

ACERCA DE ESTENOSE VASCULAR, RE-ESTENOSE E LECTINA LIGADORA DA MANOSE

On vascular stenosis, restenosis and mannose binding lectin

Barbara Stadler **KAHLOW**, Rodrigo Araldi **NERY**, Thelma L **SKARE**,
Carmen Australia Paredes Marcondes **RIBAS**, Gabriela Piovezani **RAMOS**, Roberta Dombroski **PETISCO**

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia, Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba/Instituto de Pesquisas Médicas Curitiba, PR, Brasil

DESCRITORES: Isquemia. Lectina de ligação à manose. Complemento.

Correspondência:
Thelma L Skare
E mail: tskare@onda.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 21/05/2015
Aceito para publicação: 03/09/2015

HEADINGS - Ischemia. Mannose binding lectin. Complement.

RESUMO - Lectina de ligação à manose é uma lectina instrumental na imunidade inata. Ela reconhece padrões de hidratos de carbono encontrados na superfície de um grande número de microrganismos patogênicos, que ativam o sistema complemento. No entanto, esta proteína parece aumentar o dano tecidual após isquemia. Neste trabalho são revisados alguns aspectos do papel nocivo da lectina de ligação à manose na lesão de isquemia/reperfusão.

ABSTRACT - Mannose binding lectin is a lectin instrumental in the innate immunity. It recognizes carbohydrate patterns found on the surface of a large number of pathogenic micro-organisms, activating the complement system. However, this protein seems to increase the tissue damage after ischemia. In this paper is reviewed some aspects of harmful role of the mannose binding lectin in ischemia/reperfusion injury.

INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma das principais causas de morte na sociedade moderna⁶. Esta doença tem exigido grande esforço de toda a comunidade médica não apenas em medidas de prevenção, mas também no desenvolvimento de novos medicamentos para o seu tratamento assim como de procedimentos de revascularização, a fim de evitar as suas complicações isquêmicas.

O processo da aterosclerose se inicia com o espessamento focal da íntima e acúmulo de macrófagos carregados de lipídios (também chamados de células espumosas). As células musculares lisas se hipertrofiam espessando a camada íntima e os lipídios se acumulam tanto no meio intracelular como extracelular, produzindo a chamada estria gordurosa ou fatty streak, que é o nicho inicial para formação da placa aterosclerótica⁶. Devido ao elevado nível de oxidação de lipoproteínas de baixa densidade no local, o que atrai uma grande quantidade de macrófagos e linfócitos T, aparece processo inflamatório crônico^{6,36}. Placas flexíveis podem se romper de maneira súbita favorecendo o desenvolvimento de trombos e, incidentalmente, levando a morte dos tecidos por infarto⁴. Sendo um elemento ativo da resposta inflamatória, o sