en su “Viaje a Itaca”, al referirse al viaje de Ulises como metáfora del periplo vital, consi-

dero que lo importante no es el destino final, lo importante es el camino, las personas que conocemos y lo que aprendemos mientras lo recorremos.

*Quando emprendas tu viaje a Itaca
pide que el camino sea largo,
lleno de aventuras, lleno de experiencias.
No temas a los lestrigones ni a los cíclopes
ni al colérico Poseidón,
seres tales jamás hallarás en tu camino,
si tu pensar es elevado, si selecta
es la emoción que toca tu espíritu y tu cuerpo.
Ni a los lestrigones ni a los cíclopes
ni al salvaje Poseidón encontrarás,
si no los llevas dentro de tu alma,
si no los yergue tu alma ante ti.*

*Pide que el camino sea largo.
Que muchas sean las mañanas de verano
en que llegues —¡con qué placer y alegría!—
a puertos nunca vistos antes.*

KONSTANTINOS CAVAFIS.

Paso ya a exponer el tema de este discurso.

ELECCIÓN DEL TEMA

Cuando me planteé el tema del que quería hablar ante ustedes barajé diferentes posibilidades. Pensé hablar de mi experiencia docente impartiendo Farmacología en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, tema apasionante para mí ya que he contribuido a formar 41 promociones de médicos y a que, como saben, ha habido cambios sustanciales a lo largo de estos años, tanto en el contenido como en la forma de explicar esta asignatura. Aprovechando también mi experiencia en gestión universitaria contemplé la posibilidad de desarrollarla, pero teniendo en cuenta que llevo años alejada de la misma pensé que podría cometer muchos errores. Por otra parte, la actividad a la que he dedicado más esfuerzo a lo largo de mi carrera ha sido la actividad investigadora, por lo que valoré que merecía la pena centrarme en aspectos investigadores.

Mi actividad investigadora ha estado encaminada desde un principio a estudiar mecanismos que modulan el tono vascular en situaciones fisiológicas y patológicas; así, de forma secuencial, mis líneas de investigación se han enfocado a estudiar el papel de la inervación en la regulación de la circulación cerebral, la identificación de distintos receptores pre y postsinápticos vasculares, los efectos de antagonistas de calcio, el papel de la ATPasa Na^+/K^+ dependiente, los mediadores que participan en la modulación endotelial del tono vascular en situaciones fisiológicas y patológicas, los efectos tóxicos cardiovasculares de metales pesados... Durante los últimos años uno de los principales puntos de interés para mi grupo ha sido investigar alteraciones en la función y estructura y mecánica vascular asociadas a la hipertensión y también mecanismos inflamatorios relacionados con la activación del sistema renina angiotensina, la producción de especies reactivas de oxígeno y la activación de enzimas inflamatorias. Por ello, me decidí a hacer una revisión de dichas alteraciones y de la investigación en los mecanismos inflamatorios e inmunológicos, que está descrito están asociados a esta patología, y que pueden llevar a encontrar nuevas dianas para el tratamiento de esta enfermedad.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en todo el mundo a pesar del amplio arsenal terapéutico del que disponemos. Así, son responsables cada año de 17 millones de muertes, cerca de un tercio del total a nivel mundial (WHO, 2013). El último informe del Instituto Nacional de Estadística aporta datos similares para nuestro país; así, en 2015 murieron en España por esta causa 124.197 personas (un 29,4 % del total de fallecimientos), lo que constituye la primera causa de muerte también en nuestro país. Concretamente, las enfermedades isquémicas del corazón y las cerebrovasculares volvieron a ocupar, respectivamente, el primer y segundo lugar en número de defunciones. Aunque la mortalidad por esta causa aumentó algo en el año 2015, en la última década ha ido descendiendo paulatinamente; esto estaría en relación con el elevado nivel de la atención cardiológica de nuestro país y con el mejor control de factores de riesgo como la hipertensión, la hipercolesterolemia o el consumo de tabaco, aunque otros factores de riesgo como la obesidad y la diabetes han aumentado (Flores-Mateo et al., 2011). A pesar de ello, el control poblacional de dos importantes factores de riesgo cardiovascular, como son la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia es todavía muy bajo en España; se estima que solo un 22,7% y un 13,2%, respectivamente, de pacientes tienen controlados estos dos factores de riesgo cardiovascular. Se considera que si se controlaran correctamente los distintos factores y conductas de riesgo se podrían evitar hasta un 80% de las enfermedades cardiovasculares (Royo-Bordonada et al., 2016).

La hipertensión es una condición en la que los vasos sanguíneos soportan de forma continua una aumentada presión; cuanto mayor sea la presión mayor va a ser el trabajo del corazón para bombear la sangre, lo que puede llevar, si no se controla, a un agrandamiento del corazón, a insuficiencia cardíaca y, eventualmente, a infarto. Como consecuencia de la alta presión los vasos sanguíneos pueden desarrollar aneurismas, haciéndolos más propensos a

romperse. Los vasos cerebrales también pueden romperse u obstruirse dando lugar a ictus. La hipertensión también puede conducir a insuficiencia renal, ceguera y deterioro cognitivo (WHO, 2013).

Desde un punto de vista clínico la hipertensión sigue siendo un enigma. Sólo en un 5-10% de los casos se puede identificar la causa de la hipertensión. Para el restante 90-95% de los casos la causa es desconocida. Por otra parte, a pesar del amplio arsenal terapéutico disponible, sigue habiendo un porcentaje alto de pacientes que no responden adecuadamente al mismo. Ello lleva a que desde la comunidad científica se hagan continuamente llamadas para que se investigue en los mecanismos implicados en la misma pues, aunque se ha avanzado considerablemente en los últimos años, todavía hay un gran desconocimiento de los mecanismos moleculares implicados (Coffmam, 2011).

La hipertensión se relaciona con alteraciones tanto a nivel vascular como renal y del sistema nervioso central. Numerosos factores pueden estar implicados en su patofisiología, como alteraciones en la excreción de sodio, en la activación del sistema nervioso simpático o del sistema renina angiotensina aldosterona o en la homeostasis o sensibilidad al calcio, lo que justifica el efecto terapéutico de muchos de los fármacos utilizados para tratar esta patología. Muchos otros mecanismos han sido implicados. Entre ellos, alteraciones en la señalización intracelular de receptores acoplados a proteínas G o variadas alteraciones genéticas. En los últimos años, y al igual que ocurre con otras enfermedades cardiovasculares, se está dando especial importancia a la existencia de mecanismos inflamatorios e inmunológicos implicados en su patogénesis. Así, se considera que en la hipertensión ocurre un proceso inflamatorio de bajo grado, en el que participa tanto el sistema inmune innato como el adaptativo, que contribuye a la progresión de la hipertensión y al asociado daño vascular y de otros órganos (Caillon y Schiffrin, 2016; Wenzel et al., 2016).

LA HIPERTENSIÓN COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La hipertensión arterial afecta a más del 30% de la población mundial y se espera que el número de individuos que la padecen aumente en un 60% en 2025. Concretamente, en España se estima que afecta al 36% de la población adulta, llegando al 65% en los mayores de 60 años. La OMS la considera una enfermedad silente porque la mayoría de los pacientes no tienen síntomas, pero la hace responsable de, al menos, el 45% de las muertes debidas a cardiopatía isquémica y del 51% de las muertes por ictus isquémico (WHO, 2013). La hipertensión es, por tanto, uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. Ello hace que su prevención y tratamiento constituyan una prioridad de salud pública, a la vez que hace necesario mejorar el conocimiento de los mecanismos que subyacen a la hipertensión y el subsecuente daño vascular, cardíaco y renal.

La Sociedad Europea de Cardiología evalúa el riesgo relativo de sufrir un evento cardiovascular en función de los distintos factores de riesgo. Concretamente, en el caso de la hipertensión el riesgo aumenta, en varones de 55 años, 3 veces cuando se pasa de presión sistólica de 120 a 180 mm de Hg, independientemente de la existencia de otros factores de riesgo; si al aumento de las cifras de presión arterial se suma el aumento en las cifras de colesterol y si el sujeto es fumador el riesgo aumenta 12 veces (Royo-Bordonada et al., 2016). Por tanto, la elevación de las cifras de presión arterial no es inocua puesto que lleva consigo una elevación asimismo del riesgo cardiovascular. Hay múltiples estudios que lo corroboran, pero quizás algunos de los primeros datos sobre las consecuencias adversas de la hipertensión provienen de las empresas de seguros de vida, que publicaron en 1959 un estudio en el que se evaluaron los datos de las pólizas de seguro de 3.900.000 sujetos de 50 a 69 años y encontraron que el riesgo de muerte aumentaba a medida que aumentaba la presión arterial sistólica y diastólica, siendo la pendiente

del aumento más pronunciada para la presión arterial sistólica que para la diastólica (Society of Actuaries, 1959).

¿A partir de qué cifras de presión arterial se puede considerar que hay hipertensión y hay, por tanto, incremento en el riesgo cardiovascular?

La Sociedad Europea de Hipertensión (Mancia et al., 2013), en su Guía de práctica clínica para el manejo de la hipertensión arterial, clasifica los valores de presión arterial de tal forma que estaríamos hablando de presión arterial óptima para valores de presión sistólica y diastólica menores de 120 y 80 mm Hg, respectivamente, y de hipertensión cuando las cifras superan los 139 y 89 mm Hg. Clasifica, asimismo, la hipertensión en tres grados en función de la severidad e incluye en esta clasificación la hipertensión sistólica aislada. Sin embargo, estos límites son relativos, de manera que el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular depende, además, de la existencia de otros factores de riesgo y trastornos clínicos asociados. Así, la Guía Europea valora el riesgo total cardiovascular en base a los factores de riesgo existentes, la lesión de los órganos dianas y la patología asociada (Figura 1); se establecen así una serie de categorías, que van de bajo a muy alto riesgo, de tal forma que la recomendación de cambio de estilo de vida y tratamiento farmacológico se inicia en función no sólo de las cifras de presión arterial sino del riesgo total. El objetivo terapéutico va a ser reducir la presión arterial sistólica por debajo de 140 mm Hg en todos los pacientes y por debajo de 150 mm Hg en los octogenarios. Por otra parte, los resultados de evaluación del riesgo cardiovascular del estudio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) (SPRINT Research Group, 2015) y de metaanálisis recientes sugieren que en pacientes hipertensos de riesgo elevado se debería intensificar más el tratamiento para bajar las cifras de presión sistólica hasta 120 mm Hg y, de esta forma, mejorar dicho riesgo.

De forma simple, podemos decir que la presión arterial es el resultado del producto del gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica. La resistencia vascular puede ser calculada por la fórmula de Poiseuille Hagen:

$$R = 8L\eta / \pi r^4$$

donde R es la resistencia, η es la viscosidad de la sangre, L es la longitud de la arteria y r el radio de la arteria.

Por tanto, la resistencia vascular es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio. Ello implica que mínimas variaciones en el diámetro de las arterias de resistencia pueda tener importantes consecuencia en la resis-

<i>Otros factores de riesgo, daño orgánico o enfermedad</i>	<i>Presión arterial (mm Hg)</i>			
	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros FR		Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
1-2 FR	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto
≥ 3 FR	Riesgo bajo moderado	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto	Riesgo alto
Daño orgánico, ERC grado 3 o diabetes mellitus	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto a muy alto
ECV, ERC grado ≥ 4 o diabetes con daño orgánico/FR	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

Figura 1. Estratificación del riesgo cardiovascular total en categorías de riesgo bajo, moderado, alto y muy alto según los valores de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) y la presencia de factores de riesgo (FR), daño orgánico, diabetes mellitus, grado de enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad cardiovascular (ECV) sintomática. Hipertensión arterial (HTA). *Adaptada de Mancia et al., 2013.*

tencia vascular periférica y, por tanto, en la presión arterial. Las arterias de resistencia responden a los estímulos fisiológicos y patológicos para mantener la perfusión de acuerdo con las necesidades metabólicas de los tejidos. El control vasomotor (contracción/relajación) es responsable de la adaptación rápida del diámetro de la luz, mientras que las alteraciones en las propiedades estructurales de la pared vascular constituyen un proceso dinámico, que ocurre en respuesta a modificaciones hemodinámicas a largo plazo. Inicialmente estos cambios estructurales son adaptativos, pero posteriormente se vuelven perjudiciales ocasionando cambios en el diámetro de la luz y el grosor de la pared.

Con la elevación de la presión arterial frecuentemente ocurre una disminución del diámetro de la luz de los vasos de resistencia, lo cual determina, probablemente, el aumento en la resistencia vascular que existe. Así, un parámetro funcional básico que se encuentra alterado con la hipertensión es

el incremento en la resistencia vascular periférica, que se produce por alteraciones funcionales y estructurales de las arterias de resistencia. En cuanto a las alteraciones funcionales, la más conocida es la disfunción endotelial, que aparece típicamente asociada tanto a la hipertensión como a otras patologías cardiovasculares y tanto en vasos de resistencia como de conductancia; esta disfunción endotelial se manifiesta como disminución de las relajaciones dependientes de endotelio y conlleva inflamación vascular y predisposición a la aterosclerosis y a la trombosis. Las alteraciones estructurales asociadas a la patología hipertensiva van a constituir el llamado remodelado vascular que supone un incremento en la relación entre el grosor de la capa media y la luz vascular (Mulvany, 2012). También se observan alteraciones en la mecánica vascular, con disminución de la distensibilidad y aumento de la rigidez vascular.

ESTRUCTURA Y BIOLOGÍA VASCULAR

Las arterias se organizan anatómica y funcionalmente en tres capas, la íntima, la media y la adventicia (Figura 2), compuestas de diferentes tipos celulares embebidos en una matriz extracelular. Las diferentes capas de la pared vascular ejercen su propia influencia en el tono y la estructura vascular con un resultado final que será consecuencia de la interrelación de los estímulos y mediadores liberados por las tres capas.

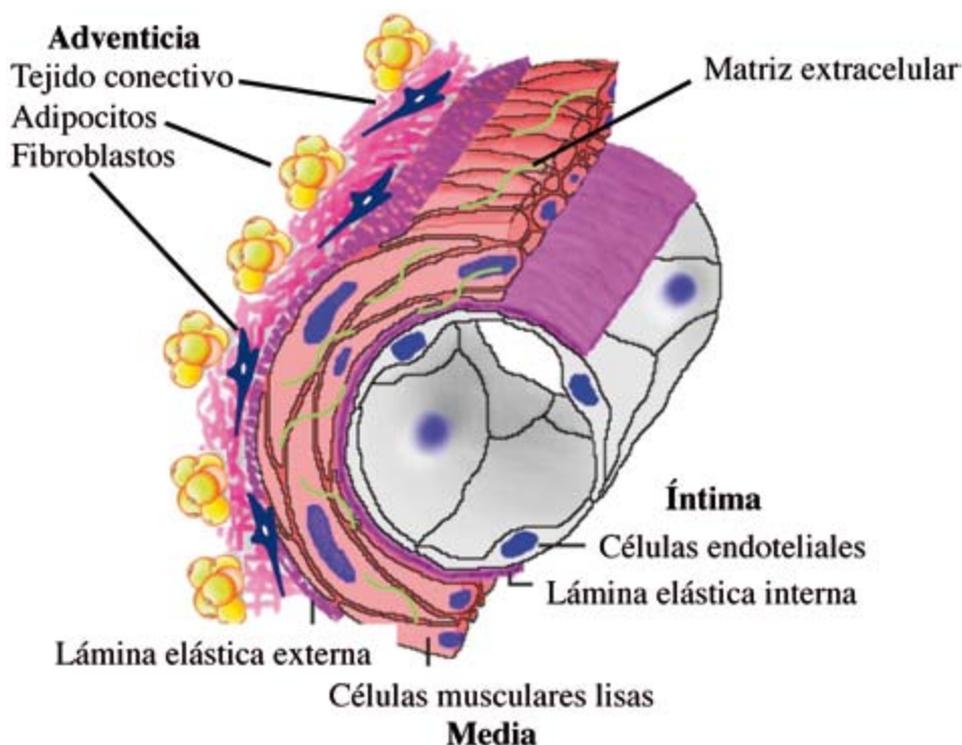


Figura 2. Estructura de la pared vascular. *Modificada de <http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/corepages/vascular/vascular.htm>*

La íntima delimita la pared vascular con la luz y consiste en una monocapa de células endoteliales, su correspondiente membrana basal de tejido conectivo y la lámina elástica interna, que la separa de la media. El endotelio, que durante mucho tiempo se consideró que sólo ejercía de barrera inerte, hoy está bien establecido que cumple importantes funciones reguladoras en el control del tono vascular, la coagulación, la angiogénesis o la inflamación vascular. Un paso fundamental en la valoración de estas funciones del endotelio fue dado por el Dr. Robert Furchgott en 1980, cuando demostró que el endotelio liberaba una sustancia, a la que denominó factor relajador derivado del endotelio (EDRF, del inglés “endothelium derived relaxing factor”), que era necesaria para que los vasos se relajaran en respuesta a estímulos como la acetilcolina (Furchgott y Zawadzki, 1980), descubrimiento por el que se le otorgó el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1998. En 1987, el grupo del Dr. Salvador Moncada (Palmer et al., 1987) identificaría al EDRF como óxido nítrico (NO) y se aclararía finalmente el mecanismo de acción de los fármacos nitrovasodilatadores. Hoy se sabe que las células endoteliales son sensibles a numerosos estímulos químicos y a cambios hemodinámicos, tales como los cambios en la presión arterial o al mismo flujo de sangre, y responde a estos estímulos con la liberación de diferentes mediadores, que pueden tener propiedades vasodilatadoras o vasoconstrictoras, pro-oxidantes o antioxidantes, proagregantes o antiagregantes y proinflamatorias o antiinflamatorias. Entre estos mediadores se incluyen factores de crecimiento, factores vasodilatadores como NO o prostaciclina, que también inhiben la agregación plaquetaria, o vasoconstrictores como endotelina-1, especies reactivas de oxígeno o prostanoides vasoconstrictores. En situaciones de inflamación las células endoteliales median también la llegada de células inmunes incrementando la producción de moléculas de adhesión y citoquinas. La alteración en el equilibrio de estas funciones de las células endoteliales lleva a la disfunción endotelial, que ocurre en la hipertensión y en otras enfermedades cardiovasculares.

La capa media está formada por células musculares lisas vasculares (CMLV) y cantidades variables de matriz extracelular. Está separada de la adventicia por una segunda capa de fibras elásticas que constituye la lámina elástica externa. En vasos de conductancia existen además varias capas de fibras elásticas en la capa media, que se intercalan entre las capas de CMLV. Las CMLV pueden liberar una variedad de sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras, incluyendo prostanoides y especies reactivas de oxígeno, entre otras. Las CMLV, como células musculares que son, responden a la

acción de diferentes factores vasoactivos y fuerzas hemodinámicas, contrayéndose o relajándose, en función de las concentraciones intracelulares de calcio y la sensibilidad al mismo, siendo así esenciales en el control del tono vascular. Alteraciones en estas respuestas, con predominio de estados contráctiles, por distintos mecanismos se asocian a la hipertensión. Estas células tienen un alto nivel de plasticidad, de manera que pueden cambiar su fenotipo y función en respuesta a distintos estímulos. Así, en respuesta al daño vascular pueden incrementar la proliferación y la migración y secretar distintos componentes de la matriz extracelular, procesos también vinculados a la patología hipertensiva.

La adventicia está compuesta principalmente de tejido conectivo, fibroblastos y células inmunitarias. Dependiendo del tipo de vaso, se puede encontrar un número variable de pequeñas arterias llamadas *vasa vasorum* para facilitar el aporte de sangre a la pared del vaso. La adventicia también posee terminaciones nerviosas, como las adrenérgicas, colinérgicas, nitrérgicas, entre otras, y cuya densidad varía mucho en función del vaso. En los últimos diez años, se ha puesto de manifiesto el importante papel del tejido adiposo perivascular en la regulación de la función y estructura vascular, hasta el punto de que se la puede considerar como la cuarta capa de la pared vascular y no un componente de la adventicia. Así, los que estudiamos reactividad vascular sabemos que los efectos contráctiles de muchos agentes son diferentes en función de que se apliquen por el lado de la íntima o de la adventicia. Ello es debido a que del tejido adiposo perivascular y de los fibroblastos de la adventicia se liberan diferentes factores como ácidos grasos libres, adipoquinas, citoquinas, factor relajante derivado del tejido adiposo, especies reactivas de oxígeno y prostanoïdes, que contribuyen al tono y la estructura vascular. Es en la adventicia y en el tejido adiposo perivascular donde se van a acumular preferentemente células inflamatorias, que participan en la etiología de la hipertensión (McMaster et al., 2015; Nava et al., 2016).

Un componente principal de la pared vascular es la matriz extracelular, que es producida por los distintos tipos celulares vasculares. Es un tejido heterogéneo, complejo que comprende, entre otros, colágeno, elastina, glicoproteínas y proteoglicanos. Esta matriz no sólo proporciona apoyo estructural a los vasos, sino que también está implicada en las propiedades mecánicas y en la función vascular. Así, componentes de la matriz extracelular pueden inducir una señalización celular que controla la proliferación, migración, diferenciación y supervivencia celular. En la hipertensión se van a ver al-

terados distintos componentes de esta matriz extracelular; así se observan incrementos en la deposición de colágeno y de distintos factores profibróticos y alteraciones en la disposición de la elastina, que contribuyen al remodelado vascular y al incremento en la rigidez vascular (Briones et al., 2003, 2009, 2010; Cameron et al., 2016).

ALTERACIONES VASCULARES ASOCIADAS A LA HIPERTENSIÓN

La principal función de las arterias es contraerse o relajarse en función del volumen sanguíneo y las necesidades de los tejidos, lo cual va a depender de la contractilidad de las CMLV y de la estructura arterial, que dependen, a su vez, del equilibrio entre factores vasodilatadores-antiproliferativos-antifibróticos y factores vasoconstrictores-proliferativos-profibróticos, liberados, en parte, por los distintos tipos celulares de la pared vascular en respuesta a estímulos mecánicos o químicos. Como ya se ha comentado, como consecuencia del desequilibrio entre dichos factores, en la hipertensión y en otras enfermedades cardiovasculares se producen cambios en la función, estructura y mecánica vascular, que incluyen disfunción endotelial, remodelado y rigidez vascular, inflamación y calcificación (Cameron et al., 2016). Estos cambios reducen la capacidad de las arterias para adaptar su calibre a las demandas de oxígeno, lo que conduce a isquemia y daño tisular. Tanto el remodelado vascular como la disfunción endotelial de los vasos de resistencia tienen un valor pronóstico, como lo demuestran algunos estudios en los que se ha comprobado que cuanto menor es la relación media:luz o cuanto mejor es la función endotelial, menores son los eventos cardiovasculares que aparecen en una población de alto riesgo (Rizzoni et al., 2003; Mathiassen et al., 2007; Münzel et al., 2008). Por tanto, el conocimiento de los mecanismos subyacentes a estas alteraciones vasculares es de gran importancia.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La disfunción endotelial se define como la incapacidad del endotelio de mantener la homeostasis vascular. Un endotelio sano tiene propiedades vasodilatadoras, antiinflamatorias y antitrombóticas. Cuando existe disfunción

endotelial la capacidad vasodilatadora está disminuida, con predominio de la vasoconstricción, y se produce inflamación vascular y predisposición a la aterosclerosis y a la trombosis.

La disfunción endotelial es la primera manifestación subclínica de la enfermedad aterotrombótica y es precursora de sus manifestaciones anatómicas, el aumento de la relación íntima:media y el desarrollo de placas de ateroma. Tanto la hipertensión como otros factores de riesgo, como la hipercolesterolemia, la diabetes, la obesidad, la edad o el consumo de tabaco, se asocian a disfunción endotelial (Cameron et al., 2016; Daiber et al., 2016) y la presencia de varios factores de riesgo conlleva un efecto sinérgico deletéreo, tanto de la función endotelial como del pronóstico de aparición de eventos cardiovasculares (Munzel et al., 2008). Además, se observa también en pacientes que la severidad de la hipertensión se correlaciona inversamente con la función endotelial y que los tratamientos antihipertensivos que, además de bajar las cifras de presión arterial mejoran la función endotelial, mejoran también en mayor medida el riesgo cardiovascular (Cameron et al., 2016).

La función endotelial puede ser medida por la respuesta a vasodilatadores dependientes de endotelio, como acetilcolina o bradiquinina. En los pacientes se puede medir de forma no invasiva por el método descrito hace 25 años por Celermeyer et al. (1992), que consiste en determinar la capacidad de vasodilatación de la arteria humeral, secundaria al estímulo que sobre el endotelio produce el incremento de la fuerza de cizallamiento de la hiperemia reactiva, que sigue a una oclusión arterial transitoria. La disfunción endotelial puede ser también detectada a nivel celular y molecular midiendo la proliferación de células endoteliales, la agregación y adhesión plaquetaria, la permeabilidad vascular y las interacciones leucocito-célula endotelial.

La disfunción endotelial se correlaciona positivamente con marcadores clásicos de inflamación y riesgo cardiovascular como la proteína C reactiva y otros marcadores de daño vascular. Ello ha llevado a sugerir que la función endotelial podría ser el biomarcador predictor de la mortalidad cardiovascular que los médicos y farmacólogos llevan décadas buscando (Daiber et al., 2016). Las causas de disfunción endotelial son variadas pero incluyen estímulos o mediadores que participan en la respuesta inflamatoria vascular como angiotensina II, especies reactivas de oxígeno, prostanoïdes, productos avanzados de glicosilación, LDL oxidadas, ácidos grasos libres, endotoxinas bacterianas o citoquinas. Así por ejemplo, en nuestro grupo hemos podido constatar que la exposición a lipopolisacarido bacteriano, a citoquinas, como interleuquina (IL)-

1 β o a angiotensina II, ocasiona sistemáticamente disfunción endotelial, tanto en arterias de conductancia como de resistencia, y que la función endotelial se recupera con el tratamiento con antioxidantes o con inhibidores de ciclooxigenasa-2 (Hernanz et al., 2004; Jiménez-Altayó et al., 2006; Martínez-Revelles et al., 2013; Avendaño et al., 2016). Además, el incremento en la expresión de citoquinas antiinflamatorias, como IL-10, reduce la disfunción endotelial que se observa en la hipertensión inducida por angiotensina II (Didion et al., 2009).

Las respuestas vasodilatadoras dependientes de endotelio son mediadas, fundamentalmente, por la producción endotelial de NO por acción del enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), aunque también pueden intervenir otros factores como prostaciclina o el factor hiperpolarizante derivado del endotelio, todavía no identificado. La inhibición de la eNOS por fármacos como N-nitro-L-arginina metil ester (L-NAME) reduce dichas respuestas vasodilatadoras, y cuando se administra de forma crónica produce hipertensión, lo que indica el papel del NO endotelial en el mantenimiento de la presión arterial.

Es bien sabido que diferentes modelos de hipertensión y pacientes hipertensos presentan disminución de las relajaciones dependientes del endotelio (Cameron et al., 2016). Sin embargo, un aumento de las respuestas vasoconstrictoras debido a disminución en la modulación endotelial de estas respuestas vasoconstrictoras es también una característica clave de la disfunción endotelial. Es importante señalar que en muchas situaciones patológicas asociadas con disfunción endotelial, como la hipertensión, la respuesta del músculo liso vascular al NO es, en general, normal, lo que sugiere que la disfunción endotelial se debe a una alteración de la biodisponibilidad del NO, causada principalmente por un deterioro en su síntesis o por inactivación del NO. Ello es en buena parte debido al incremento en el estrés oxidativo que acompaña a estas patologías o al incremento en la síntesis de prostanoides vasoconstrictores (Hernanz et al., 2014). Otros mediadores inflamatorios pueden participar también en la disminución en la biodisponibilidad de NO. Así por ejemplo, el factor de necrosis tumoral (TNF)- α atenúa la producción de NO y produce disfunción endotelial por reducir la expresión de la eNOS. MicroRNAs, como el miR-155, contribuyen a dicho efecto de TNF- α al disminuir la estabilidad del mensajero de la eNOS (Dinh et al., 2014; McMaster et al., 2015). Por su parte, la IL-17 causa disfunción endotelial por facilitar la fosforilación de un residuo treonina inhibitorio de la eNOS (Nguyen et al., 2013). El endotelio tiene capacidad antiinflamatoria, entre otros motivos porque el NO inhibe la adhesión de leucocitos; de hecho, la

inhibición de la eNOS aumenta la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos como la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1) (Dinh et al., 2014). De esta manera, una mejor comprensión de los mecanismos responsables de la disfunción endotelial puede conducir, no sólo al descubrimiento de nuevos objetivos terapéuticos, sino también a la mejor y más temprana prevención de la enfermedad cardiovascular.

REMODELADO VASCULAR

En 1987 Glagov et al., describieron que el estrechamiento de la luz de arterias con placas de ateroma no era solamente el resultado de dichas lesiones, sino que existía un cambio en la estructura vascular encaminado a adaptar el tamaño de la luz para permitir el flujo sanguíneo lo más normal posible. Ello llevó a acuñar el término de remodelado vascular. Esta capacidad de las arterias de adaptar su estructura a las condiciones fisiológicas es esencial en situaciones como el embarazo o la edad, pero también se produce en muchas enfermedades arteriales. Así, la incapacidad de las arterias para cambiar su estructura adecuadamente es considerada como una forma de fallo vascular, que puede llevar a estados patológicos como hipertensión o aterosclerosis. Por otra parte, el remodelado vascular puede llevar a alteraciones en la mecánica vascular que dificultan la función vascular.

El remodelado de arterias de conductancia es esencial en patologías como aterosclerosis, aneurismas y restenosis. Como ya se ha comentado, las arterias de resistencia son elementos clave en el control de la presión arterial y el remodelado de dichas arterias es una alteración común asociada a la hipertensión. Se pueden encontrar diferentes tipos de remodelado, aunque la principal característica del remodelado vascular hipertensivo es el aumento de la relación media:luz, que puede ocurrir con o sin crecimiento de la pared del vaso (es decir, hipertrófico o eutrófico) y con tamaño de luz menor, mayor o similar (hacia adentro, hacia fuera o compensado) (Figura 3). Aunque dependiendo del tipo de vaso o del modelo de hipertensión se pueden encontrar diferentes tipos de remodelado y mecanismos subyacentes, se admite que el remodelado es consecuencia del reordenamiento o crecimiento de los distintos tipos celulares, la alteración de la matriz extracelular y la vasoconstricción que se desencadenan por la inflamación vascular asociada a esta patología (Mulvany 1999, 2012; Rizzoni, 2012; Schiffrin, 2012; Aguado et al., 2015a; García Redondo et al., 2016).

El remodelado hipertrófico se caracteriza por un aumento del espesor de la media, de la relación media:luz y del área de la sección transversal vascular asociado a crecimiento celular. Este tipo de remodelado es característico de las arterias grandes en el envejecimiento o en patologías como la hipertensión o la restenosis y está asociado con la proliferación y migración de diferentes tipos de células. En arterias de resistencia se encuentra también este tipo de remodelado en hipertensión secundaria, como la hipertensión renovascular, en el hiperaldosteronismo primario o en la hipertensión asociada a diabetes.

El remodelado hipotrófico se asocia con una disminución en la cantidad de material, con un área de la sección transversal del vaso disminuida. Este tipo de remodelado puede estar relacionado con procesos de apoptosis y/o con el reordenamiento del material en la pared del vaso. Se ha observado este tipo de remodelado en arteriolas aferentes renales de ratas espontáneamente hipertensas y en arterias mesentéricas de resistencia de modelos de hipertensión inducidos por ouabaína.

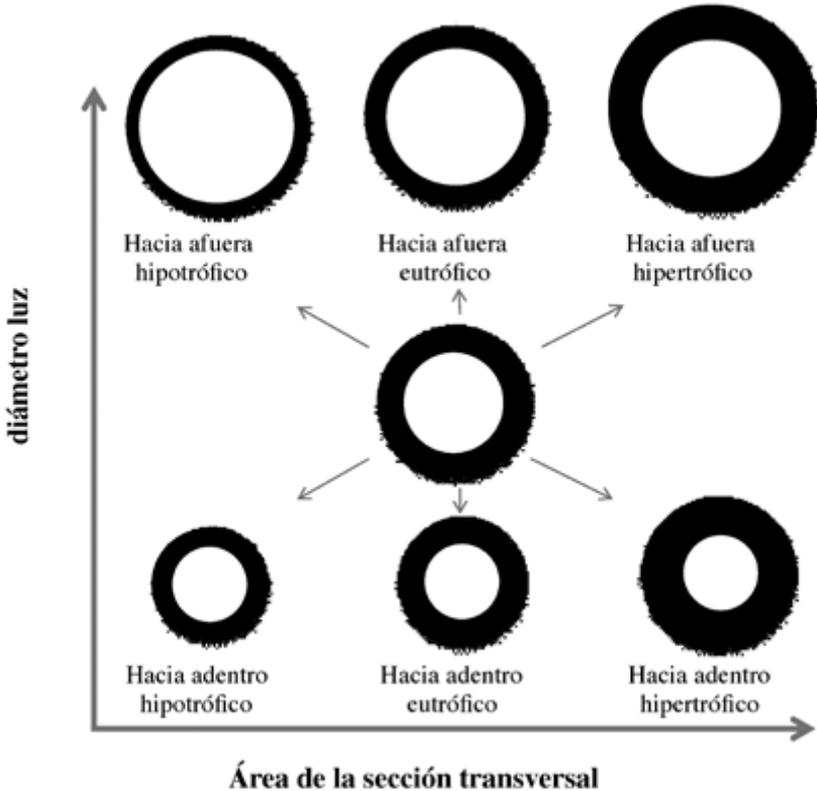


Figura 3. Tipos de remodelado vascular. *Modificado de Mulvany (1999).*

El remodelado eutrófico se caracteriza por una disminución del diámetro externo y de la luz vascular y un aumento en el grosor de la capa media y de la relación media:luz, sin cambios en el área transversal de la pared. Puede ser debido al reordenamiento de la misma cantidad de material de la pared alrededor de una luz vascular más pequeña. Los mecanismos implicados son poco conocidos, pero algunos autores sugieren que una combinación de crecimiento interno y apoptosis periférica o vasoconstricción prolongada de las células vasculares incrustadas en una matriz extracelular expandida puede conducir a este tipo de remodelado. De hecho, se produce un aumento en la deposición de colágeno y fibronectina y en la relación colágeno/elastina, lo que contribuye al aumento de la rigidez vascular de pacientes hipertensos y de modelos de hipertensión.

Aunque aún no está claro si los cambios observados en la deposición de matriz extracelular se deben a síntesis o degradación alteradas de la misma, parece que una matriz modificada juega un papel en la enfermedad hipertensiva. La organización espacial alterada de las fibras elásticas también podría comprometer la elasticidad vascular. Nuestro grupo ha demostrado, en arterias de ratas espontáneamente hipertensas y de ratones hipertensos por infusión de angiotensina II, que una lámina elástica alterada, con reducción en el tamaño y número de fenestras en la lámina elástica interna, se asocia con aumento de la rigidez vascular que acompaña al remodelado vascular (Briones et al., 2003, 2009; Roque et al., 2013; Avendaño et al., 2016). Otros actores importantes que pueden estar participando en el reordenamiento de la matriz extracelular son las integrinas y las enzimas transglutaminasas que median las interacciones entre integrinas y componentes de la matriz (Aguado et al., 2015a).

La importancia de las anomalías estructurales vasculares en enfermedades cardiovasculares como la hipertensión, reside en el hecho de que se ha demostrado en pacientes que la relación media:luz tiene un valor pronóstico de eventos cardiovasculares en una población de alto riesgo (Rizzoni et al., 2003; Mathiassen et al., 2007). Por lo tanto, la presencia de alteraciones estructurales en la microcirculación puede considerarse un vínculo importante entre la hipertensión y la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, los ataques isquémicos cerebrales y la insuficiencia renal. El remodelado vascular puede ser inducido por interacciones entre los estímulos hemodinámicos, los mediadores liberados de las células inflamatorias infiltradas en la pared vascular, los factores de crecimiento local y las sustancias vasoactivas. El número de tipos celulares y de mediadores involucrados en la alteración de

la estructura vascular está creciendo continuamente; sin embargo, hasta la fecha está bien admitido el papel en la misma de células inflamatorias y de mediadores como angiotensina II, citoquinas, prostanoïdes y especies reactivas de oxígeno (Hernanz et al., 2014; Aguado et al., 2015a; McMaster et al., 2015). Así, componentes del sistema inmune innato como monocitos y macrófagos, que se infiltran en la pared vascular, van a ser relevantes en el remodelado de enfermedades cardiovasculares. Los macrófagos son una importante fuente de especies reactivas de oxígeno que alteran la reactividad vascular, promueven inflamación y contribuyen al remodelado vascular. Estas células, también son una fuente importante de prostanoïdes y de citoquinas como, IL-6 y TNF- α , que contribuyen también a dichas alteraciones (McMaster et al., 2015).

MECANISMOS INFLAMATORIOS E INMUNOLÓGICOS IMPLICADOS EN EL DAÑO VASCULAR EN HIPERTENSIÓN

Tradicionalmente, la hipertensión arterial y el consecuente daño tisular han sido atribuidos a factores hemodinámicos; sin embargo, desde hace varios años se acepta que la inflamación también contribuye a las consecuencias deletéreas de esta enfermedad. Así, la hipertensión conlleva un proceso inflamatorio que implica la migración y acumulación de células del sistema inmune y adaptativo en los tejidos afectados, como los vasos o el riñón, donde liberan citoquinas y promueven estrés oxidativo (Caillon y Schiffrin 2016; Wenzel et al., 2016).

En un principio, uno podría resistirse a entender que un sistema como el inmunológico, pensado para actuar como defensa ante la invasión de patógenos, pueda participar en la patofisiología de la hipertensión. Además, se sabe que los fármacos antiinflamatorios y algunos inmunosupresores aumentan la presión arterial. Sin embargo, hay numerosas evidencias observadas en pacientes y, sobre todo, en modelos animales de hipertensión, que apoyan la participación de mecanismos inflamatorios e inmunológicos; entre estas evidencias destacan las que indican que: 1) se produce infiltración y activación de células del sistema inmune en la pared vascular y en determinados órganos como el riñón, corazón y cerebro; 2) se encuentran elevados los niveles circulantes de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, citoquinas proinflamatorias, quimioquinas y moléculas de adhesión; 3) está aumentada la expresión y actividad de enzimas proinflamatorias como la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la prostaglandin E sintasa microsomal-1 (mPGES-1); 4) se produce, asimismo, un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno, que participan en la respuesta inflamatoria por varios mecanismos como la inactivación del NO, la activación de factores

de transcripción y la oxidación de distintas proteínas, que pueden estar implicadas en la activación de la respuesta inmune adaptativa.

En conjunto, en la hipertensión se produce una inflamación vascular que conlleva consecuencias deletéreas en la función, estructura y mecánica vascular. Los factores que desencadenan esta respuesta inflamatoria son variados pero pueden incluir al propio estrés mecánico de la pared vascular y estímulos como endotelina-1, angiotensina II o aldosterona, cuyo papel en la hipertensión arterial es sobradamente conocido; no en vano, la farmacología de la hipertensión se basa en una buena parte en la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona. Hoy sabemos que la angiotensina II, además de regular el tono vascular, puede ejercer diferentes efectos proinflamatorios en la pared vascular que participan en el daño vascular, que también pueden ser mejorados por dichos fármacos.

A continuación comentaremos algunos aspectos de la relación entre algunos mediadores y componentes de la respuesta inflamatoria e inmunológica y el daño vascular asociado a la patología hipertensiva. Como ya se ha mencionado, las evidencias científicas que demuestran esta relación han sido obtenidas de pacientes hipertensos y, sobre todo, de modelos animales. Entre ellos, animales genéticamente hipertensos, como la rata espontáneamente hipertensa (SHR, del inglés *Spontaneously Hypertensive Rat*) o ratones o ratas transgénicos, y sus correspondientes animales controles a los que se les infunde mediante minibombas osmóticas angiotensina II o noradrenalina o a los que se aplica un tratamiento con deoxicorticosterona (DOCA) y sal. Estos modelos reproducen algunas de las características de la hipertensión humana. Así, la administración de angiotensina II o noradrenalina reproduce la activación del sistema renina angiotensina o del sistema nervioso simpático, respectivamente, asociada a la hipertensión humana y el tratamiento con DOCA y sal incrementa la actividad del receptor mineralocorticoide, que se encuentra aumentada en pacientes con hipertensión resistente y bajos niveles de renina y en los que los bloqueantes de estos receptores son eficaces.

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) juega un papel fundamental en el control de la presión arterial y en el desarrollo de diversas patologías cardiovasculares como la aterosclerosis, diabetes, insuficiencia cardíaca e hipertensión (Montezano et al., 2014). Fue considerado originariamente

un sistema estrictamente circulante, pero desde hace tiempo se conoce su actividad a nivel tisular al detectarse los principales componentes de este sistema en tejidos y órganos como el cerebro, riñón, la corteza adrenal, el corazón, la pared vascular e incluso en los propios linfocitos T (Touyz y Schiffrin, 2000; Dihl et al., 2014).

El principal péptido efector de este sistema es la angiotensina II, que se sintetiza por la acción sucesiva de dos enzimas, la renina, que transforma el angiotensinógeno en angiotensina I, y la enzima convertora de angiotensina (ECA), que transforma la angiotensina I en angiotensina II. Los factores que regulan la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares del riñón son determinantes de la actividad del sistema renina angiotensina, al ser la actividad de la renina el paso limitante de la velocidad de síntesis de angiotensina II. Estos factores incluyen: a) la actividad de los adrenoceptores β , situados en las células yuxtaglomerulares; estos receptores son estimulados por las catecolaminas circulantes y por la noradrenalina liberada de las terminaciones simpáticas que inervan el aparato yuxtaglomerular; b) la actividad de los barorreceptores, situados en arteriolas aferentes glomerulares; la disminución de la presión de perfusión renal dispara la secreción de renina a través de un aumento local de prostaglandinas, mientras que el incremento tensional produce el efecto contrario; c) la actividad de las células de la mácula densa, adyacentes a las células yuxtaglomerulares, sensibles a su entorno iónico; la depleción de sodio incrementa la secreción de renina mediante la formación local de prostaglandinas. Por otra parte, la acción de la angiotensina II sobre los receptores AT_1 de las células yuxtaglomerulares frena la secreción de renina, constituyendo éste un mecanismo de autorregulación local. Existen otros componentes del SRAA, como la ECA-2 o la angiotensina 1-7, que actúa sobre el receptor R-mas y posee efectos antagónicos a los de angiotensina II, que pueden tener también un papel en el control de la presión arterial, pero que no vamos a desarrollar.

Angiotensina II ejerce sus efectos a través de la unión a receptores AT_1 y AT_2 , ambos acoplados a proteínas G. Los receptores AT_1 se expresan en muchos tejidos incluyendo riñón, glándulas adrenales y sistema cardiovascular. Los receptores AT_2 se expresan mayoritariamente en tejidos fetales, reduciéndose sus niveles según avanza el desarrollo; a pesar de ello, su expresión es detectable en órganos reproductores, páncreas, riñón, médula, corazón y, al igual que los AT_1 , en la vasculatura. A nivel vascular, estos receptores están localizados en células endoteliales, CMLV, fibroblastos adventiciales, en los adipocitos del tejido adiposo perivascular o en células inmunes infiltradas en la pared vascular (Touyz y Schiffrin, 2000; Montezano et al., 2014).

Tras la unión de angiotensina II a su receptor AT_1 , se activan una serie de cascadas de señalización intracelular que regulan los efectos fisiológicos del péptido, entre ellos, el aumento en la contractilidad vascular, la liberación de aldosterona y la activación del sistema nervioso simpático. Además, se producen respuestas a largo plazo, como la hipertrofia e hiperplasia del músculo liso vascular y del miocardio debido a la activación de vías de señalización implicadas en la producción de mediadores inflamatorios y en procesos de fibrosis y de diferenciación, proliferación y migración celular (Montezano et al., 2014). Angiotensina II, vía receptores AT_1 , estimula la NADPH oxidasa y la generación de especies reactivas de oxígeno, tanto a nivel vascular como renal o en el sistema nervioso central, que están implicadas en la hipertensión. A través de los receptores AT_1 , angiotensina II regula la expresión de

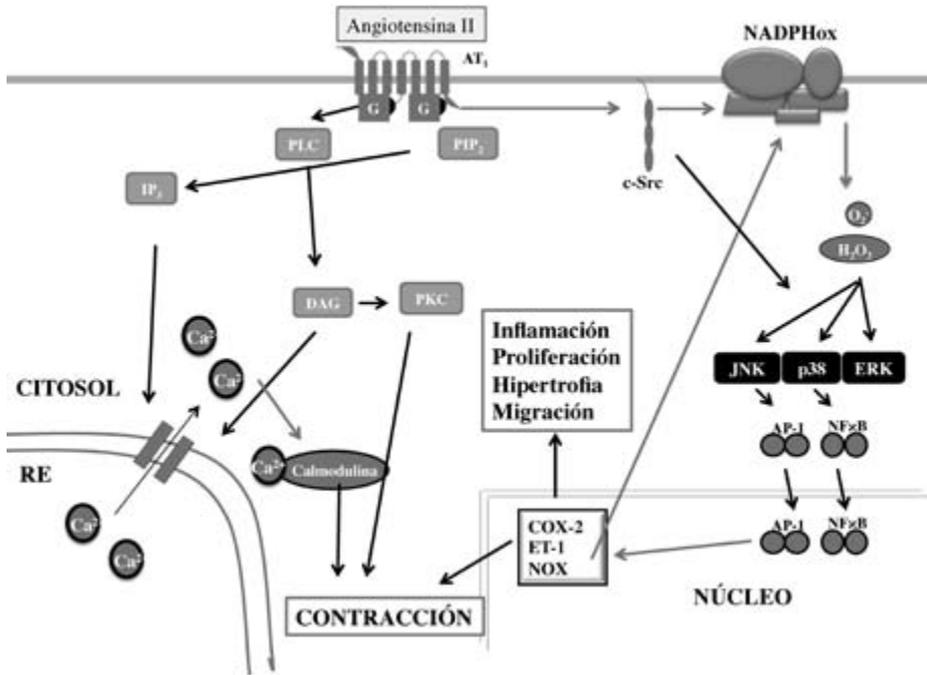


Figura 4: Activación de mecanismos contráctiles y proinflamatorios por Angiotensina II a través de receptores de angiotensina II tipo 1 (AT_1). AP-1: proteína activadora-1; COX-2: ciclooxigenasa-2; DAG: diacilglicerol; ERK: quinasa regulada por señales extracelulares; ET-1: endotelina-1; G: proteína G; IP_3 : inositol trifosfato; JNK: quinasa N-terminal de jun; NADPHox: nicotín adenin dinucleótido fosfato oxidasa; $NF\kappa B$: factor nuclear activador de la transcripción de la cadena ligera κ de linfocitos B; PIP_2 : fosfatidilinositol 4,5-bifosfato; PKC: proteína quinasa C; PLC: fosfolipasa C; RE: retículo endoplásmico.

COX-2 y, en consecuencia, la liberación de prostanoïdes (Onaka et al., 2000; Montezano et al., 2014; Álvarez et al., 2007; Jaimes et al., 2008; Beltrán et al., 2009; Martínez-Revelles et al., 2013; Hernanz et al., 2014) (Figura 4). Se activa también la fosfolipasa A₂ (Rao et al., 1994) para producir ácido araquidónico, sustrato de las ciclooxigenasas.

La unión de angiotensina II a los receptores AT₂ produce vasodilatación, al activarse vías de señalización que incluyen liberación de óxido nítrico, y modulación de la actividad de canales de K⁺; se activan también fosfatasa que defosforilan proteínas quinasas como JAK y factores de transcripción como STAT, implicados en la proliferación de las CMLV (Montezano et al., 2014). Así, la activación de estos receptores puede, en parte, contrarrestar los efectos contráctiles, proliferativos y promotores del crecimiento celular mediados por la activación de AT₁.

La implicación del SRAA en hipertensión es un hecho totalmente aceptado hoy en día. La hipertensión se relaciona con un incremento en la actividad del sistema renina angiotensina, con aumento en los niveles circulantes de angiotensina II y en la expresión del receptor AT₁ (Mehta y Griendling, 2007; Montezano et al., 2014). Además, cuando se administra angiotensina II se incrementa la presión arterial, constituyendo este procedimiento un modelo de hipertensión, como se ha comentado. Todo ello justifica la utilización exitosa, en el tratamiento de la hipertensión, de fármacos que inhiben la actividad del SRAA a distintos niveles, como los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor AT₁, los antagonistas del receptor mineralocorticoide, los inhibidores directos de la renina o incluso la de los beta bloqueantes, que inhiben la liberación de renina.

Además de los conocidos efectos a nivel central (aumento del tono simpático, liberación de vasopresina, entre otros) y renal (liberación de aldosterona), las acciones vasculares de angiotensina II pueden contribuir a explicar el incremento de la presión arterial atribuido al SRAA. Resultados de nuestro grupo y de otros han observado que la administración de angiotensina II mediante bombas osmóticas durante 14 días a ratas o ratones, además de incrementar la presión arterial, induce hipertrofia cardíaca y reproduce muchas de las alteraciones vasculares observadas en la hipertensión humana, como la inflamación vascular, la disfunción endotelial, el incremento de la relación media:luz, el aumento en la rigidez vascular y las alteraciones en la matriz extracelular (Briones et al., 2009; Martínez-Revelles et al., 2013, 2017; Montezano et al., 2014; Hernanz et al., 2015; Avendaño et al., 2016).

Como hemos comentado, la angiotensina II no sólo está implicada en la contracción vascular, sino que induce efectos tróficos sobre las CMLV a través de la activación de distintas vías implicadas en crecimiento, inflamación, migración y fibrosis (Touyz y Schiffrin, 2000; Montezano et al., 2014). Ello es crucial para la integridad y el funcionamiento de la pared vascular, de manera que el incremento en los niveles de angiotensina II asociado a la hipertensión juega un papel importante en las alteraciones, tanto funcionales como estructurales, que se observan en dicha enfermedad (Mehta y Griendling, 2007). La angiotensina II participa en el remodelado vascular asociado a la hipertensión regulando el crecimiento celular, la hipertrofia/hiperplasia y la fibrosis tisular y facilitando la deposición de proteínas de matriz extracelular (Montezano et al., 2014). Una prueba del papel del sistema renina angiotensina en las alteraciones vasculares en la hipertensión es que la administración de inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores AT₁, mejoran el remodelado vascular que se observa en varios modelos de hipertensión (Intengan et al., 1999; Briones et al., 2014; Martínez-Revelles et al., 2017). En este sentido, pacientes hipertensos tratados con inhibidores de la ECA o antagonistas de receptores AT₁ de angiotensina II muestran una regresión significativa del remodelado vascular en grandes y pequeñas arterias, con independencia de los cambios hemodinámicos (Briet y Schiffrin, 2013). Estos cambios estructurales asociados a la hipertensión van acompañados de cambios funcionales, en los cuales angiotensina II también juega un papel importante.

El efecto proinflamatorio de angiotensina II a nivel local puede contribuir a las alteraciones vasculares que acompañan a la hipertensión. Así, en la hipertensión aumenta localmente la permeabilidad de los vasos mediante daño endotelial, mediado por el incremento de la presión arterial, y por la liberación de segundos mensajeros activados por AT₁, como prostaglandinas y el VEGF. Además de favorecer la infiltración celular, angiotensina II interviene en el reclutamiento de leucocitos, modulando la expresión de E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1 en células endoteliales, por mecanismos que implican especies reactivas de oxígeno y vías de señalización mediadas por MAPK. Por otra parte, angiotensina II induce la adhesión de leucocitos a través del aumento en la expresión de P-selectina, E-selectina e integrinas. Además, modula la producción de citoquinas y quimioquinas, que también intervienen en el proceso de reclutamiento de leucocitos. El aumento del estrés oxidativo y la activación de factores de transcripción proinflamatorios, como el factor nuclear activador de la transcripción de la cadena ligera κ de linfocitos B (NF κ B) o la proteína activadora-1 (AP-1), son esenciales para el

desarrollo de este proceso inflamatorio inducido por angiotensina II (Touyz y Schiffrin, 2000; Ruiz-Ortega et al., 2001; Montezano et al., 2014). La infiltración de monocitos/macrófagos en la grasa perivascular puede participar también en el efecto hipertensivo de angiotensina II, como han demostrado algunos investigadores utilizando ratones funcionalmente deficientes en macrófagos a este nivel, en los que observaron una disminución del efecto presor de angiotensina II (Solak et al., 2016). Otro mecanismo por el que la angiotensina II podría participar en la respuesta inflamatoria es por activación de los receptores TLR4, que es dependiente de la producción de especies reactivas de oxígeno, lo cual promueve la activación de NFκB, la expresión de COX-2 y la liberación de citoquinas (De Batista et al., 2014; Hernanz et al., 2015; Bomfim et al., 2012, 2017).

Entre los mecanismos por los que angiotensina II contribuye a las alteraciones funcionales y estructurales asociadas a la hipertensión, se incluye el aumento de la síntesis de prostanoides y de especies reactivas de oxígeno con la consecuente reducción de la biodisponibilidad de NO. En las siguientes secciones se presentarán evidencias del papel de estos mediadores en la función y estructura vascular y de cómo su alteración participa en la patología hipertensiva.

ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

Las especies reactivas de oxígeno (EROS) son mediadores esenciales de la fisiología celular; modulan la actividad de quinasas, fosfatasa, factores de transcripción y proteínas del citoesqueleto y, por tanto, regulan procesos celulares que desempeñan un papel fisiológico importante en el mantenimiento del tono y la estructura vascular. Además, son producidas por células del sistema inmune para combatir a los agentes patógenos. Sin embargo, muchas patologías cardiovasculares, entre ellas la hipertensión, se asocian con un incremento en el estrés oxidativo, que se define como un estado en el cual se produce una alteración entre las EROS generadas y su degradación, produciéndose así un aumento del nivel de las mismas. Ello influirá en distintos procesos celulares implicados en la disfunción endotelial, el remodelado y la inflamación vascular asociados a dichas patologías.

Las EROS incluyen al anión superóxido (O_2^-), el radical hidroxilo (OH^-), el peróxido de hidrogeno (H_2O_2), el peroxinitrito ($ONOO^-$) y el mismo

NO. Hay una relación metabólica entre estas especies reactivas de oxígeno; así, el $O_2^{\cdot-}$ se reduce a H_2O_2 , espontáneamente o por el enzima superóxido dismutasa (SOD), o se combina con NO para producir $ONOO^{\cdot-}$. El H_2O_2 puede descomponerse en H_2O , por acción de las enzimas catalasa, glutatión peroxidasa y tioredoxina, o puede ser reducido en presencia Fe^{2+} a $OH^{\cdot-}$, mediante la reacción de Fenton (Figura 5). Para neutralizar las EROS las células disponen de los sistemas antioxidantes enzimáticos señalados, las SOD, la catalasa, la glutatión peroxidasa, tioredoxina y peroxiredoxina y también de sistemas antioxidantes no enzimáticos, entre los que se incluyen Vitamina C, E y beta caroteno y minerales como selenio, cobre y zinc, bilirrubina, ácido úrico y un amplio grupo de componentes de la dieta.

Las principales enzimas que producen EROS en las células de mamíferos son la NADPH oxidasa, la cadena mitocondrial de transporte de electrones, la xantina oxidasa, la eNOS desacoplada, la COX o las lipoxigenasas. La NADPH oxidasa representa la principal fuente de EROS nivel vascular, aunque las producidas a nivel mitocondrial están adquiriendo en los últimos años un papel muy relevante. Las NADPH oxidasas son una familia de enzimas cuya función principal es generar $O_2^{\cdot-}$ y/o H_2O_2 . Se han descrito siete isoformas; cada una de ellas está constituida por una subunidad catalítica (NOX1-NOX5; DUOX1-DUOX2) y un máximo de cinco subunidades

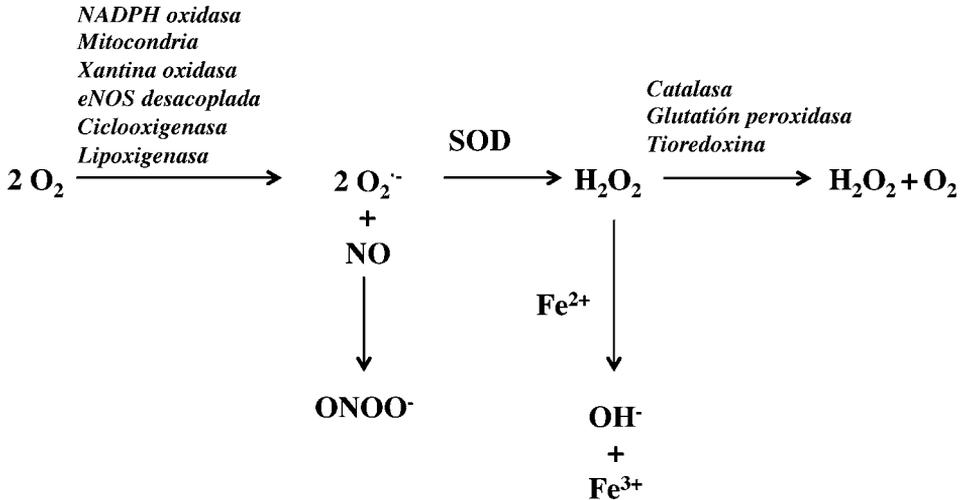


Figura 5. Esquema de la producción de especies reactivas de oxígeno. NADPH oxidasa: nicotín adenín dinucleótido fosfato oxidasa; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; SOD: superóxido dismutasa.

reguladoras (p22phox, DUOXA1, DUOXA2, p67phox, NOXA1, p47phox, NOXO1 o p40phox) que participan en la activación y en la organización espacial de los distintos componentes. Algunas isoformas también necesitan de una GTPasa pequeña (rac1 o rac2) para su activación. Las isoformas de NADPH oxidasa se definen habitualmente por su subunidad catalítica. Las distintas isoformas no sólo tienen una regulación y localización subcelular específica, sino que también se diferencian en las EROS que producen. Así, NOX1, NOX2 y NOX5 generan $O_2^{\cdot-}$; sin embargo NOX4, DUOX1 y DOUX2 generan H_2O_2 (Drummond et al., 2011).

Muchas isoformas de la NOX se pueden encontrar de forma constitutiva en los diferentes tipos celulares predominantes de la pared vascular. Así, las células endoteliales expresan NOX1, NOX2, NOX4 y NOX5; las CMLV expresan NOX1, NOX4 y NOX5 y los fibroblastos de la adventicia NOX2 y NOX4. Por otra parte, los monocitos/macrófagos y los linfocitos T expresan preferentemente NOX2. Por ello, las NADPH oxidasas constituyen una fuente importante de EROS en los vasos sanguíneos, siendo NOX1 y NOX2 las principales NADPH oxidasas que contribuyen al estrés oxidativo vascular en la enfermedad cardiovascular (Drummond et al., 2011).

Diferentes factores implicados en las patologías cardiovasculares como factores hemodinámicos, humorales y mediadores inflamatorios, como citoquinas o la propia angiotensina II, pueden incrementar la actividad o la expresión de las distintas NOX en la pared vascular, dando lugar al estado deletéreo de estrés oxidativo (Drummond et al., 2011; Hernanz et al., 2014; García-Redondo et al., 2016). Así por ejemplo, resultados de nuestro grupo muestran que la infusión de angiotensina II a ratones incrementa la expresión vascular de NOX1, la actividad de la NADPH oxidasa y la consecuente producción de EROS (Martínez-Revelles et al., 2013). En CMLV, Andrea Aguado demostró en su Tesis Doctoral, que la combinación de dos estímulos, que están incrementados en la hipertensión, como son IL-1 β y angiotensina II ejercen un efecto sinérgico sobre la expresión de NOX1, la producción de EROS y la migración celular (Aguado et al., 2016).

Hay una interacción importante entre las diferentes fuentes de producción de EROS, de manera que la activación de una puede conducir a la activación de las otras, siendo de particular interés la que ocurre entre las dos principales, la mitocondria y la NADPH oxidasa (Dikalov, 2011). Las mitocondrias tienen los niveles más altos de antioxidantes celulares y juegan un papel importante en el mantenimiento del estado redox celular, de forma

que pueden actuar como sumidero de EROS y así limitar la actividad de la NADPH oxidasa. Sin embargo, las mitocondrias son también una fuente de EROS, que a su vez pueden estimular la actividad de la NADPH oxidasa. Esta relación entre la mitocondria y la NADPH oxidasa puede dar lugar a un círculo vicioso en la producción de EROS. Además, las mismas especies reactivas de oxígeno pueden activar la producción de EROS en la pared vascular. Ana García Redondo pudo constatar, cuando realizaba los experimentos para su tesis, que cuando se expone un lecho vascular como el mesentérico a H_2O_2 se produce O_2^- , y esto ocurre por un mecanismo dependiente de la activación de la NADPH oxidasa (García-Redondo et al., 2009).

La relación entre radicales libres de oxígeno e hipertensión fue sugerida por primera vez en 1960 por investigadores de la Universidad de Alberta (Canadá), al analizar los efectos de agua oxigenada en ratas normotensas e hipertensas (Romanowski et al., 1960). Sin embargo, no fue hasta la década de los 90 cuando esta asociación se estudió con más detalle. Entre otros hallazgos se observó que la administración de una superóxido dismutasa unida a heparina disminuía la presión arterial de ratas espontáneamente hipertensas (Nakazono et al., 1991). Desde entonces, numerosos estudios de diferentes grupos, utilizando diversos abordajes experimentales, han demostrado la importancia de las especies reactivas de oxígeno en patologías cardiovasculares. Así, en pacientes hipertensos se ha observado un incremento en la producción de EROS y una reducida capacidad antioxidante (Hernanz et al., 2014; Solak et al., 2016). Estudios clínicos han mostrado también que los niveles de presión arterial están directa o inversamente correlacionados, respectivamente, con marcadores de estrés oxidativo o con niveles plasmáticos de antioxidantes (Solak et al., 2016). Al igual que en los pacientes hipertensos, en diferentes modelos de hipertensión varios grupos, entre ellos el nuestro, han demostrado un incremento tanto en los niveles vasculares y plasmáticos de EROS como en las respuestas contráctiles a las mismas (Hernanz et al., 2014). Además, el tratamiento con antioxidantes reduce la presión arterial, la inflamación, la disfunción endotelial y el remodelado vascular observado en modelos animales de hipertensión, como ratas SHR o ratones infundidos con angiotensina II (Martínez-Revelles et al., 2013, 2017). El ejercicio físico de ratas SHR, que consigue reducir los niveles de EROS vasculares, reduce igualmente la presión arterial y las alteraciones vasculares (Roque et al., 2013), lo que constituye otra prueba de la participación del estrés oxidativo en el daño vascular asociado a la hipertensión.

Diferentes estímulos relacionados con la etiopatogenia de enfermedades cardiovasculares, pueden estimular la formación de especies reactivas de oxí-

geno. Entre ellos, la angiotensina II y otros agentes vasoactivos (endotelina-1, aldosterona...), citoquinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6...), factores metabólicos (hiperglicemia, productos avanzados de glicosilación, hipoxia...), estímulos físicos (presión, estiramiento, “shear stress”) o incluso la exposición a metales pesados, que también hemos constatado produce disfunción endotelial (Touyz et al., 2003; Wiggers et al., 2008; Harrison et al 2011; Hernanz et al., 2014). En el sistema nervioso central las EROS estimulan la activación del sistema nervioso simpático, en los vasos inducen vasoconstricción y en el riñón causan retención de sodio y agua. Aunque estas acciones por si solas ya pueden causar hipertensión, las EROS también aumentan la respuesta inflamatoria implicada en el remodelado y la disfunción endotelial característico de la hipertensión.

Uno de los mecanismos mejor caracterizados por lo que el estrés oxidativo produce disfunción endotelial, es por su efecto sobre la vía del NO. El anión superóxido reacciona con el NO, lo que disminuye la biodisponibilidad del NO y contribuye así a la disfunción endotelial; además, da lugar a una especie reactiva altamente tóxica para la vida celular, como es el peroxinitrito que al nitrar diferentes proteínas va a alterar de forma significativa su función. Una de ellas puede ser al prostaciclina sintasa; además, puede oxidar el BH₄, cofactor de la síntesis de NO, y ocasionar un desacople de la eNOS, que a su vez puede generar más EROS. El estrés oxidativo produce también la activación de cascadas de señalización intracelulares que dan lugar a proliferación y migración de CMLV, oxidación de metaloproteinasas y generación de proteínas de matriz como colágeno (Hernanz et al., 2014). Además, activa factores de transcripción, como NF κ B y AP-1, implicados en la inducción de la expresión de enzimas como iNOS o COX-2, de citoquinas como IL-1 β o de moléculas de adhesión y quimioquinas, que promueven la acumulación tisular de células inflamatorias, lo que contribuye a la respuesta inflamatoria e inmunológica vascular asociada a la hipertensión. El estrés oxidativo también incrementa la permeabilidad vascular, lo cual permite la entrada de lipoproteínas al espacio subendotelial donde se oxidan y aumentan la inflamación; estas lipoproteínas oxidadas pueden interactuar con los receptores del sistema inmune innato que reconocen señales de daño, los TLR (del inglés *Toll-like receptors*), específicamente los TLR4, activando rutas de señalización de la respuesta inmune innata (Paravicini y Touyz, 2008; Harrison et al., 2011; Hernanz et al., 2014; Wenzel et al., 2016; Bomfim et al., 2017).

Las células inflamatorias como macrófagos y granulocitos, también producen EROS en respuesta a diferentes estímulos, lo cual amplifica el ambiente

oxidativo. Las EROS pueden afectar a la polarización de las células T y a la secreción de citoquinas. Así, se ha demostrado recientemente que las EROS producidas en células del sistema inmune, como las células dendríticas, oxidan ácidos grasos dando lugar a gammacetoaldehídos (“isocetales” o “isolevuglandinas”), que se ligan a residuos de lisinas dando lugar a proteínas no reconocibles como propias, o neoantígenos, que inducirán la liberación de citoquinas y la activación de células T. Estas células, a su vez, liberan citoquinas inflamatorias como IL-6, INF- γ e IL-17, que producen disfunción vascular y renal (McMaster et al., 2015).

En cuanto a la principal fuente de EROS en la hipertensión, se han publicado resultados contradictorios, posiblemente debido al hecho de que las fuentes de EROS están estrechamente interconectadas, como se ha mencionado anteriormente. Sin embargo, es evidente que la actividad y la expresión de NADPH oxidasa están aumentadas en la hipertensión y que la administración de inhibidores de la NADPH oxidasa reduce la presión sanguínea y mejora las alteraciones estructurales y funcionales observadas en modelos animales (Drummond et al., 2011; Martínez-Revelles et al., 2013; Hernanz et al., 2014; García-Redondo et al., 2016). Sin embargo, la falta de selectividad de algunos de los compuestos utilizados para inhibir la NADPH oxidasas limita su eficacia clínica. Por otra parte, los antioxidantes no enzimáticos utilizados hasta ahora no han aportado resultados beneficiosos demostrables en la clínica. Actualmente, se están desarrollando inhibidores específicos de las isoformas NOX de la NADPH oxidasa que más contribuyen a la enfermedad cardiovascular, especialmente de NOX1, NOX2 y NOX4. Concretamente, GKT137831 es un inhibidor selectivo de NOX1/4 en fase II de ensayos clínicos para el tratamiento de la nefropatía asociada a la diabetes. Sin embargo, las expectativas con este fármaco se han frustrado, ya que los primeros resultados indican que no produce una reducción significativa de la albuminuria. Esperemos que futuros inhibidores específicos de la NADPH oxidasa puedan aportar una perspectiva terapéutica a este tipo de patologías.

Las EROS producidas a nivel mitocondrial son también importantes en la hipertensión. Así, los antioxidantes mitocondriales que reducen la producción de EROS también reducen la presión arterial, la disfunción endotelial, el diámetro de la luz vascular y el grosor de la pared en varios modelos de hipertensión (Dikalova et al., 2010; Hernanz et al., 2014), lo que sugiere que ésta puede ser una estrategia para bajar los niveles de EROS en patologías en las que el estrés oxidativo de origen mitocondrial esté implicado.

PROSTANOIDES

Los prostanoides son importantes mediadores de la respuesta inflamatoria y contribuyen al mantenimiento del tono vascular y la agregación plaquetaria, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Derivan del ácido araquidónico, que se libera de los fosfolípidos de membrana mediante la acción de la fosfolipasa A_2 . Sobre el ácido araquidónico actúan las ciclooxigenasas (COX), que lo transforman en los endoperóxidos PGG_2 y PGH_2 . Existen dos isoformas principales de COX, COX-1 y COX-2. En los vasos sanguíneos sanos, la mayoría de los prostanoides se forman por la enzima constitutiva COX-1. Sin embargo, en situaciones de inflamación son sintetizados preferentemente por la enzima COX-2, que se induce por agentes inflamatorios como lipopolisacárido (LPS), citoquinas o péptidos vasoactivos como angiotensina II o endotelina-1, aunque también se ha descrito que el mismo flujo laminar puede aumentar la expresión de COX-2 (Ohnaka et al., 2000; Antman et al., 2005; Álvarez et al., 2007; Beltrán et al., 2009; Félétoú et al., 2011; Hernanz et al., 2014) (Figura 6).

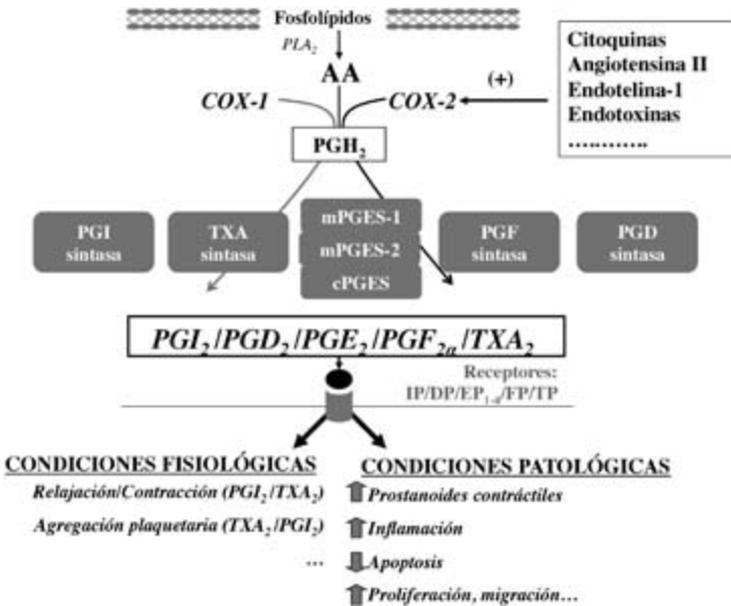


Figura 6. Producción de prostanoideos por ciclooxigenasa-1 (COX-1) o ciclooxigenasa-2 (COX-2) en condiciones fisiológicas o patológicas. Citoquinas, angiotensina II, endotelina-1, endotoxinas y otros estímulos inducen la expresión de COX-2 que sintetizan gran cantidad de prostanoideos, que producen efectos deletéreos en la pared vascular. AA: ácido araquidónico; PLA_2 : fosfolipasa A_2 .

Los prostanoïdes sintetizados en cada tipo celular dependen de la existencia de las distintas sintasas específicas, la mayoría de las cuales se expresan en la pared vascular (Tang y Vanhoutte, 2008). Están implicados en la homeostasis vascular y sus acciones incluyen relajación (PGI_2 , PGE_2) y contracción (TXA_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGE_2 y PGH_2) del músculo liso vascular y tanto propiedades pro-inflamatorias, pro-aterogénicas y pro-angiogénicas (TXA_2 y PGE_2) como antiinflamatorias (PGD_2 y su metabolito 15dPGJ_2). PGE_2 , la prostaglandina más abundante en el organismo y la principal implicada en la respuesta inflamatoria, ejerce diversos efectos a nivel vascular. La activación de receptores EP1 y EP3 induce vasoconstricción y la de los EP2 y EP4, vasodilatación. PGE_2 también influye en la agregación plaquetaria, la migración de neutrófilos, monocitos y macrófagos, la producción vascular de citoquinas o la activación de metaloproteinasas. Hay tres isomerasas de la prostaglandina E sintasa (PGES), una citosólica (cPGES) y dos microsomales, mPGES-1 y mPGES-2. De ellas, cPGES y mPGES-2 son constitutivas y mPGES-1 es inducible. Esta última se induce, junto con COX-2, en respuesta a varios estímulos proinflamatorios. Tanto COX-2 como mPGES-1 pueden expresarse en las tres capas de la pared vascular (Wang y FitzGerald, 2010; Félétoú et al., 2011; Hernanz et al., 2014).

Los prostanoïdes producidos por COX-1 o COX-2 pueden participar en las alteraciones vasculares que ocurren en la hipertensión. Muchos estudios, entre ellos algunos de nuestro grupo, han mostrado un incremento en la expresión vascular y renal de COX-2, en animales hipertensos, que se puede producir por mecanismos dependientes de la activación de los receptores AT_1 , y es responsable de la incrementada producción y participación de prostanoïdes contráctiles en la disfunción endotelial y en las respuestas vasoconstrictoras (Adeagbo et al., 2005; Álvarez et al., 2005; Jaimes et al., 2008; Viridis et al., 2009; Tian et al., 2012, Martínez-Revelles et al., 2013; Avendaño et al., 2016). También se ha observado una expresión aumentada de COX-2 en vasos subcutáneos de pacientes hipertensos, y que inhibidores de COX-2 mejoran la disfunción endotelial observada en estos pacientes (Widlanski et al., 2013; Viridis et al., 2013). Un incremento sistemático en la expresión de COX-2 y en la producción de prostanoïdes se sabe, desde hace tiempo, que ocurre en vasos ateromatosos y que contribuye a la formación de la placa (Schonbeck et al., 1999). En relación con esta observación, la producción de prostanoïdes de COX-2 en monocitos aumenta a medida que aumenta el número de factores de riesgo cardiovascular, y se ha sugerido que puede servir como marcador pronóstico de aterosclerosis subclínica (Beloqui et al.,

2005). En un estudio publicado recientemente, nosotros hemos demostrado también que las células polimorfonucleares de pacientes hipertensos no tratados muestran niveles del mensajero de COX-2 y mPGES-1 incrementados comparados con los individuos normotensos (Avendaño et al., 2016).

La vía COX-2/mPGES-1 también podría regular el remodelado vascular. Así, se ha demostrado una relación directa entre COX-2 y proliferación y migración de CMLV (Jaimes et al., 2008; Aguado et al., 2015b). Además, se sabe que los macrófagos expresan COX-2 y mPGES-1, que la PGE₂ facilita al migración de macrófagos al área inflamada y que la delección específica de mPGES-1 en células mieloides previene el remodelado vascular tras restenosis o en aterosclerosis (Chen et al., 2014), por lo que es posible que exista una relación entre COX-2/mPGES-1 y el remodelado vascular que ocurre con la hipertensión. En este sentido, nuestro grupo ha demostrado recientemente el papel de prostanoides derivados de la vía COX-2/mPGES-1/EP1 en el remodelado vascular, el incremento en la rigidez vascular, la alterada deposición de matriz extracelular y la inflamación vascular que se observa en animales hipertensos (Aguado et al., 2015b; Avendaño et al., 2016). Sin embargo, otros investigadores han descrito que los prostanoides sintetizados por COX-2 pueden tener un efecto protector en el remodelado vascular que aparece en aterosclerosis (Rudic et al., 2005) o en la hipertensión pulmonar inducida por hipoxia (Fredenburg et al., 2008). También se ha demostrado que la PGE₂ derivada de la COX-2 de células hematopoyéticas juega un papel protector a nivel renal para mantener la homeostasis en respuesta a la administración de sal (Zhang et al., 2015).

Al igual que ocurre con la NADPH y la producción de EROS, el incremento en la actividad de sistema renina angiotensina y en los niveles de citoquinas inflamatorias con la hipertensión podría estar implicado en la inducción de enzimas generadoras de prostanoides a nivel vascular. Así, tanto angiotensina II como IL-1 β inducen la expresión de COX-2 o mPGES-1 en CMLV y endoteliales (Álvarez et al., 2007; Jia et al., 2008; Wang et al., 2010; Camacho et al., 2011). En fibroblastos de la adventicia y en CMLV nuestro grupo ha descrito diferentes efectos de IL-1 β y angiotensina II en la expresión de COX-2, mPGES-1 y de la prostaciclina sintasa (PGIS). Así, la expresión de PGIS se incrementa con angiotensina II, pero no con IL-1 β , y lo contrario ocurre en la expresión de mPGES-1 (Galán et al., 2011; Aguado et al., 2015b). Por otra parte, la combinación de angiotensina II e IL-1 β potencia la expresión de COX-2 y la producción de PGI₂ y reduce la expresión de mPGES-1 en CMLV. Este efecto potenciador de angiotensina

II sobre la expresión de COX-2 inducida por IL-1 β se debe a un aumento en la estabilidad del mensajero de COX-2 por mecanismos dependientes de la activación de p38MAPK y la proteína estabilizadora HuR (Aguado et al., 2015b). A diferencia de COX-2, el gen de mPGES-1 no contiene los motivos ricos en AU en la región 3'-UTR, lo que puede explicar su diferente regulación por angiotensina II. Estos resultados sugieren que en un ambiente, como el hipertensivo, en el que estén incrementados los niveles de angiotensina II y de citoquinas proinflamatorias, como IL-1 β , se podría producir una activación sinérgica de la expresión de COX-2 (y también de NOX1, como se ha descrito anteriormente), que incrementaría la respuesta inflamatoria de las células vasculares; al mismo tiempo, un incremento de la producción de PGI₂ y la reducción de la expresión de mPGES-1 podría preservar la función vascular en condiciones patológicas con un trasfondo inflamatorio.

Los estímulos y las vías de señalización intracelular que provocan la liberación de prostanoideos y EROS son comunes en muchos casos, lo que sugiere que puede existir una interrelación entre ambos tipos de mediadores. Esta interrelación ha sido revisada por Hernanz et al. (2014). Las siguientes evidencias, entre otras, lo apoyan: 1) las EROS aumentan la actividad y/o expresión de COX-1/COX-2 y tratamientos antioxidantes abolen el papel de prostanoideos en las respuestas contráctiles en vasos de animales hipertensos; 2) las EROS producidas por la NADPH oxidasa también están implicadas en la expresión de mPGES-1 en células endoteliales y cardiacas; 3) la propia actividad de la COX constituye una fuente de O₂⁻ debido a su capacidad para co-oxidar sustancias como NADPH y algunos prostanoideos pueden aumentar la producción de O₂⁻ en arterias de animales hipertensos; 4) la PGE₂ sintetizada por mPGES-1 también participaría en el incremento en la producción de EROS inducida por angiotensina II. Por otra parte, nuestro grupo ha descrito que el H₂O₂ produce contracción a través de TXA₂ y que este prostanoides aumenta la producción de EROS en vasos de resistencia de SHR (García-Redondo et al., 2009). Asimismo, hemos demostrado la existencia de una regulación recíproca entre prostanoideos producidos por COX-2 y EROS procedentes de NADPH oxidasa y mitocondria, que contribuye a la disfunción vascular asociada al hipertensión (Martínez-Revelles et al., 2013). Esta relación recíproca entre COX-2 y EROS puede perpetuar y agravar el daño cardiovascular asociado a la hipertensión.

En 2006, Antman et al. ya describieron, en relación con estos mediadores, la situación de la pared vascular en situaciones fisiológicas o tras la

inflamación vascular que puede ocurrir en patologías cardiovasculares. En condiciones fisiológicas, probablemente debido al flujo laminar, se induce la expresión COX-2 y la producción de prostaciclina en las células endoteliales y se estimula también la producción de NO por la eNOS. El NO también estimula la actividad PGIS y suprime la actividad de la tromboxano sintasa. El incremento en la producción de los nucleótidos cíclicos GMPc y AMPc por NO y prostaciclina, respectivamente, lleva a un estado saludable de vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria. Cuando ocurre un estado de inflamación vascular, por ejemplo por la presencia de citoquinas inflamatorias, se induce en la pared vascular la COX-2, la iNOS y la NADPH oxidasa; estas enzimas, junto con la 5-lipoxigenasa, se expresan también en los leucocitos infiltrados en la pared vascular. Con estas enzimas inducidas ocurre una gran producción de anión superóxido y de NO por la iNOS, que al reaccionar formarán una especie reactiva altamente tóxica para la vida celular, el peroxinitrito, que inhibe la PGIS, activa la señalización dependiente de los receptores TP activados por TXA₂ y promueve una activación adicional de la COX-2. Los prostanoides producidos por COX-2, como el TXA₂, a su vez activan la NADPH oxidasa con lo que se produce más estrés oxidativo y el sistema se perpetúa. En definitiva, todo ello favorece un estado de inflamación, activación plaquetaria y vasoconstricción.

A pesar de las evidencias que implican a los prostanoides producidos por COX-2 en el daño vascular asociado a la hipertensión, su papel en la elevación de las cifras de presión arterial no está claro. Así, en ratones deficientes en COX-2 o en COX-1 se ha observado tanto incrementos como disminución o incluso no cambios en los efectos presores de angiotensina II (Hernanz et al., 2014). ¡Así es a veces la ciencia! Por otra parte, los efectos de los inhibidores selectivos de COX-2 o de COX-1 en animales hipertensos tampoco son uniformes (Hernanz et al., 2014). Además, sabemos que los inhibidores de COX-2 y los antiinflamatorios no esteroideos, en general, empeoran la hipertensión humana e incrementan el riesgo cardiovascular; estando estos efectos relacionados con la inhibición endotelial de la síntesis de PGI₂, sin una concomitante inhibición de la producción de TXA₂ en las plaquetas y con el aumento en la retención de sodio y agua. Por tanto, fármacos que inhibieran las sintasas específicas o los receptores de los prostanoides implicados en el daño vascular tendrían más utilidad terapéutica. En el caso de la mPGES-1, se ha descrito que participa en varios estados patológicos inflamatorios en los que también participa la COX-2 (Wang y FitzGerald, 2010; Félétou et al., 2011). Algunos estudios muestran que la eliminación del gen de mPGES-1

en ratones no afecta ni a la trombogénesis ni a la presión arterial (Wang y FitzGerald, 2010), lo que sugiere que los inhibidores de mPGES-1 pueden tener efectos antiinflamatorios, sin las consecuencias adversas cardiovasculares de los inhibidores de COX-2. Sin embargo, otras evidencias sugieren un papel protector de mPGES-1 sobre la hipertensión. Así, ratones deficientes en mPGES-1 muestran una aumentada sensibilidad a los efectos hipertensivos de angiotensina II (Jia et al., 2008). Las diferencias entre estudios indican que el impacto de los inhibidores de la mPGES-1 sobre la presión arterial no está todavía claro. Otra estrategia terapéutica prometedora para bloquear la vía de la COX podría ser dirigirse a receptores para prostanoideos específicos. Así, la administración de antagonistas del receptor EP1 reduce la presión sanguínea en ratas SHR y la delección o el bloqueo de los receptores EP1 o EP3 reduce la hipertensión inducida por angiotensina II (Guan et al., 2007; Chen et al. 2012; Avendaño et al., 2016). El bloqueo del receptor TP o su delección selectiva en las CMLV también mejora el remodelado vascular y la hipertensión en algunos modelos de hipertensión (Viridis et al., 2012; Sparks et al., 2013). Sin embargo, a pesar de estos prometedores resultados, son necesarios más estudios que corroboren esta posibilidad.

SISTEMA INMUNE E HIPERTENSION

Generalidades del sistema inmune

El sistema inmune está encargado de reconocer señales de peligro y de defender al organismo de la infección por microorganismos. Asimismo, nuestro organismo ha desarrollado mecanismos para hacer desaparecer la respuesta inmune una vez que la infección ha remitido. Clásicamente se ha dividido en dos componentes, el innato y el adquirido o adaptativo, que trabajan de forma orquestada para eliminar al patógeno evitando el daño tisular. Sin embargo, esta idea del sistema inmune reconociendo solo lo extraño ha cambiado en las últimas décadas. Así, el sistema inmune puede activarse al reconocer moléculas del propio organismo, que se detectan como señales de daño, y de esta forma pueden contribuir a diversas enfermedades, como las cardiovasculares.

El sistema inmune innato (SII), o lo que se ha llamado inmunidad natural, está compuesto de células (como monocitos, macrófagos, granulocitos y células dendríticas) que se activan ante múltiples estímulos al reconocer seña-

les de peligro, pero que no se expanden clonalmente. Sus células se activan cuando los receptores, denominados genéricamente PRR (del inglés *Pattern Recognition Receptors*) reconocen determinadas conformaciones moleculares denominadas PAMP (del inglés *Pathogen Associated Molecular Patterns*), que están presentes en la mayoría de los microorganismos y que incluyen ARN viral, ADN bacteriano, lipopolisacáridos, etc. Estos receptores reconocen también, como señal de peligro, a moléculas del propio organismo que estén a nivel extracelular, porque haya habido destrucción celular o alteraciones metabólicas (hipoxia, acidosis) o liberación de señales inflamatorias. Entre estas moléculas, a las que se les conoce como DAMP (del inglés *Danger Associated Molecular Patterns*), se incluyen ATP, lipoproteínas oxidadas, proteínas de choque térmico, citoquinas o ácido úrico.

Los PRR incluyen varias familias de receptores. Entre ellos, los TLR son receptores de membrana, cuya señalización intracelular va a dar lugar a la activación del factor de transcripción NFκB y la producción de citoquinas, de moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC) y de moléculas coestimuladoras, todas ellas esenciales para la activación de las células T. Los receptores NLR (del inglés *nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors*) son receptores citosólicos que activan también NFκB y permiten la formación de complejos proteicos, denominados “inflamasomas”, que producen citoquinas proinflamatorias como IL-1β o IL-18. Además, las membranas de las células del SII presentan receptores para reconocer los factores del complemento y el fragmento Fc de algunas inmunoglobulinas. Este sistema va a tener funciones de fagocitosis y citotoxicidad y de presentar a los linfocitos T el antígeno (especialmente las células dendríticas), lo que marca la conexión entre el SII y el sistema inmune adquirido.

El sistema inmune adquirido (SIA) va a mejorar la eficacia y especificidad del SII. Componentes esenciales de este sistema son los linfocitos B, los linfocitos T y las inmunoglobulinas producidas por los primeros, que sirven de receptor para reconocer el antígeno. Una vez que lo reconoce, el linfocito B se expande clonalmente, ayudado por las células T-CD4+, perfecciona así su afinidad por el antígeno, selecciona la inmunoglobulina más adecuada y la secreta en forma de anticuerpo soluble cuando llega al estado final de maduración.

Los linfocitos T se distinguen en dos tipos, T-CD8+ y T-CD4+, en función de las moléculas (CD8 o CD4) que acompañan al receptor antigénico (TCR, del inglés *T cell receptor*), y que funcionan como correceptores. Reconocen pequeños péptidos de antígenos procesados por las células presentadoras

de antígeno, que los muestran a los linfocitos T-CD8+ o T-CD4+ nativos, unidos al complejo mayor de histocompatibilidad, MHC-I o MHC-II, respectivamente, lo que junto con otras señales (como la interacción de CD28 expresada en las células T-CD4 con B7-1 y B7-2 expresados en las células presentadoras de antígeno), inicia la activación y clonación de estas células. Estímulos hipertensivos, como una alta concentración de sal, las especies reactivas de oxígeno o la angiotensina II pueden activar las células T-CD4+ al favorecer la formación de neoantígenos (Caillon y Schiffrin, 2016).

Se han descrito varios tipos de linfocitos T-CD4+ procedentes de los linfocitos nativos (Th0); tres de ellos tienen un fenotipo efector y el cuarto es supresor de la respuesta inmune. Se distinguen por el tipo de citoquina que interviene en su expansión clonal y su diferenciación, y por las citoquinas que van a producir (Figura 7). Los *linfocitos Th1* se inducen por la

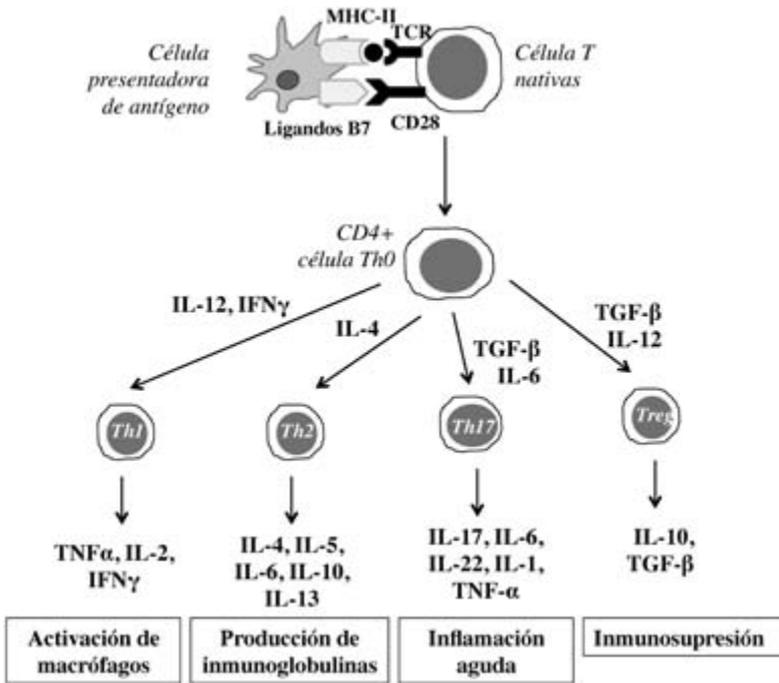


Figura 7. Diferenciación de Linfocitos T-CD4+ en varios subtipos en una respuesta inmune típica. *Modificado de Idris-Khodja et al., (2014).* CD28: “cluster” de diferenciación 28; IFN γ : interferón γ ; IL: interleuquina; MHC-II: complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II; TCR: receptor de la célula T; TGF- β : factor de crecimiento transformante β ; Th0, CD4+: linfocitos Th nativos; Th: linfocitos T “helper”; Treg: linfocitos T reguladores; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

acción combinada de $\text{INF-}\gamma$ e IL-12 producidos por macrófagos o células dendríticas y liberan, a su vez, $\text{INF-}\gamma$, IL-2 y $\text{TNF-}\alpha$. Los *linfocitos Th2* se estimulan en respuesta a IL-4 producida por células del SII, y producen IL-4 , IL-5 , IL-6 , IL-10 e IL-13 ; este patrón de citoquinas estimula a los linfocitos B para producir inmunoglobulinas. Los *linfocitos Th17*, que se inducen por IL-6 y $\text{TGF-}\beta$, producen varias isoformas de IL-17 e IL-6 , IL-22 , IL-1 y $\text{TNF-}\alpha$ e intervienen en la inflamación aguda. Los *linfocitos reguladores (Treg)* o supresores, se producen en respuestas a $\text{TGF-}\beta$ e IL-2 , producen IL-10 y $\text{TGF-}\beta$, inhiben células efectoras y cumplen una misión relevante en la prevención de fenómenos autoinmunes (Idris-Khodja et al., 2014). Otros tipos de linfocitos, que se consideran componentes del SII, al no ser dependientes de la activación por antígenos, son las llamadas células $\text{T}\gamma\delta$ y los linfocitos citotóxicos o NK (del inglés *natural killer*).

Los linfocitos efectores y los reguladores, migran a los tejidos, por ejemplo a los vasos, particularmente a nivel de la adventicia y el tejido perivascular, donde los efectores, Th1 y Th17 participan en la respuesta inflamatoria y el daño vascular asociado a la hipertensión, y los reguladores Treg contrarrestan la inflamación inhibiendo la respuesta inmune innata y adaptativa. Las citoquinas proinflamatorias secretadas favorecen, a su vez, la expresión de un elevado número de genes y proteínas proinflamatorias como iNOS, COX-2, mPGES-1 y las NADPH oxidasas, entre otras.

Los distintos componentes del sistema inmune han sido vinculados al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y, recientemente, se han publicado excelentes revisiones acerca de su papel en la patología hipertensiva (McMaster et al., 2015; Caillon y Schiffrin, 2016; Idrish-Khodja et al., 2014; Solak et al. 2016; Wenzel et al., 2016; Bomfim et al., 2017). A continuación me referiré solo a algunos hallazgos que relacionan la activación de algunos componentes del sistema inmune con la hipertensión.

Primeros trabajos que relacionaron el sistema inmune con la hipertensión

Desde hace más de cincuenta años se dispone de datos que relacionan el sistema inmune con la hipertensión. Así, entre 1964 y 1967 los investigadores Grollman, White y Okuda demostraron que la inmunosupresión reduce la presión arterial en ratas hipertensas y que cuando transferían células de nodos

linfoides de ratas hipertensas a ratas sanas, a estas últimas se les elevaba la presión arterial (White y Grollman, 1964; Okuda y Grollman, 1967). En 1970 y 1972 otro investigador pionero, Finn Olsen, describió la reacción inflamatoria vascular que observaba en pacientes con distintos tipos de hipertensión y en ratas hipertensas por administración de angiotensina II (Olsen et al., 1970, 1972), el tipo celular infiltrado, linfocitos y monocitos procedente de la sangre, e incluso la localización preferente perivascular, lo que ha sido corroborado en estudios posteriores, que han identificado la adventicia y el tejido adiposo perivascular como el lugar preferente de acumulación de células del sistema inmune en los vasos. Después de estas primeras observaciones, se hicieron otras que apoyaban el papel de las células del sistema inmune en la hipertensión. Así, el mismo Olsen en 1980 publicó un trabajo que demostraba que la transferencia de esplenocitos de ratas hipertensas a ratas normotensas, elevaba la presión arterial en estas últimas. Otros investigadores observaron que la hipertensión en modelos murinos o de rata se prevenía con la timectomía (Svendson et al., 1977) o con la inmunosupresión (Khraibi et al., 1984).

En conjunto estos hallazgos sugerían, ya en los años 80, que la activación de células del sistema inmune contribuye a la etiopatogenia de la hipertensión. Sin embargo, esta área de investigación progresó poco en las siguientes dos décadas, probablemente debido al poco conocimiento del sistema inmune y a la falta de herramientas disponibles para la investigación. Afortunadamente, la inmunología ha progresado tremendamente en los últimos años. Así, hemos podido conocer en profundidad los diferentes subtipos de células inmunes, muchos mecanismos implicados en la interacción entre el sistema innato y el adaptativo y en la síntesis y señalización de numerosas citoquinas y quimoquinas que participan. Como consecuencia, se han desarrollado muchas terapias para tratar enfermedades inmunológicas, que han podido ser utilizadas como herramientas para investigar el papel del sistema inmune en la hipertensión. También han progresado mucho las técnicas de investigación y han surgido numerosos modelos de ratones transgénicos para muchos de los componentes del sistema inmune conocidos, que han ayudado enormemente en la investigación en este campo.

Sistema inmune e hipertensión humana

En pacientes hipertensos existen resultados que sugieren la participación de algunos componentes del sistema inmune en la patología. Así, en nu-

merosos estudios clínicos se ha descrito que los pacientes hipertensos tienen frecuentemente elevados los niveles de la proteína C reactiva y que cuanto mayores son sus niveles basales en pacientes normotensos, mayor es la probabilidad de que desarrollen hipertensión (Dihn et al., 2014; Idris-Khodja et al., 2014; Solak et al., 2016). Esta proteína está implicada en la activación del complemento y en la fagocitosis, elementos importantes del SII; además, puede estimular la liberación de citoquinas de monocitos y la expresión endotelial de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1). Estudios clínicos también han demostrado incrementados niveles de varias citoquinas como IL-6, IL-1 β , IL-17 y TNF- α en pacientes hipertensos (Dinh et al., 2014; McMaster et al., 2015). Elevados niveles de RNA mensajero de TLR4 se observan también en monocitos de pacientes hipertensos y dichos niveles bajan al reducir la presión arterial (Marketou et al., 2012). De forma similar, mujeres con pre-eclampsia tienen aumentada expresión de TLR4 y NF κ B en neutrófilos, así como un desequilibrio entre la expresión de citoquinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias (Xie et al., 2010).

No hay evidencia clínica a gran escala que demuestre el papel de las células del sistema inmune en la patogénesis de la hipertensión humana, pero si algunos estudios que lo sugieren. Así, los niveles sanguíneos de neutrófilos en paciente hipertensos están incrementados y se ha sugerido que dichos niveles podrían ser un biomarcador del proceso hipertensivo (Bomfim et al., 2017). Asimismo, la infiltración renal de células T-CD4+ y CD8+ y los niveles del receptor de la quimioquina-3 (importante para los linfocitos T) están elevados en pacientes hipertensos (Youn et al., 2013). La implicación de los linfocitos T en la hipertensión se basa también en observaciones realizadas en pacientes con SIDA. En un estudio multicéntrico, que incluyó 5578 pacientes (Multicenter AIDS Cohort Study), se demostró que los pacientes VIH positivos que no tomaban terapia antirretroviral tenían menos probabilidad de tener hipertensión sistólica que paciente VIH negativos (Seaberg et al., 2005). Esta diferencia se atribuyó a un nivel bajo de células T-CD4+ circulantes. De hecho, los pacientes sometidos a terapia antirretroviral y que normalizaban sus niveles de células T-CD4+ tenían tasas de hipertensión comparables con individuos sin SIDA. Otros estudios a menor escala también apoyan el papel de los linfocitos en la hipertensión humana. Así, el tratamiento de 8 pacientes hipertensos con psoriasis y artritis reumatoide con micofenolato de mofetilo, inmunosupresor que inhibe la proliferación de linfocitos B y T, condujo a una reducción significativa de los niveles de presión arterial y de la excreción urinaria de TNF- α (Herrera et al., 2006).

Algunos estudios se han focalizado en determinar los subtipos de células inmunes. En mujeres que sufren pre-eclampsia se ha detectado niveles disminuidos de linfocitos Treg en comparación con mujeres con embarazos sin hipertensión (Santner-Nanan et al., 2009). La reducción de la presión arterial que produce la combinación de telmisartán y atorvastatina se ha asociado a reducción en la relación Th17/Treg y en los niveles de citoquinas inflamatorias como IL-1 β e INF- γ (Liu et al., 2014).

Estudios experimentales que relacionan el sistema inmune y la disfunción vascular en hipertensión

En la última década se han aportado numerosos datos experimentales que relacionan distintos componentes del sistema inmune con la disfunción vascular asociada a la hipertensión. Como he comentado, ello se ha debido a los avances en el conocimiento de este sistema y a la existencia de modelos murinos transgénicos para prácticamente cada uno de los componentes conocidos tanto del SII como del SIA. A continuación me referiré a la relación de algunos de ellos con la hipertensión. Una parte importante del avance en el conocimiento en este campo se lo debemos a la investigación realizada en los últimos años por los grupos dirigidos por el Dr. David G. Harrison (Vanderbilt University, Nashville, USA) y el Dr. Ernesto L. Schiffrin (MacGill University, Montreal, Canadá).

Receptores TLR

Los receptores TLR constituyen la primera línea de defensa frente a microorganismos mediante el reconocimiento de motivos altamente conservados de origen microbiano, aunque también reconocen moléculas de origen endógeno. Al menos 13 tipos de receptores TLR se pueden encontrar en mamíferos. Se expresan en la superficie de diversos tipos celulares, incluidas células inmunes y no inmunes como células endoteliales, CMLV o células del sistema nervioso central (Bomfim et al., 2017). Entre los receptores TLR, los TLR4 están implicados en la etiología de varias enfermedades cardiovasculares, entre ellas la hipertensión. En 2000 y 2004 nuestro grupo ya publicó resultados que mostraban que la respuesta vascular a LPS, que activa dichos receptores, era mayor en arterias de animales hipertensos que de sus controles normotensos (Briones et al., 2000; Hernanz et al., 2004).

Sin embargo, uno de los primeros estudios que relacionaron los receptores TLR4 con daño tisular asociado a la hipertensión arterial fue publicado en 2005, al demostrarse que ratones deficientes en TLR4 con coartación de la aorta, presentaban menos hipertrofia cardíaca que los controles (Ha et al., 2005). Posteriormente, datos clínicos mostraron una asociación entre un polimorfismo del gen TLR4 e hipertrofia ventricular izquierda (Sales et al., 2010). Más recientemente nuestro grupo y otros han descrito un papel de TLR4 en hipertensión y el daño vascular asociado. Así, la expresión vascular de TLR4 está aumentada en modelos de hipertensión y el tratamiento con un anticuerpo anti-TLR4 disminuye la presión arterial de ratas SHR o de ratones infundidos con angiotensina II (Bomfim et al., 2012; De Batista et al., 2014; Hernanz et al., 2015). La inhibición de TLR4 a nivel del núcleo paraventricular, un importante centro cardiorregulador en el cerebro, también atenúa la presión arterial y la respuesta inflamatoria de ratas SHR. Asimismo, la hipertensión producida por el inhibidor de la eNOS, L-NAME se abole en ratones deficientes en TLR4 (Bomfim et al., 2017).

Como hemos comentado, la disfunción vascular asociada a la hipertensión está relacionada con la activación del SRAA, la expresión de COX-2, la producción de especies reactivas de oxígeno y la disminución de la biodisponibilidad de NO. El hecho de que la activación de NFκB, por mecanismos dependientes e independientes de MyD88, esté implicada en la vía de señalización intracelular de TLR, sugiere una conexión entre la activación de TLR y la disfunción vascular observada en hipertensión, ya que la activación de NFκB media la acción inflamatoria de angiotensina II y EROS, la expresión de enzimas inflamatorias como iNOS o COX-2 y de factores de crecimiento o inhibidores de apoptosis. Así, TLR4 está implicado en la incrementada contractilidad vascular y la disfunción endotelial que se observa en ratas SHR (Bomfim et al., 2012, De Batista et al., 2014) y en la incrementada expresión de COX-2 y liberación de prostanoideos contráctiles, que se observa en arterias de dichas ratas (Bomfim et al., 2012). La activación de TLR4 en modelos de hipertensión es debida a la activación por angiotensina II del receptor AT1, lo que induce inflamación vascular, disfunción endotelial, migración y proliferación de CMLV y rigidez vascular. Además, estos cambios se producen por mecanismos que implican incremento en el estrés oxidativo vascular y activación de vías en las que están implicados MyD88 y JNK/NFκB (De Batista et al., 2014; Hernanz et al., 2015). También se ha demostrado que TLR4 juega un papel importante regulando los niveles de EROS vasculares por activar la NADPH oxidasa e inhibir la expresión de SOD, lo cual in-

crementa la inflamación y facilita el remodelado vascular en la hipertensión inducida por angiotensina II (De Batista et al., 2014; Hernanz et al., 2015; Nakashima et al., 2015). Los mecanismos de interacción entre angiotensina II y los receptores TLR4 en hipertensión han sido objeto de una revisión reciente (Biancardi et al., 2017). Los receptores TLR van a tener también un papel en la activación del “inflammasoma” al favorecer la producción de pre-IL-1 β .

En resumen estas observaciones y otras, no descritas aquí, sugieren un papel de los receptores TLR en la disfunción vascular en hipertensión. Así, moléculas que actuaran como DAMP, que podrían estar ligadas a estímulos hipertensivos, como angiotensina II, podrían activar receptores TLR (como TLR4), que inducirían la activación de factores de transcripción como NF κ B y AP-1 y la

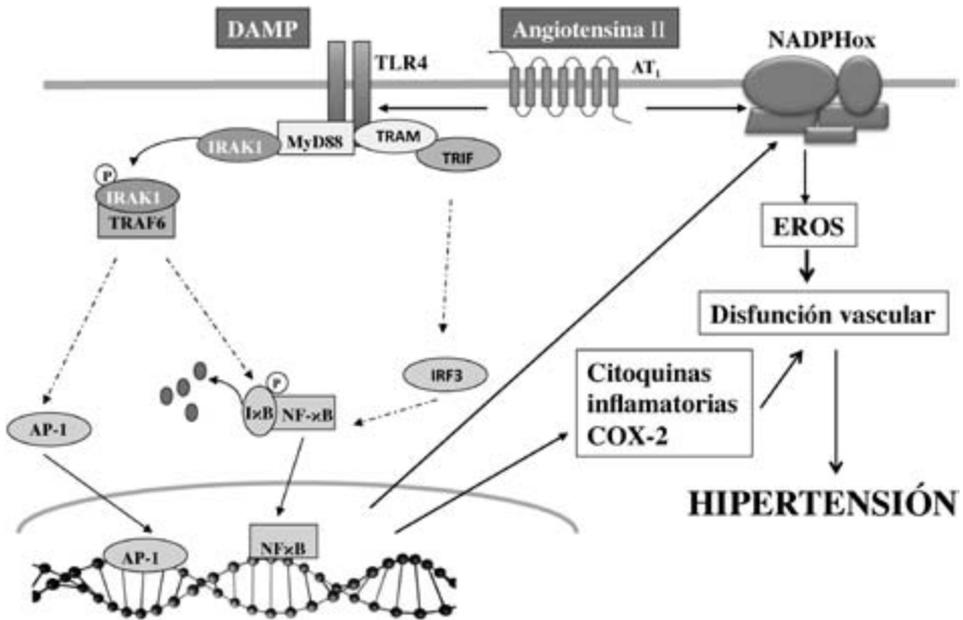


Figura 8. Vías inflamatorias mediadas por Angiotensina II y TLR4 asociadas a la disfunción vascular en hipertensión. NADPHox: nicotín adenin dinucleótido fosfato oxidasa; NF κ B: factor nuclear activador de la transcripción de la cadena ligera κ de linfocitos B; AP-1: proteína activadora-1; EROS: especies reactivas de oxígeno; DAMP: “damage-associated molecular pattern”; TLR: receptores tipo “Toll”; AT₁: receptores de angiotensina II tipo 1; COX-2: ciclooxigenasa-2; MyD88: factor de diferenciación mieloide 88; IRAK: quinasas asociadas al receptor de IL-1; TRIF: adaptador que contiene un dominio TIR que induce IFN- β ; TRAF6: factor asociado al receptor del factor de necrosis tumoral 6; IRF3: factor regulador de IFN 3; I κ B: proteína inhibidora de NF κ B.

transcripción de genes proinflamatorios como citoquinas y COX-2, que junto con un incremento en la generación de EROS por activación de NADPH oxidasa mediarían la disfunción endotelial, el remodelado vascular y el daño de otros órganos, como el riñón, que agravarían la hipertensión (Figura 8).

Receptores NLR

En la última década se ha obtenido información que implica a los receptores NLR, como los NLRP3, en varias enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis, la enfermedad coronaria, la inflamación vascular y la hipertensión (Bomfim et al., 2017). Los receptores NLR son receptores intracelulares que al activarse permiten la formación de complejos proteicos intracelulares, denominadas “inflamomas” que activan caspasa-1, lo que promueve que las citoquinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18 pasen de su forma inactiva a la activa. IL-1 β y IL-18 están incrementadas en pacientes hipertensos y los niveles de IL-18 se correlacionan de forma positiva con la relación íntima:media de la arteria carótida. Son secretadas de forma importante por monocitos, macrófagos y neutrófilos y actúan tanto en células inmunes (macrófagos, neutrófilos, células dendríticas) como en células no inmunes, incluidas células endoteliales y CMLV donde inducen inflamación y otros efectos prohipertensivos (Krishnan et al., 2014).

Los estímulos que activan los receptores NLR incluyen, además de los PAMP, hialuronato, que es liberado por la matriz extracelular en respuesta al daño tisular, EROS, cristales de ácido úrico y altas concentraciones de ATP extracelular. Ya hemos comentado el papel de EROS en la hipertensión; diferentes mecanismos están implicados en dicha participación y la activación de estos receptores NLR podría ser uno de ellos (Krishnan et al., 2014). Con respecto al ATP, se sabe que el daño celular incrementa los niveles extracelulares de ATP, lo que puede ser interpretado como señal de daño por los PRR. Así, la unión de ATP con su receptor ionotrópico P2X7 estimula la activación del “inflamoma” y ello conduce a la producción de IL-1 β e IL-18, que pueden, por tanto, también participar en el daño vascular asociado a la hipertensión. En relación con ello, se ha descrito que la expresión de este receptor P2X7 está aumentada en varios modelos de hipertensión y que la delección de P2X7 se asocia con disminución de la presión arterial y menor fibrosis e inflamación renal en varios modelos de hipertensión (Ji et al., 2012; Krisnanh et al., 2014).

Células del sistema inmune innato

Existen numerosas evidencias que indican que células del sistema inmune innato tienen importancia en la patología hipertensiva. Monocitos, macrófagos, neutrófilos y células dendríticas son células del SII que se infiltran en la pared vascular y participan en la inflamación que acompaña a la hipertensión (McMaster et al., 2015; Bomfim et al., 2017). A continuación se indican algunos ejemplos de esta participación. Utilizando varias estrategias de investigación, que reducen los niveles de monocitos/macrófagos en ratones, se ha demostrado que reducen también los efectos que provoca la infusión de angiotensina II, como son el incremento de la presión arterial, la disfunción endotelial y el incremento del estrés oxidativo y de varios marcadores de inflamación como VCAM-1, iNOS y COX-2, y que la hipertensión se restaura si se transfieren monocitos a estos ratones. Asimismo, ratones deficientes en monocitos/macrófagos muestran una reducción en el incremento de la presión arterial y en la disfunción endotelial que se observa en otro modelo de hipertensión, el provocado por la administración de DOCA y sal. Se ha demostrado también que el receptor mineralocorticoide regula la función de los monocitos/macrófagos, de tal forma que su delección protege de la hipertensión y la fibrosis cardíaca que se observa en el modelo de hipertensión DOCA-sal.

Como hemos comentado, diversos estudios clínicos han mostrado una elevación de los neutrófilos en pacientes hipertensos; en relación con esto, la depleción de neutrófilos atenúa la hipertensión inducida por isquemia de la placenta en ratas. Recientemente, el grupo del Dr. Harrison ha descrito que la angiotensina II actúa en las células dendríticas favoreciendo la producción de EROS y la formación de cetoaldehídos, que al modificar proteínas hace que se comporten como neoantígenos que llevan a la activación de las células T. De hecho “scavengers” de estos cetoaldehídos previenen la activación de las células dendríticas, su capacidad para estimular la proliferación de las células T y la hipertensión inducida por angiotensina II (McMaster et al., 2015).

Linfocitos T

El papel de los linfocitos T en la hipertensión fue elegantemente demostrada, por primera vez en 2007, por el grupo del Dr. Harrison. Para ello, utilizaron ratones que carecían del gen *Rag1* (del inglés *recombination activation gene-1*), que codifica para un enzima implicada en la recombinación de genes para

inmunoglobulinas y los receptores de las células T, como consecuencia de lo cual son deficientes en células T y B maduras. Observaron que estos ratones Rag1^{-/-} desarrollaban menos hipertensión y no se producía la típica disfunción endotelial en respuesta a la infusión de angiotensina II o de DOCA y sal, y si a estos ratones Rag1^{-/-} les transferían células T, pero no células B, conseguían restituir el estado hipertensivo (Guzic et al., 2007). Como hemos comentado, la angiotensina II incrementa la producción de EROS por activación de la NADPH oxidasa y las células T expresan, no sólo el receptor AT₁, sino también angiotensinógeno, ECA, renina y el receptor de renina (Dihn et al., 2014). El grupo del Dr. Harrison demostró también en su trabajo de 2007 que la transferencia de linfocitos T a ratones Rag1^{-/-} infundidos con angiotensina II provocaba, disfunción endotelial y aumento de la producción de aniones superóxido. Sin embargo, si los linfocitos T que transferían procedían de ratones deficiente en el receptor AT₁ de angiotensina II o deficientes en la subunidad p47phox de la NAPH oxidasa, no conseguían restaurar la hipertensión, lo que sugería que la activación del receptor AT₁ del linfocito T y la formación de EROS eran importantes para el desarrollo de disfunción vascular e hipertensión. Entre otros hallazgos, este mismo grupo también ha demostrado que la deposición de colágeno en la adventicia y la rigidez arterial que produce la angiotensina II también aumentaba con la transferencia de células T (Wu et al., 2014). En estos estudios, no distinguían entre células T-CD4⁺ o T-CD8⁺, por lo que puede ser la combinación de ambos tipos de linfocitos T los implicados en el daño vascular en hipertensión. Otros investigadores, utilizando aproximaciones experimentales parecidas, han confirmado el papel de los linfocitos T en la hipertensión y en el daño tisular en éste y otros modelos de hipertensión, como el producido por estrés o el observado en ratas Dahl, aunque existen estudios en los que los linfocitos B están también implicados. Utilizando herramientas farmacológicas como el micofenolato de mofetilo se ha observado, en modelos de hipertensión, reducción de la presión arterial y del daño tisular (Idris-Khodja et al., 2014; McMaster et al., 2015; Wenzel et al., 2016, Bomfim et al., 2017), como hemos comentado anteriormente que se ha descrito en pacientes (Herrera et al., 2006).

Una vez demostrada la participación de linfocitos T en la hipertensión, varios grupos han trabajado para identificar el tipo de linfocito T implicado en la respuesta inmunológica en esta patología. Los linfocitos T-CD4⁺ pueden diferenciarse a los subtipos efectores Th1, Th2 y Th17 y al regulador Treg en base a las citoquinas que los estimulan y que producen. Comentaremos brevemente la posible participación de estos subtipos de linfocitos T en la

hipertensión, aunque también pueden participar los T-CD8+ o incluso las células T $\gamma\delta$. Los principales estudios indican que, con la hipertensión, hay un incremento de las respuestas mediadas por los linfocitos más proinflamatorios como Th1 y Th17 y una reducción de las respuestas de los Th2 y los Treg (Idris-Khodja et al., 2014).

Algunas investigaciones han mostrado que la angiotensina II puede originar un desbalance en la relación Th1/Th2. Así, las células T obtenidas de bazo de ratones infundidos con angiotensina II muestran incrementados niveles de INF- γ (citoquina típica de los Th1) y disminuidos niveles de IL-4 (citoquina de los Th2). La contribución de Th1 al daño tisular en la hipertensión ha sido investigada con diferentes aproximaciones. Así, se ha utilizado un modelo de ratón que tiene disminuidas las respuestas Th1 por deficiencia del factor de transcripción T-bet, característico de estos linfocitos; estos ratones estaban protegidos del daño renal pero no de la hipertensión que provoca la angiotensina II. Por otra parte, ratones deficientes en INF- γ se muestran protegidos del daño vascular y renal que produce angiotensina II (Idris-Khodja et al., 2014; Wenzel et al., 2016; Bomfim et al 2017). Esta citoquina puede ser producida tanto por las células Th1 como otras células inmunitarias como las CD8+ o los NK, por lo que aunque la participación de INF- γ en la hipertensión ha sido demostrada, la contribución de los linfocitos Th1 en su producción requiere más investigación.

Los Th17 pueden ser el principal tipo de linfocito que media la respuesta adaptativa en la hipertensión. La IL-17 (citoquina producida por los Th17) promueve inflamación vascular y media la disfunción vascular que se observa en la hipertensión inducida por angiotensina II. Así, Madhur et al. (2010) describieron que la infusión de angiotensina II incrementa la producción de IL-17 por los linfocitos T y que ratones carentes de IL-17 (IL-17^{-/-}), que recibían angiotensina II, no desarrollaban hipertensión y disfunción endotelial, los niveles de EROS estaban disminuidos y también se reducía la deposición de colágeno y la rigidez vascular. Otro interesante hallazgo de estos investigadores fue que la infiltración de varios tipos de leucocitos y células inmunes estaba reducida en los ratones IL-17^{-/-}. Observaron también que la exposición de CMLV humanas a TNF- α e IL-17A (una de las seis isoformas de IL-17 descritas) incrementaba la expresión de una gran variedad de citoquinas y quimioquinas, incluidas CCL7, CCL8 o el factor estimulante de macrófagos. Así, podría ser que IL-17A coordinara la respuesta inflamatoria asociada a la hipertensión, permitiendo la acumulación de múltiples células inmunes en la pared vascular. Otros trabajos han apoyado el papel de los linfocitos

Th17 y de IL-17 en la hipertensión (McMaster et al., 2015; Idris-Khodja et al., 2014). Entre otros hallazgos, se ha demostrado que la administración de IL-17 causa una elevación de la presión arterial. A nivel endotelial, IL-17 induce fosforilación de treonina 495 de la eNOS, lo que da lugar a una serie de cambios conformacionales que reducen su actividad y, por tanto, la producción de NO (Nguyen et al., 2013). IL-17 también puede ser liberada por otros tipos de linfocitos como las células T $\gamma\delta$, que podrían ser también la fuente de la IL-17 que participa en la hipertensión (Bomfim et al., 2017).

Los linfocitos Treg suprimen la respuesta inmune, entre otros mecanismos por la secreción de citoquinas antiinflamatorias (IL-10, TGF- β , IL-35) y se ha sugerido que en la hipertensión se produce un incremento en la relación entre los niveles de linfocitos efectores, Th1 o Th17, y de Treg (Idris-Khodja et al., 2014). El grupo del Dr. Ernesto Schiffrin fue el primero en demostrar entre 2010 y 2012 la participación de los linfocitos Treg en un modelo de hipertensión genética (Viel et al., 2010), en la hipertensión inducida por angiotensina II (Barhoumi et al., 2011) o en la inducida por aldosterona (Kasal et al., 2012). Por ejemplo, describieron que la transferencia de linfocitos Treg a ratones infundidos con angiotensina II prevenía la hipertensión, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, la rigidez arterial y la infiltración vascular de células inmunes así como los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias. En un estudio reciente del mismo grupo (Mian et al., 2016), para el que se nos invitó para que escribiésemos un editorial (Galán y Salaices, 2016), confirmaron el papel de Treg en la hipertensión inducida por angiotensina II mediante otra aproximación experimental. En esta ocasión utilizaron ratones deficientes en Foxp3 (factor de transcripción de los linfocitos Treg, que controla la expresión de IL-10), cuyos linfocitos T transfirieron a ratones Rag1^{-/-}; estos investigadores demostraron que la deficiencia específica de Foxp3 (y, por tanto, de Treg) exagera los efectos deletéreos de angiotensina II sobre la función endotelial, el remodelado vascular, el estrés oxidativo, la inflamación vascular y la hipertensión. Otros investigadores han apoyado el papel protector de Treg en el daño vascular en hipertensión (Idris-Khodja et al., 2014; Bomfim et al., 2017). La citoquina antiinflamatoria IL-10, una de las citoquinas que producen los linfocitos Treg, ejerce efectos protectores limitando los efectos deletéreos de angiotensina II, como se ha demostrado por varios grupos utilizando ratones deficientes en IL-10. Estos y otros estudios demuestran que los linfocitos Treg, a través de la liberación de la citoquina IL-10, ejercen efectos antihipertensivos y protectores del daño vascular y de otros órganos (Idris-Khodja et al., 2014; McMaster et al., 2015).

En resumen, se ha demostrado la implicación de diferentes mediadores inflamatorios y componentes del sistema inmune en el daño vascular y de otros órganos asociados a la hipertensión. Otros mediadores inflamatorios y componentes del sistema inmune se han implicado también, que no desarrollo para no ser exhaustiva, pero que se pueden consultar en las excelentes revisiones que acerca de este tema se han publicado en los últimos años y que se han ido citando a lo largo del texto. Sin embargo, la forma detallada en que todos estos elementos, con múltiples interacciones entre ellos, se organizan para provocar dicho daño no está clara. Basándonos en lo expuesto en el presente discurso, en las hipótesis planteadas por los grupos de los Drs.

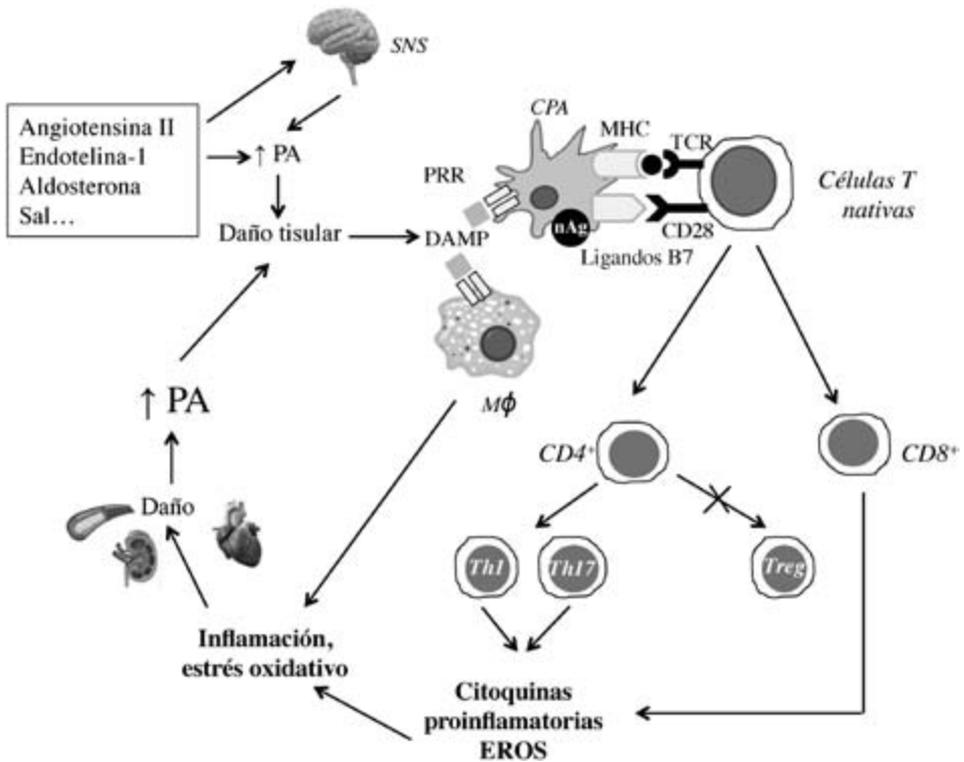


Figura 9. Papel del sistema inmune innato y adaptativo en la hipertensión. Modificado de Wenzel et al. (2016) y Caillon y Schiffrin (2016). PA: presión arterial; SNS: sistema nervioso simpático; CPA: célula presentadora de antígenos. MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; TCR: receptor de la célula T; DAMP: “damage-associated molecular pattern”; PRR: “pattern recognition receptor”; nAg: neoantígeno; Mφ: macrófago; EROS: Especies reactivas de oxígeno; CD28: “cluster” de diferenciación 28; CD4⁺: linfocitos Th nativos; CD8⁺: linfocitos Tc nativos; Th: linfocitos T “helper”; Treg: linfocitos T reguladores.

Harrison y Schiffrin (McMaster et al., 2015; Wenzel et al., 2016 Caillon y Schiffrin, 2016) y en nuestra propia experiencia investigadora, podríamos plantear la siguiente propuesta acerca los acontecimientos inflamatorios e inmunológicos implicados en la hipertensión (Figura 9).

Estímulos hipertensivos como angiotensina II, aldosterona, endotelina-1 o el incremento en los niveles de sodio, producen un incremento inicial de la presión arterial, debido, en parte, a la activación del sistema nervioso simpático. Ello va a producir un daño tisular y producción de DAMP y ATP extracelular, que activan los receptores TLR y NLR de las células del SII y de otras células. Como consecuencia, se inicia un proceso inflamatorio que lleva, por un lado, a la producción de citoquinas como IL- β e IL-6, de especies reactivas de oxígeno y enzimas inflamatorias como iNOS y COX-2, que producen directamente una respuesta inflamatoria. Por otro lado, se activa la producción de moléculas MHC y otras moléculas coestimuladoras necesarias para la activación del SIA. Los estímulos hipertensivos también pueden aumentar los niveles de EROS y dar lugar a la formación de ce-toaldehídos, fundamentalmente en las células dendríticas, lo que produce alteración de proteínas, que no son reconocidas como propias, y se comportan como neoantígenos, lo que llevará a la activación del SIA. Las células presentadoras de antígeno, como las células dendríticas, una vez activadas pueden migrar a órganos linfoides donde presentan los neoantígenos procesados a los linfocitos T-CD8+ o T-CD4+, por medio de la interacción de su receptor TCR con las moléculas MHC-I o MHC-II, respectivamente, lo que junto con otras señales inicia la activación y clonación de estas células. Los linfocitos T-CD4+ activados pueden migrar a su vez a los vasos, al riñón o al corazón y diferenciarse a Th1 y a Th17, que se van a encargar de secretar citoquinas (como IFN- γ , IL-17...), que contribuyen al daño vascular, renal y cardiaco en la hipertensión. La activación de otras células inmunes como monocitos, macrófagos, células T $\gamma\delta$ o NK o linfocitos B, puede también participar en el daño tisular. Por otra parte, se produce una inhibición de la producción de linfocitos Treg, inhibidores de la respuesta inmune, lo que favorece también el daño tisular. Dicho daño tisular lleva a un círculo vicioso con más producción de DAMP, que mantendrá la activación del sistema inmune, la inflamación, el estrés oxidativo el daño tisular y, en definitiva, la progresión de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

Durante este discurso he querido aportar evidencias científicas que apoyan el papel de la inflamación y del sistema inmune en el daño vascular asociado a la hipertensión, nuevo mecanismo implicado en esta patología, que ha sido objeto de una extensa investigación en los últimos años. Entre las evidencias que lo demuestran se incluyen las que indican que en pacientes y modelos de hipertensión están elevados los niveles de marcadores inflamatorios como citoquinas, proteína C reactiva, moléculas de adhesión, especies reactivas de oxígeno, proteínas inflamatorias y la infiltración de células inmunes en la pared vascular y otros órganos. Además, se ha presentado el papel de dichos marcadores inflamatorios y de diferentes componentes del sistema inmune en dicho daño y en la elevación de las cifras de presión arterial.

Quedan muchas dudas por resolver, la principal de ellas está relacionada con que la gran mayoría de la información se ha obtenido en modelos animales de hipertensión y falta por confirmar si verdaderamente ello ocurre en la enfermedad humana. Por otra parte, aunque se ha demostrado la participación del sistema inmune en la hipertensión, todavía no puede considerarse como una enfermedad autoinmune; se han realizado grandes avances en los últimos años pero se necesitan más estudios que aclaren el antígeno o factor específico que desencadena el proceso. Como dijo Plutarco:

“El conocimiento no es una vasija que se llena, sino un fuego que se enciende”.

La investigación futura puede mejorar el conocimiento que hoy se tiene acerca del papel de la inflamación y del sistema inmune en la hipertensión humana, patología que afecta al 30% de la población mundial. Ello, puede permitir desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para evitar el daño cardiovascular asociado a la hipertensión, que es, en definitiva, la razón más importante, si no la única, por la que los clínicos insisten en bajar las cifras de presión arterial, lo cual es claramente útil para alcanzar este objetivo. Si

además se dispusiera de fármacos antiinflamatorios/inmunosupresores que disminuyeran la inflamación local que acompaña al daño vascular, cardíaco y renal, sin los efectos adversos que tienen de los que hoy se dispone, el riesgo cardiovascular se reduciría. Actualmente no se dispone de fármacos específicos para esta finalidad, aunque algunos de los fármacos antihipertensivos como los inhibidores del sistema SRAA pueden cumplir, en parte, este objetivo debido a que bloquean las acciones proinflamatorias/inmunoestimulantes que tiene la angiotensina II.

He dicho

REFERENCIAS

- Adeagbo AS, Zhang X, Patel D, Joshua IG, Wang Y, Sun X, Igbo IN, Oriowo MA. Cyclo-oxygenase-2, endothelium and aortic reactivity during deoxycorticosterone acetate salt-induced hypertension. *J Hypertens.* 2005;23:1025-36.
- Aguado A, Avendaño MS, Briones AM, Salaices M. Reactive oxygen species and vascular remodeling in cardiovascular diseases (review). *An Real Acad Farm.* 81, 2015a;81(2):129-44. ISSN (Online) 1697-98.
- Aguado A, Fischer T, Rodríguez C, Manea A, Martínez-González J, Touyz RM, Hernanz R, Alonso MJ, Dixon DA, Briones AM, Salaices M. Hu antigen R is required for NOX-1 but not NOX-4 regulation by inflammatory stimuli in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens.* 2016;34:253-65.
- Aguado A, Rodríguez C, Martínez-Revelles S, Avendaño MS, Zhenyukh O, Orriols M, Martínez-González J, Alonso MJ, Briones AM, Dixon DA, Salaices M. HuR mediates the synergistic effects of angiotensin II and IL-1 β on vascular COX-2 expression and cell migration. *Br J Pharmacol.* 2015b;172:3028-42.
- Álvarez Y, Briones AM, Balfagón G, Alonso MJ, Salaices M. Hypertension increases the participation of vasoconstrictor prostanoids from cyclooxygenase-2 in phenylephrine responses. *J Hypertens.* 2005;23:767-77.
- Álvarez Y, Pérez-Girón JV, Hernanz R, Briones AM, García-Redondo A, Beltrán A, Alonso MJ, Salaices M. Losartan reduces the increased participation of cyclooxygenase-2-derived products in vascular responses of hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;321:381-88.
- Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation.* 2005;112:759-70.
- Avendaño MS, Martínez-Revelles S, Aguado A, Simões MR, González-Amor M, Palacios R, Guillem-Llobat P, Vassallo DV, Vila L, García-Puig J, Beltrán LM, Alonso MJ, Cachofeiro MV, Salaices M, Briones AM. Role of COX-2-derived PGE2 on vascular stiffness and function in hypertension. *Br J Pharmacol.* 2016;173:1541-55.
- Barhoumi T, Kasal DA, Li MW, Shbat L, Laurant P, Neves MF, Paradis P, Schiffrin EL. T regulatory lymphocytes prevent angiotensin II-induced hypertension and vascular injury. *Hypertension.* 2011;57:469-76.
- Beloqui O, Páramo JA, Orbe J, Benito A, Colina I, Monasterio A, Díez J. Monocyte cyclooxygenase-2 overactivity; a new marker of subclinical atherosclerosis in asymptomatic subject with cardiovascular risk factors? *Eur Heart J.* 2005;26:153-58.
- Beltrán AE, Briones AM, García-Redondo AB, Rodríguez C, Miguel M, Álvarez Y, Alonso MJ, Martínez-González J, Salaices M. p38 MAPK contributes to angiotensin II-induced COX-2 expression in aortic fibroblasts from normotensive and hypertensive rats. *J Hypertens.* 2009;27:142-54.

- Biancardi VC, Bomfim GF, Reis WL, Al-Gassimi S, Nunes KP. The interplay between Angiotensin II, TLR4 and hypertension. *Pharmacol Res.* 2017;120:88-96.
- Bomfim GF, Dos Santos RA, Oliveira MA, Giachini FR, Akamine EH, Tostes RC, Fortes ZB, Webb RC, Carvalho MH. Toll-like receptor 4 contributes to blood pressure regulation and vascular contraction in spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci.* 2012; 122: 535-43.
- Bomfim GF, Rodrigues FL, Carneiro FS. Are the innate and adaptive immune systems setting hypertension on fire? *Pharmacol Res.* 2017;117:377-93.
- Briet M, Schiffrin EL. Treatment of arterial remodeling in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15:3-9.
- Briones AM, Alonso MJ, Marín J, Balfagón G, Salaices M. Influence of hypertension on nitric oxide synthase expression and vascular effects of lipopolysaccharide in rat mesenteric arteries. *Br J Pharmacol.* 2000;131:185-94.
- Briones AM, Aras-López R, Alonso MJ, Salaices M. Small artery remodeling in obesity and insulin resistance. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12:427-37.
- Briones AM, Arribas SM, Salaices M. Role of extracellular matrix in vascular remodeling of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19:187-94.
- Briones AM, González JM, Somoza B, Giraldo J, Daly CJ, Vila E, González MC, McGrath JC, Arribas SM. Role of elastin in spontaneously hypertensive rat small mesenteric artery remodelling. *J Physiol.* 2003;552:185-95.
- Briones AM, Rodríguez-Criado N, Hernanz R, García-Redondo AB, Rodríguez-Díez RR, Alonso MJ, Egido J, Ruiz-Ortega M, Salaices M. Atorvastatin prevents angiotensin II-induced vascular remodeling and oxidative stress. *Hypertension.* 2009;54:142-49.
- Caillon A, Schiffrin EL. Role of Inflammation and Immunity in Hypertension: Recent Epidemiological, Laboratory, and Clinical Evidence. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18:21.
- Camacho M, Rodríguez C, Guadall A, Alcolea S, Orriols M, Escudero JR, Martínez-González J, Vila L. Hypoxia upregulates PGI-synthase and increases PGI release in human vascular cells exposed to inflammatory stimuli. *J Lipid Res.* 2011;52:720-31.
- Cameron AC, Lang NN, Touyz RM. Drug Treatment of Hypertension: Focus on Vascular Health. *Drugs.* 2016;76:1529-50.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-15.
- Chen L, Yang G, Monslow J, Todd L, Cormode DP, Tang J, Grant GR, DeLong JH, Tang SY, Lawson JA, Pure E, Fitzgerald GA. Myeloid cell microsomal prostaglandin E synthase-1 fosters atherogenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:6828-33.

- Chen L, Miao Y, Zhang Y, Dou D, Liu L, Tian X, Yang G, Pu D, Zhang X, Kang J, Gao Y, Wang S, Breyer MD, Wang N, Zhu Y, Huang Y, Breyer RM, Guan Y. Inactivation of the E-prostanoid 3 receptor attenuates the angiotensin II pressor response via decreasing arterial contractility. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:3024-32.
- Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nat Med.* 2011;17:1402-09.
- Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I, Li H, Lamas S, Münzel T. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol.* 2016 May 17. doi: 10.1111/bph.13517. [Epub ahead of print].
- De Batista PR, Palacios R, Martín A, Hernanz R, Médici CT, Silva MA, Rossi EM, Aguado A, Vassallo DV, Salaiques M, Alonso MJ. Toll-like receptor 4 upregulation by angiotensin II contributes to hypertension and vascular dysfunction through reactive oxygen species production. *PLoS One.* 2014;5;9(8):e104020.
- Didion SP, Kinzenbaw DA, Schrader LI, Chu Y, Faraci FM. Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II induced vascular dysfunction. *Hypertension.* 2009;54:619-24.
- Dikalov S. Cross talk between mitochondria and NADPH oxidases. *Free Radic Biol Med.* 2011;51:1289-301.
- Dikalova AE, Bikineyeva AT, Budzyn K, Nazarewicz RR, McCann L, Lewis W, Harrison DG, Dikalov SI. Therapeutic targeting of mitochondrial superoxide in hypertension. *Circ Res.* 2010;107:106-16.
- Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int.* 2014;2014:406960.
- Drummond GR, Selemidis S, Griendling KK, Sobey CG. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10:453-71.
- Félétou M, Huang Y, Vanhoutte PM. Endothelium-mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products. *Br J Pharmacol.* 2011;164:894-912.
- Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violan-Fors C, Quesada M, Martí R, Sala J, Marrugat J, Capewell S. Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: España 1988-2005. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:988-96.
- Fredenburgh LE, Liang OD, Macias AA, Polte TR, Liu X, Riascos DE, Chung SW, Schissel SL, Ingber DE, Mitsialis SA, Kourembanas S, Perrella MA. Absence of cyclooxygenase-2 exacerbates hypoxia-induced pulmonary hypertension and enhances contractility of vascular smooth muscle cells. *Circulation.* 2008;117:2114-22.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288:373-76.

- Galán M, Miguel M, Beltrán AE, Rodríguez C, García-Redondo AB, Rodríguez Calvo R, Alonso MJ, Martínez-González J, Salaices M. Angiotensin II differentially modulates cyclooxygenase-2, microsomal prostaglandin E2 synthase-1 and prostaglandin I2 synthase expression in adventitial fibroblasts exposed to inflammatory stimuli. *J Hypertens*. 2011;29:529-36.
- Galán M, Salaices M. T-regulatory cells and vascular function: the importance of their immunosuppressive action in hypertensive disease. *J Hypertens*. 2016;34:36-38.
- García-Redondo AB, Aguado A, Briones AM, Salaices M. NADPH oxidases and vascular remodeling in cardiovascular diseases. *Pharmacol Res*. 2016;114:110-20.
- García-Redondo AB, Briones AM, Beltrán AE, Alonso MJ, Simonsen U, Salaices M. Hypertension increases contractile responses to hydrogen peroxide in resistance arteries through increased thromboxane A2, Ca²⁺, and superoxide anion levels. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;328:19-27.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-75.
- Guan Y, Zhang Y, Wu J, Qi Z, Yang G, Dou D, Gao Y, Chen L, Zhang X, Davis LS, Wei M, Fan X, Carmosino M, Hao C, Imig JD, Breyer RM, Breyer MD. Antihypertensive effects of selective prostaglandin E2 receptor subtype 1 targeting. *J Clin Invest*. 2007;117:2496-505.
- Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, Goronzy J, Weyand C, Harrison DG. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med*. 2007;204:2449-60.
- Ha T, Li Y, Hua F, Ma J, Gao X, Kelley J, Zhao A, Haddad GE, Williams DL, William Browder I, Kao RL, Li C. Reduced cardiac hypertrophy in toll-like receptor 4-deficient mice following pressure overload. *Cardiovasc Res*. 2005;68:224-34.
- Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, Vinh A, Weyand CM. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension*. 2011;57:132-40.
- Hernanz R, Briones AM, Salaices M, Alonso MJ. New roles for old pathways? A circuitous relationship between reactive oxygen species and cyclo-oxygenase in hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126:111-21.
- Hernanz R, Briones AM, Alonso MJ, Vila E, Salaices M. Hypertension alters role of iNOS, COX-2, and oxidative stress in bradykinin relaxation impairment after LPS in rat cerebral arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:H225-34.
- Hernanz R, Martínez-Revelles S, Palacios R, Martín A, Cachofeiro MV, Aguado A, García-Redondo L, Barrús MT, De Batista P, Briones AM, Salaices M, Alonso MJ. Toll-like receptor 4 contributes to vascular remodelling and endothelial dysfunction associated to hypertension. *Br J Pharmacol*. 2015;172:3159-76.

- Herrera J, Ferrebuz A, MacGregor EG, Rodriguez-Iturbe B. Mycophenolate mofetil treatment improves hypertension in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:S218-25.
- Idris-Khodja N, Mian MO, Paradis P, Schiffrin EL. Dual opposing roles of adaptive immunity in hypertension. *Eur Heart J.* 2014;35:1238-44.
- Instituto Nacional de Estadística 2017. Defunciones según la Causa de Muerte año 2015. http://www.ine.es/prensa/edcm_2015.pdf.
- Intengan HD, Thibault G, Li JS, Schiffrin EL. Resistance artery mechanics, structure, and extracellular components in spontaneously hypertensive rats: effects of angiotensin receptor antagonism and converting enzyme inhibition. *Circulation.* 1999;100:2267-75.
- Jaimes EA, Zhou MS, Pearse DD, Puzis L, Rajj L. Upregulation of cortical COX-2 in salt-sensitive hypertension: role of angiotensin II and reactive oxygen species. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294:F385-92.
- Ji X, Naito Y, Weng H, Endo K, Ma X, Iwai N. P2X7 deficiency attenuates hypertension and renal injury in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;303:F1207-15.
- Jia Z1, Guo X, Zhang H, Wang MH, Dong Z, Yang T. Microsomal prostaglandin synthase-1-derived prostaglandin E2 protects against angiotensin II-induced hypertension via inhibition of oxidative stress. *Hypertension.* 2008;52:952-59.
- Jiménez-Altayó F, Briones AM, Giraldo J, Planas AM, Salices M, Vila E. Increased superoxide anion production by interleukin-1beta impairs nitric oxide-mediated relaxation in resistance arteries. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;316:42-52.
- Kasal DA, Barhoumi T, Li MW, Yamamoto N, Zdanovich E, Rehman A, Neves MF, Laurant P, Paradis P, Schiffrin EL. T regulatory lymphocytes prevent aldosterone induced vascular injury. *Hypertension.* 2012;59:324-30.
- Khraibi AA, Norman RA Jr., Dzielak DJ. Chronic immunosuppression attenuates hypertension in Okamoto spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1984; 247(5 Pt 2):H722-26.
- Krishnan SM, Sobey CG, Latz E, Mansell A, Drummond GR: IL-1 and IL-18: Inflammatory markers or mediators of hypertension?. *Br J Pharmacol.* 2014;171:5589-502.
- Liu Z, Zhao Y, Wei F, Ye L, Lu F, Zhang H, Diao Y, Song H, Qi Z. Treatment with telmisartan/rosuvastatin combination has a beneficial synergistic effect on ameliorating Th17/Treg functional imbalance in hypertensive patients with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014;233:291-99.
- Madhur MS, Lob HE, McCann LA, Iwakura Y, Blinder Y, Guzik TJ, Harrison DG. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension.* 2010;55:500-07.

- Mancia G et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-219.
- Marketou ME, Kontaraki JE, Zacharis EA, Kochiadakis GE, Giaouzaki A, Chlouverakis G, Vardas PE. TLR2 and TLR4 gene expression in peripheral monocytes in nondiabetic hypertensive patients: the effect of intensive blood pressure-lowering. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14:330-35.
- Martínez-Revelles S, Avendaño MS, García-Redondo AB, Alvarez Y, Aguado A, Pérez-Girón JV, García-Redondo L, Esteban V, Redondo JM, Alonso MJ, Briones AM, Salaices M Reciprocal relationship between reactive oxygen species and cyclooxygenase-2 and vascular dysfunction in hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18:51-65.
- Martínez-Revelles S, García-Redondo AB, Avendaño MS, Varona S, Palao T, Orriols M, Roque FR, Fortuño A, Touyz RM, Martínez-González J, Salaices M, Rodríguez C, Briones AM. Lysyl Oxidase Induces Vascular Oxidative Stress and Contributes to Arterial Stiffness and Abnormal Elastin Structure in Hypertension: Role of p38MAPK. *Antioxid Redox Signal*. 2017 Jan 30. doi: 10.1089/ars.2016.6642. [Epub ahead of print].
- Mathiassen ON, Buus NH, Sihm I, Thybo NK, Mørn B, Schroeder AP, Thygesen K, Aalkjaer C, Lederballe O, Mulvany MJ, Christensen KL. Small artery structure is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:1021-26.
- McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res*. 2015;116:1022-33.
- Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;292:C82-97.
- Mian MO1, Barhoumi T, Briet M, Paradis P, Schiffrin EL. Deficiency of T-regulatory cells exaggerates angiotensin II-induced microvascular injury by enhancing immune responses. *J Hypertens*. 2016;34:97-108.
- Montezano AC, Nguyen Dinh Cat A, Rios FJ, Touyz RM. Angiotensin II and vascular injury. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16:431.
- Mulvany MJ. Vascular remodelling of resistance vessels: Can we define this? *Cardiovasc Res*. 1999;41:9-13.
- Mulvany MJ. Small artery remodelling in hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;110:49-55.
- Munzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med*. 2008;40:180-96.

- Nakashima T, Umemoto S, Yoshimura K, Matsuda S, Itoh S, Murata T, Fukai T, Matsuzaki M, TLR4 is a critical regulator of angiotensin II-induced vascular remodeling: the roles of extracellular SOD and NADPH oxidase. *Hypertens Res.* 2015;38:649–55.
- Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88:10045-48.
- Nava E, Llorens S. The paracrine control of vascular motion. A historical perspective. *Pharmacol Res.* 2016;113(Pt A):125-45.
- Nguyen H, Chiasson VL, Chatterjee P, Kopriva SE, Young KJ, Mitchell BM. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension. *Cardiovasc Res.* 2013;97:696-70.
- Ohnaka K, Numaguchi K, Yamakawa T, Inagami T. Induction of cyclooxygenase-2 by angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension.* 2000;35:68-75.
- Okuda T, Grollman A. Passive transfer of autoimmune induced hypertension in the rat by lymph node cells. *Tex Rep Biol Med.* 1967;25:257-64.
- Olsen F. Type and course of the inflammatory cellular reaction in acute angiotensin-hypertensive vascular disease in rats. *Acta Pathol Microbiol Scand A.* 1970;78:143–50.
- Olsen F. Inflammatory cellular reaction in hypertensive vascular disease in man. *Acta Pathol Microbiol Scand A.* 1972;80:253-56.
- Olsen F. Transfer of arterial hypertension by splenic cells from DOCA-salt hypertensive and renal hypertensive rats to normotensive recipients. *Acta Pathol Microbiol Scand C.* 1980;88:1–5.
- Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987;327(6122):524-26.
- Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 2:S170-80.
- Rao GN, Lassègue B, Alexyev RW, Griendling KK. Angiotensin II stimulates phosphorylation of high-molecular mass cytosolic phospholipase A2 in vascular smooth-muscle cells. *Biochem J.* 1994;299 (Pt 1):197-201.
- Rizzoni D, Agabiti-Rosei E. Structural abnormalities of small resistance arteries in essential hypertension. *Intern Emerg Med.* 2012;7:205-12.
- Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, Castellano M, Miclini M, Agabiti-Rosei E. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation.* 2003;108:2230-5.

- Romanowski A, Murray JR, Huston MJ, Effects of hydrogen peroxide on normal and hypertensive rats. *Pharm Acta Helv.* 1960;35:354-7.
- Roque FR, Briones AM, García-Redondo AB, Galán M, Avendaño MS, Cachofeiro V, Fernandes T, Vassallo DV, Oliveira EM, Salaices M. Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension. *Br J Pharmacol.* 2013;168:686-703.
- Royo-Bordonada MÁ, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, Villar Alvarez F, Elosua R, et al. Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Salud Pública.* 2016;90: e1-e24.
- Rudic RD1, Brinster D, Cheng Y, Fries S, Song WL, Austin S, Coffman TM, Fitzgerald GA. COX-2-derived prostacyclin modulates vascular remodeling. *Circ Res.* 2005;96:1240-47.
- Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupérez M, Suzuki Y, Egido J. Angiotensin II activates nuclear transcription factor kappa B in aorta of normal rats and in vascular smooth muscle cells of AT1 knockout mice. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16 Suppl 1:27-33.
- Sales ML, Schreiber R, Ferreira-Sae MC, Fernandes MN, Piveta C, Cipolli JA, Calixto A, Matos-Souza JR, Geloneze B, Franchini KG, Nadruz W Jr. The functional Toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphism is associated with lower left ventricular mass in hypertensive women. *Clin Chim Acta.* 2010;411:744-48.
- Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, Richarts L, Zhu E, Fazekas de St Groth B, Nanan R. Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J Immunol.* 2009;183:7023-30.
- Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: mechanisms and treatment. *Hypertension.* 2012;59:367-74.
- Schönbeck U, Sukhova GK, Graber P, Coulter S, Libby P. Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol.* 1999;155:1281-91.
- Seaberg EC, Munoz A, Lu M, Detels R, Margolick JB, Riddler SA, Williams CM, Phair JP, Multicenter ACS. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS.* 2005;19:953-60.
- Society of Actuaries. Build and blood pressure study. Chicago; 1959.
- Solak Y, Afsar B, Vaziri ND, Aslan G, Yalcin CE, Covic A, Kanbay M. Hypertension as an autoimmune and inflammatory disease. *Hypertens Res.* 2016;39:567-73.
- Sparks MA, Makhanova NA, Griffiths RC, Snouwaert JN, Koller BH, Coffman TM. Thromboxane receptors in smooth muscle promote hypertension, vascular remodeling, and sudden death. 2013;61:166-73.

- Svendsen UG. The importance of thymus in the pathogenesis of the chronic phase of hypertension in mice following partial infarction of the kidney. *Acta Pathol Microbiol. Scand A* 1977;85:539-47.
- SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-16.
- Tang EH, Vanhoutte PM. Gene expression changes of prostanoid synthases in endothelial cells and prostanoid receptors in vascular smooth muscle cells caused by aging and hypertension. *Physiol Genomics.* 2008;32:409-18.
- Tian XY, Wong WT, Leung FP, Zhang Y, Wang YX, Lee HK, Ng CF, Chen ZY, Yao X, Au CL, Lau CW, Vanhoutte PM, Cooke JP, Huang Y. Oxidative stress-dependent cyclooxygenase-2-derived prostaglandin f(2) impairs endothelial function in renovascular hypertensive rats. *Antioxid Redox Signal.* 2012;16:363-73.
- Touyz RM, Schiffrin EL. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev.* 2000;52:639-72.
- Touyz RM, Tabet F, Schiffrin EL. Redox-dependent signalling by angiotensin II and vascular remodelling in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2003;30:860-66.
- Viel EC, Lemarié CA, Benkirane K, Paradis P, Schiffrin EL. Immune regulation and vascular inflammation in genetic hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298:H938-44.
- Virdis A, Colucci R, Neves MF, Rugani I, Aydinoglu F, Fornai M, Ippolito C, Antonioli L, Duranti E, Solini A, Bernardini N, Blandizzi C, Taddei S. Resistance artery mechanics and composition in angiotensin II-infused mice: effects of cyclooxygenase-1 inhibition. *Eur Heart J.* 2012;33:2225-34.
- Virdis A, Colucci R, Versari D, Ghisu N, Fornai M, Antonioli L, Duranti E, Daghini E, Giannarelli C, Blandizzi C, Taddei S, Del Tacca M. Atorvastatin prevents endothelial dysfunction in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats: role of cyclooxygenase 2-derived contracting prostanoids. *Hypertension.* 2009;53:1008-16.
- Virdis A, Bacca A, Colucci R, Duranti E, Fornai M, Materazzi G, Ippolito C, Bernardini N, Blandizzi C, Bernini G, Taddei S. Endothelial dysfunction in small arteries of essential hypertensive patients: role of cyclooxygenase-2 in oxidative stress generation. *Hypertension.* 2013;62:337-44.
- Wang M, FitzGerald GA. Cardiovascular biology of microsomal prostaglandin E synthase-1. *Trends Cardiovasc Med.* 2010;20:189-95.
- Wenzel U, Turner JE, Krebs C, Kurts C, Harrison DG, Ehmke H. Immune Mechanisms in Arterial Hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:677-86.

- White FN, Grollman A. Autoimmune factors associated with infarction of the kidney. *Nephron*. 1964;1:93-102.
- Widlansky ME, Price DT, Gokce N, Eberhardt RT, Duffy SJ, Holbrook M, Maxwell C, Palmisano J, Keaney JF Jr, Morrow JD, Vita JA. Short- and long-term COX-2 inhibition reverses endothelial dysfunction in patients with hypertension. *Hypertension*. 2003;42:310-15.
- Wiggers GA, Peçanha FM, Briones AM, Pérez-Girón JV, Miguel M, Vassallo DV, Cachofeiro V, Alonso MJ, Salices M. Low mercury concentrations cause oxidative stress and endothelial dysfunction in conductance and resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295:H1033-43.
- World Health Organization. A global brief on hypertension. World Health Day, 2013. http://ish-world.com/downloads/pdf/global_brief_hypertension.pdf
- Wu J, Thabet SR, Kirabo A, Trott DW, Saleh MA, Xiao L, Madhur MS, Chen W, Harrison DG. Inflammation and mechanical stretch promote aortic stiffening in hypertension through activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Circ Res*. 2014;114:616-25.
- Xie F, Hu Y, Turvey SE, Magee LA, Brunham RM, Choi KC, Kraiden M, Leung PC, Money DM, Patrick DM, Thomas E, von Dadelszen P. Toll-like receptors 2 and 4 and the cryopyrin inflammasome in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG*. 2010;117:99-108.
- Youn JC, Yu HT, Lim BJ, Koh MJ, Lee J, Chang DY, Choi YS, Lee SH, Kang SM, Jang Y, Yoo OJ, Shin EC, Park S. Immunosenescent CD8+ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension*. 2013;62:126-33.
- Zhang MZ, Yao B, Wang Y, Yang S, Wang S, Fan X, Harris R. C. Inhibition of cyclooxygenase-2 in hematopoietic cells results in salt-sensitive hypertension. *J Clin Invest*. 2015;125:4281-94.

CONTESTACIÓN DE LA EXCMA. SRA. DOÑA M^a TERESA
MIRAS PORTUGAL AL DISCURSO DE INGRESO
COMO ACADÉMICA DE NÚMERO
DE LA EXCMA. SRA. DOÑA MERCEDES SALAICES SÁNCHEZ.

1 DE JUNIO DE 2017
EN LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

*Excmo. Sr. Presidente,
Excmas. y Excmos. Señoras y Señores Académicos,
Señoras y Señores,*

Como miembro de esta Real Academia Nacional de Farmacia del Instituto de España, agradezco a la Junta de Gobierno de nuestra Real Institución que me haya propuesto para contestar al discurso de ingreso como Académica de Número, de la Doctora Mercedes Salaices Sánchez, Catedrática de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Me resulta especialmente gratificante este honroso cometido pues, aunque la brillante personalidad y logros científicos y académicos de la Doctora Mercedes Salaices son de sobra conocidos por los aquí presentes, este acto me permite resaltar los méritos que avalan su trayectoria vital y profesional.

El mundo de la ciencia y la docencia está lleno de encuentros entre sus actores, así pues, permítanme que comience con el relato de cómo y cuando conocí a la Dra. Salaices. Era octubre de 1978, yo había obtenido una plaza de Profesor Titular numerario en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Pensaba que era la única farmacéutica, y pionera, en aquella novísima facultad, pero cual sería mi sorpresa cuando recibí la visita del Dr. Jesús Marín, quien nos dejó demasiado pronto, y a la por entonces Profesor Ayudante, una jovencísima, Mercedes Salaices, que estaba haciendo su tesis con él, ambos farmacéuticos y de los primeros miembros del Departamento de Farmacología de la UAM. Por eso creo que su llegada a esta Real Academia después de una bien delineada y fecunda trayectoria es también, en cierto modo, el reconocimiento al valor de los que abren frontera.

SU TRAYECTORIA VITAL

La Dra. Salaces nació en Madrid en 1952, de raíces avileñas, ya que su madre nació en Gavilanes y su padre, aunque nacido en Madrid, se crio también en el mismo pueblo. La sierra de Gavilanes la conforman impresionantes y escarpados riscos del macizo oriental de la sierra de Gredos. Ese lugar idílico disfruta de un microclima más clemente y es un poco su refugio y lugar de descanso con su familia, en donde hace largas caminatas, una de sus grandes aficiones, rodeada de maravillosos paisajes.

Su madre dedicada a cuidar de la familia y su padre militar, le inculcaron, lo mismo que a sus hermanos, el valor del esfuerzo, del estudio, de la responsabilidad y el método de trabajo con una organización disciplinada. De ese modo consiguieron con una economía modesta que todos sus hijos hicieran brillantes carreras universitarias:

Su hermano mayor, Luis, Ingeniero Agrónomo ha sido Vicepresidente y Presidente de La Unión Internacional para la Protección de las Obtenciones Vegetales (UPOV)). Su hermana Carmen es economista y trabaja en el Instituto Nacional de Estadística (INE) como jefa del área del Movimiento Natural de la Población. Y Mercedes es Catedrática de Farmacología en la Facultad de Medicina de la UAM, por eso cuando nos conquista por su sencillez y dulzura natural, es necesario entrever que es la envoltura de un tesón de hierro, disciplinado, valiente y curtido por las montañas de Gredos.

Se casó en 1975, recién acabada su primera licenciatura, con el Dr. Santiago González, también de la profesión sanitaria, en este caso médico y educaron a sus hijos en los mismos principios y valores, Marta es médico y actualmente es jefa de Servicio de Neurología en el Hospital de Torrejón; David es publicista, con gran creatividad y muy original. Tiene dos nietos Alberto y Nicolás, de 10 y 7 años, y otro que seguramente está llegando en la fecha de lectura de este discurso. Los adora y le encanta ejercer de abuela, es una persona feliz y se le nota.

La Dra. Salaces, Mercedes, recuerda con gran cariño sus estudios primarios y los de bachillerato realizados en el instituto "Isabel la Católica", con una especial mención a la Profesora Bernal, que le enseñó biología y la motivó para sus estudios universitarios y vocación científica. Sin duda, cada uno de los aquí presentes, tenemos especial recuerdo de alguno de nuestros profesores, de su dedicación, entusiasmo y conocimiento, a los que, en cierto modo, debemos nuestra vocación científico docente. Esto debería de hacernos

reflexionar sobre la necesidad de una enseñanza de gran calidad al inicio del aprendizaje y el respeto que merecen los que la imparten.

SUS ESTUDIOS UNIVERSITARIOS

La Dra. Salaices, tras aprobar el examen preuniversitario, inicia en 1970, los estudios de Biología en la Universidad Complutense de Madrid. Estando ya en tercer curso de licenciatura, decidió comenzar los de Farmacia y simultáneos con los de Biología. En aquel momento, sin el corsé de los planes de estudio de Bolonia se podía hacer con cierta facilidad por varios motivos, el primero, porque las dos Facultades, en la Universidad Complutense, estaban cerca, el segundo, porque entre ambas licenciaturas se convalidaban bastantes asignaturas y el tercero, que al ser planes de estudio más racionales, quedaba tiempo libre para pensar, hacer teatro, tocar en la tuna, o para los muy disciplinados estudiar una segunda licenciatura.

Su motivación inicial para estudiar Farmacia fue ampliar las posibilidades de trabajo futuro, sin embargo pronto fue conquistada por el contenido de las materias específicas, de hecho se dedicó a la ciencia farmacéutica en su vida profesional. Finaliza sus estudios de Biología en 1975 y los de Farmacia en 1978, cuando ya era profesor ayudante en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, casada y con hijos. En ambas licenciaturas encontró magníficos profesores y los recuerda con especial afecto: el Profesor Fraile de Fisiología, el Profesor Lacadena de Genética, el Profesor Cadórniga de Galénica, la Profesora Pilar Pardo de Farmacognosia, el Profesor Rivas de Botánica y el Profesor Doadrio de Química Inorgánica, de quien recuerda sus magníficas clases, cuasi magnéticas, a las que atendía con infinitas ansias de aprender. Habrán Vds constatado que la gran mayoría de los citados, han sido, o son, Académicos de Número de esta Real Academia. La razón, pues que uno de los grandes lemas de nuestra Institución es hacer buena ciencia y saber transmitirla.

En aquellos años de 1970 a 1975, Mercedes Salaices, pasaba su tiempo completo en el campus de la UCM, y lo define como “toda una experiencia académica y de vida”, incluido algún susto. Eran los años del final del franquismo y la universidad era el lugar por excelencia de protesta y manifestaciones. Y aunque estaba inmersa en dos carreras universitarias, sin tiempo excesivo para la protesta, en el año 1973 debieron de encontrar sospechosos sus continuos trasiegos entre las dos facultades, cargada de apuntes. Así pues,

un día a las 12 de la noche se presentó en su casa una pareja de la policía para registrarla, porque tenían la sospecha de que podía estar guardando panfletos subversivos. Obviamente, no encontraron nada pero la citaron para declarar al día siguiente en la Puerta del Sol. Su padre fue con ella y todo quedo en susto.

No obstante, es posible que la policía tuviera cierto grado de razón. Pensemos francamente, las ciencias son siempre subversivas, ya que todo lo cuestionan y antes o después cambian los dogmas científicos establecidos, e instalan otros nuevos tratando de convencer, al menos durante un cierto tiempo.

El reducto personal del estudio para alcanzar conocimiento, fue analizado por el filósofo francés, Michael Foucault, uno de los partícipes en las protestas del mayo del 68, Profesor de Historia de los Sistemas de Pensamiento y considerado el mejor filosofo del siglo XX, quien lo plasmo en una frase: **“El saber es el único espacio de libertad del ser”**. Visto desde ese ángulo, cualquier científico es un revolucionario en potencia.

Pero, prosigamos, antes de finalizar sus estudios de Farmacia, Mercedes Salaices, inicia su actividad profesional, incorporándose en enero de 1976 al Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, como Profesor Ayudante. El departamento tenía muy pocos miembros, el Director, Profesor Pedro Sanchez, a quien tengo el inmenso honor de conocer, se tuvo que ocupar en esa primera etapa de organizarlo, ayudado por los Profesores Bernardino Gómez y Jesús Marín. Este último, con la Tesis Doctoral recién acabada en 1975. Estas circunstancias determinaron que Mercedes Salaices iniciara su andadura científica al lado de Jesús Marín que fue su director de Tesis y en colaboración con el Profesor y Catedrático de Fisiología Salvador Lluch. En su tema de trabajo se interesaron por conocer el papel de la inervación adrenérgica en el control del flujo sanguíneo cerebral, papel ampliamente discutido en la comunidad científica internacional, en aquellos momentos, y de difícil estudio por los complicados modelos de abordaje experimental.

Los logros obtenidos están recogidos en numerosas publicaciones y en 1980 lee su Tesis Doctoral en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid. Los resultados permitieron además consolidar el papel de la inervación adrenérgica en el control del flujo cerebral. Se cumplía así una de las constantes en el desarrollo científico, pensar de modo diferente o tratar de abordar lo que es más discutido desde la originalidad. Citando de nuevo a Michel Foucault: **“Todo el pensamiento moderno esta permeado por la idea de pensar lo imposible”**.

SU CARRERA CIENTÍFICA Y DOCENTE

Aspectos más destacados de su labor investigadora

La defensa de su tesis doctoral iba acompañada por un extensísimo currículum con publicaciones en las mejores revistas del área. Los mecanismos de regulación de la circulación cerebral y el papel de la inervación perivascular, constituyeron una de sus primeras áreas de investigación muy exitosa. De esa época son dos de las publicaciones que más aprecia, entre otras muchas la primera titulada: *Adrenergic vasoconstriction of the goat middle cerebral artery*, publicada en la más prestigiosa revista de aquella época el *American Journal of Physiology*, Sección de Cardiología, 234: H131-H135, de 1978. La otra publicación es la titulada: *Neurogenic vasoconstriction of cat cerebral and femoral arteries*. *General Pharmacology* 13: 361-368, de 1983.

Ya nunca dejaría de estudiar el control del flujo sanguíneo, sus anomalías y como remediarlas, aunque desde muy diversos ángulos. Este tema ha sido su fascinación y su talismán.

En el año 1983 obtiene una plaza de plaza de Profesor Adjunto del área de Farmacología en un concurso oposición a nivel nacional, solicitando ser adscrita al mismo departamento de la UAM. Aquellas épocas heroicas son recordadas vívidamente por la Dra. Salaices, quien precisa que eran muchos los aspirantes a las escasas plazas convocadas. Los miembros del tribunal eran sorteados entre todos los catedráticos y titulares de España y después se escogía por orden de prelación según la calificación obtenida ¡Cuanto esfuerzo!

En los siguientes 13 años, en su época como profesor titular, desde 1983 hasta 1996 en que toma posesión como Catedrática de Farmacología de la UAM, la Dra Salaices sigue centrada en el estudio de diferentes mecanismos implicados en el mantenimiento de la función y estructura vascular en situaciones fisiológicas o patológicas. Destacando entre sus líneas de investigación:

1. El estudio de los cambios en la reactividad y en la inervación vascular cerebral inducidas por la hemorragia subaracnoidea experimental.
2. La caracterización de receptores pre y postsinápticos adrenérgicos, colinérgicos y serotoninérgicos en diferentes tipos de vasculares.
3. El papel de la Na-K ATPasa en la regulación del tono vascular.

Ya como catedrática a partir de 1996, prosigue hasta la actualidad el estudio de:

4. La modulación endotelial del tono vascular y sus alteraciones asociadas al envejecimiento, la hipertensión o la diabetes.
5. El estudio del papel de las isoformas de la óxido nítrico sintasa, NOS, y la ciclooxigenasa-2, COX-2, en la regulación del tono vascular en situaciones fisiológicas y patológicas.
6. Los efectos cardiovasculares de metales pesados.
7. La importancia del ejercicio físico en las alteraciones vasculares funcionales y estructurales asociadas a la hipertensión.

Y finalmente:

8. Los mecanismos inflamatorios asociados al daño vascular en hipertensión.

Como podemos constatar los estudios a nivel vascular de diversas situaciones fisiopatológicas y tóxicas han sido el eje de su investigación en todos estos años, con un notable éxito de publicaciones y colaboraciones con los grupos de investigación más relevantes tanto en España como en el extranjero. Me permitiré destacar el artículo en colaboración con el Dr. Vassallo sobre los efectos tóxicos del mercurio a nivel vascular del año 2008: *Low mercury concentrations cause oxidative stress and endothelial dysfunction in conductance and resistance arteries*. Publicado en el American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology. 295:H1033-43. 2008.

De igual modo otros artículos sobre el efecto de los prostanoides en el daño vascular en hipertensión han sido ampliamente citados, entre ellos del año 2005: *Hypertension increases the participation of vasoconstrictor prostanoids from cyclooxygenase-2 in phenylephrine responses*. En la revista J Hypertens 23:767-77.2005. Otro de ellos es el titulado *Reciprocal relationship between reactive oxygen species and cyclooxygenase-2 and vascular dysfunction in hypertension*. En la revista Antioxid Redox Signal. 18(1):51-65, en el año 2013. Podríamos seguir ampliamente, aunque no quiero olvidar otro de los artículos referencia del año 2016 titulado: *Role of COX-2-derived PGE2 on vascular stiffness and function in hypertension*. Publicado en el Br J Pharmacol (9):1541-55, 2016.

Otros artículos muy relevantes de estos años son los dedicados a la regulación de COX-2 y NOX-1 por HuR, en 2015. *HuR mediates the synergistic effects of angiotensin II and interleukin 1 β on vascular COX-2 expression and cell migration*. Publicado en el Br J Pharmacol. 2015; 172(12):3028-42. Así como el publicado en 2016 titulado: *HuR is required for NOX-1 but not NOX-4 regulation by inflammatory stimuli in vascular smooth muscle cells*. Publicado en J Hypertens 34(2):253-65 2016.

Si hacemos un pequeño resumen en números la Dra. Salaices tiene el máximo de seis sexenios de investigación reconocidos, 189 artículos publicados en revistas del Science citation Index, SCI, de las cuales más de la mitad en el primer cuartil, o primer decil. Destacar, 11 tesis en los últimos 10 años, aunque a eso yo lo denomino docencia de alto nivel y exigencia. Incluso una patente sobre obtención de biosensores, actualmente en explotación por la empresa NANOATE SL.

A todo este esfuerzo es necesario añadir su amplia labor como *referee* de importantes revistas del área, entre otras del Br. J. Pharmacol.; Life Sci.; Biochem. Pharmacol.; Plos One; Am. J. Physiol. y un larguísimo etc.

Esta labor evaluadora no se reduce solamente a los artículos de las revistas internacionales, ya que en España los Paneles de Expertos, como el del Programa Academia, son algo muy usual y cada vez hay más Comisiones de Evaluación: de proyectos, desde los del Plan Nacional, a todo tipo de variantes.

Desafortunadamente, como hay poco dinero muchos de los investigadores se pasan la mitad de su tiempo preparando y enviando propuestas, restando así eficiencia a su trabajo experimental. Otra mitad del tiempo de muchos investigadores está dedicada a la lectura y evaluación de un número ingente de proyectos, la mayoría de los cuales a pesar de ser de calidad sin posibilidades de financiación. En el caso de la Dra. Salaices el trabajo es todavía más exigente, ya que es miembro de muchos comités internacionales y evalúa proyectos para instituciones tan prestigiosas como la Israel Science Foundation , El FONCYT de Argentina y la Danish Council for Science entre otras.

Para trabajar es necesario conseguir financiación y la Dra. Salaices ha tenido que moverse mucho para costear los trabajos de alto nivel, que necesitan adecuación del equipamiento y productos que siempre muy caros para las dotaciones disponibles en la Universidad española. Recuerda con especial cariño el primero de todos como investigador principal. Era un FIS, del Fondo de Investigaciones Sanitarias, en el año 1987, titulado: *Interferencia de*

los agonistas y antagonistas de Ca con los canales de Ca pre y postsinápticos en arterias cerebrales y periféricas. FISS, 87/1258. Enero 1987-Diciembre 1987. 800.000 pts. IP: Mercedes Salaices Sánchez.

Desde entonces ha llovido mucho, pero no ha dejado de luchar por una financiación adecuada, consiguiendo proyectos del Plan Nacional, del Instituto de Salud Carlos III y otros muchos. De gran importancia han sido los Proyectos de la Red Cardiovascular y el CIBER de Enfermedades Cardiovasculares, porque tenían la gran ventaja de permitir financiar la contratación de personal, lo que ha incrementado el número de investigadores contratados en su grupo desde 2003.

Destacar algunos de sus principales proyectos:

1. Factores de riesgo, evolución y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y sus mecanismos moleculares y celulares, RECAVA (Red Cooperativa de investigación de 15 Centros de Investigación y 57 grupos). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad (C03/01). 2003- 2006. Cuantía de la subvención a los 8 grupos del nodo UAM: 2003: 820537 €; 2004: 556027 €; 2005: 569911 €; 2006: 90000 €. Investigador responsable: Mercedes Salaices Sánchez (Grupo 7 del nodo de la Universidad Autónoma de Madrid).
2. Factores de riesgo, evolución y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y sus mecanismos moleculares y celulares (red RECAVA). Instituto de Salud Carlos III (RD06/0014/0011). 2007-2012. 324.954,93 €. IP: Mercedes Salaices.
3. Red de Investigación Cardiovascular (RIC). Instituto de Salud Carlos III (RD12/0042/0024). 2013-2016. 203.300 €. IP: Mercedes Salaices.
4. CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CB16/11/00286). Instituto de Salud Carlos III. 2017-IP: Mercedes Salaices Sánchez.

Estas redes de investigación han sido muy útiles para establecer colaboraciones científicas muy productivas y las publicaciones de la Dra. Salaices dejan constancia de ese beneficio mutuo que surge de la interacción, donde lo obtenido no es nunca una suma aritmética, sino una autentica multiplicación del valor de los resultados y su trascendencia, al poder interaccionar con otras cabezas brillantes.

El innegable valor del trabajo de la Dra. Salaices en el estudio de los mecanismos implicados en las alteraciones funcionales, estructurales y mecánicas de la vasculatura en diversas patologías cardiovasculares, no pasaba desapercibido en una facultad de medicina. Su grupo, de “Fisiología y Farmacología Vascular”, pertenece al Instituto de Investigación hospitalario de la PAZ, conocido como IDIPAZ, foro de encuentro entre lo básico y lo clínico para una rápida traslación de los hallazgos científicos más relevantes al campo de la terapéutica.

Su trabajo de investigación puntero ha recibido numerosos premios y distinciones, entre ellos:

El Premio Nacional a Investigadores Jóvenes de la Sociedad Española de Farmacología en 1986.

El Premio en Farmacología 2009 al mejor proyecto de Investigación de la SEF y Almirall Prodesfarma.

El Premio del Instituto de Investigaciones Sanitarias del Hospital La Paz, al mejor trabajo publicado en 2013.

Entre otros muchos.

Aspectos más relevantes de su labor docente

Como todo profesor universitario que lleva con orgullo impartir sus asignaturas actualizadas, la docencia es una parte inseparable de la investigación, ya que esta obliga a llevar al día la información del área lo que redundará en la actualización del programa. La Dra. Salaices, conocía muy bien la necesidad de armonizar ambas facetas y lo practicó desde el primer momento de su llegada al departamento de farmacología en 1976 hasta la actualidad, es decir durante más de 40 años continuados de docencia e investigación.

Durante su larga trayectoria ha impartido todas las materias del departamento y actualmente imparte docencia regular de Farmacología a los alumnos de los grados de Medicina, Enfermería y Nutrición. Asignaturas específicas del Máster de Investigación Farmacológica y también en el Programa de Doctorado del Departamento de Farmacología. Destacando además las invitaciones a impartir numerosas conferencias.

Su capacidad de trabajo y su calidad humana para tratar temas complejos con discreción y sensibilidad, hacen de ella una persona muy adecuada para abordar problemas de gestión, tanto de la actividad científica, como de comités que marcan las líneas para un desarrollo futuro de las disciplinas de biomedicina. Por estos motivos fue nombrada Vicerrectora de estudiantes de la Universidad Autónoma de Madrid, entre 1994 y 1999. Miembro del comité de expertos del grupo de salud para la elaboración del IV PRICYT de la Comunidad de Madrid, etc.

Su compromiso e interés por las actividades desarrolladas en la Real Academia Nacional de Farmacia quedaron patentes cuando fue nombrada Académica Correspondiente y presentada por el Excmo. Sr. Don Ángel Villar del Fresno en Mayo de 2013. Su discurso, como no podía ser de otro modo, se titulaba: *“Estrés oxidativo, prostanoïdes y alteraciones vasculares en la hipertensión”*. Ahora da un paso mas al leer su discurso de ingreso.

COMENTARIOS AL DISCURSO DE INGRESO DE DOÑA MERCEDES SALAICES SÁNCHEZ

En su discurso de ingreso la Dra Salaires nos ha mostrado su amplia experiencia y conocimiento en un tema de gran trascendencia para esta Real Academia Nacional de Farmacia, titulado *“Inflamación y disfunción vascular en hipertensión”*.

En el cual deja constancia de la importancia de la ciencia básica para comprender el funcionamiento del sistema vascular, su complejidad anatómica y funcional, debido a la gran variedad de la vasculatura arterial y venosa, y de los mecanismos que controlan su funcionamiento. La hipertensión es sin duda el factor de riesgo más importante en el desarrollo de un episodio cardiovascular, estando de acuerdo médicos y científicos. Añadido a esto, están los informes de la Organización Mundial de la Salud (WHO 2013) y del Instituto Nacional de Estadística (INE 2015) que coinciden en responsabilizar a las enfermedades cardiovasculares como la primera causa de fallecimientos. Este hecho incrementa la importancia del tema escogido por su relevancia sanitaria y social.

Son muchos los investigadores que en el pasado y en la actualidad han estado y están fascinados por el funcionamiento cardiovascular, entre ellos la Dra Salaires. Mucho antes que ella, una similar fascinación debió de

sentir Leonardo da Vinci cuando comenzó a diseccionar el corazón de buey y cuando tuvo la oportunidad de hacerlo en el de un ser humano. En este caso, el corazón era de un hombre fallecido con 100 años de edad y donde describe por vez primera la enorme diferencia en los vasos y los acúmulos internos existentes, lo que se conoce como enfermedad de las arterias coronarias. Más de 500 años más tarde, una de las causas más comunes de muerte en el mundo occidental está relacionada con anomalías del sistema cardiovascular, como ya hemos citado.

La Dra Salaices nos ha puesto en antecedentes de los diversos orígenes que puede tener la disminución del diámetro de los vasos sanguíneos y cuáles son los mecanismos moleculares que explican el desarrollo de la hipertensión en muchas de sus excelentes publicaciones.

Dada la amplitud del tema se ha centrado de modo más específico en tratar de comprender la relación existente entre el desarrollo de hipertensión y la inflamación vascular. Visto desde otro ángulo, es tratar de comprender como el sistema inmune, esencial para nuestra defensa de los virus bacterias u otros elementos extraños, puede volverse contra nosotros mismos en un exceso de celo por protegernos.

El sistema inmune innato (SII), con sus variados tipos de células, nos dejó constancia de su poder desde los primeros experimentos de Elie Metchnikoff, Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1908, quien descubrió la capacidad de los glóbulos blancos de “comerse”, fagocitar es más científico, las bacterias. Hoy día conocemos la diferenciación de las células madre de la médula ósea, su maduración según el entorno, los factores de crecimiento específicos y la posibilidad de permanecer en reposo o latente hasta que llega el problema. La primera noticia de su peligrosa misión nos la dieron los macrófagos, generalmente en estado de reposo, pero que se al ser atraídos a las zonas donde se haya producido la infección, son capaces de reconocer las envueltas bacterianas y fagocitar las bacterias a las que va a digerir, con una mezcla de enzimas hidrolíticos, formando péptidos que van a ser presentados como antígenos para que los otros tipos de linfocitos fabriquen anticuerpos. Pero también ingieren las células muertas de los tejidos del entorno. Hoy día los receptores presentes en las células del sistema inmune innato, son capaces de reconocer y activarse por señales muy diversas. En este grupo, están incluidos en un grupo denominado PRR (*Pattern Recognition Receptors*), que como su nombre indica, reconocen patrones de conformación, RNA, DNA bacterianos, membranas bacterianas de la envuelta. A todos

estos añadiremos algunas moléculas procedentes de nuestras propias células y que pueden incrementar la respuesta inmune, desde el ATP, hasta las lipoproteínas oxidadas. De este modo actúan como un todo armonizado para aumentar su eficiencia, pero a veces se pasan e inducen una inflamación a nivel de las áreas donde se ha producido el daño, o mucho más alejadas si los factores reguladores liberados son muy abundantes.

La Dra Salaices documenta en su discurso las sospechas que desde hace más de 50 años trataban de relacionar el sistema inmune con la hipertensión, desde A. Grollman, quien publica en la revista *Nephron* en 1964, el artículo de la discordia: *Autoimmune factors associated with infarction of the kidney*. Fue un adelanto de otros muchos, las evidencias de una probable participación del sistema inmune se acumulaban, pero eran tantos los factores, y situaciones contradictorias que se echaba en falta una metodología más poderosa y definitoria, capaz de estructurar los datos disponibles.

La llegada de los ratones transgénicos, con componentes alterados o KO de componentes definidos del sistema inmune permitió, el avance definitivo en este campo, todavía en plena euforia de descubrimientos. En la actualidad conocemos la importancia de los linfocitos T y de las citoquinas que liberan, y de las catecolaminas en exceso que llevan a una vasoconstricción de arterias y arteriolas, con el subsiguiente acúmulo en esas regiones de monocitos y macrófagos.

Entre la larga serie de citoquinas liberadas, se incluyen entre las más relevantes la interleuquina-17, el interferón- γ , el factor de necrosis tumoral- α y la interleuquina-6, que favorecen la disfunción vascular y el daño, incrementando la retención de sodio y la resistencia vascular sistémica. Las cascadas de señalización celular son muy diversas pero como muy bien describe la Dra. Salaices, se relacionan con la formación de especies reactivas de oxígeno en las células dendríticas.

En noviembre del año 2011, organizado por el Excmo. Académico Don Juan Ramón Lacadena, celebramos aquí, en la sesión de los Premio Nobel, la concesión del Premio de Fisiología o Medicina a tres grandes investigadores cuyos descubrimientos fueron decisivos para desentrañar el funcionamiento del sistema inmune. Uno de ellos, el profesor Hoffmann, nacido en Luxemburgo, pero de nacionalidad francesa, que fue director del Instituto de Biología Molecular y Celular de Estrasburgo y Presidente de la Academia de Ciencias de Francia, recibe el galardón por el descubrimiento de las Células dendríticas, su función clave en la inmunidad innata y las consecuencias de sus alteraciones.

Gracias a los trabajos pioneros de Hoffmann conocemos hoy día los receptores que al ser activados disparan su función, y se establece una conexión entre el estrés oxidativo en las células dendríticas y la activación de las células T que infiltran la capa adventicia y perivascular, actuando posteriormente sobre el musculo liso. Esta infiltración requiere de especies reactivas de oxígeno (ROS), y la activación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), haciendo el endotelio vascular más permeable y si se prolonga en exceso esta sobre activación, se pierde la flexibilidad de la membrana, que responde a los latidos cardiacos con ciclos de dilatación y vuelta al reposo por su gran flexibilidad (para revisión ver: *Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Circ Res. 2015*).

CONSIDERACIÓN FINAL

Quedan muchas cosas por comprender y la Dra. Salaices nos ha hecho una excepcional puesta al día para entrar al dúo estrechamente interconectado de la hipertensión y el sistema inmune. Pero es necesario tener en cuenta cual es la definición que existe para un farmacólogo y que lo diferencia del resto de los científicos:

Los científicos, en general y los de ciencias de la vida en particular, tratan de comprender como son las leyes que rigen sus áreas, en nuestro caso, como funcionan los seres vivos. Los farmacólogos por el contrario, son los únicos que tratan de alterar su funcionamiento, para revertir una situación molesta.

He tratado de exponer ante Ustedes los méritos que concurren en la Dra. Mercedes Salaices Sánchez, quisiera, y espero, que esta presentación haya sido oportuna y objetiva, sin que mi amistad y afecto alteren lo que son sus grandes logros.

Es seguro que sabrá, en todo momento, andar un camino seguro, brillante y solidario en esta Real Academia Nacional de Farmacia y es para mí un honor en nombre de todos desearle que su andadura sea continuada, larga, fértil y venturosa.

He dicho

Madrid 1 de Junio de 2017.

M^a Teresa Miras Portugal
Académica de Número de la RANF.

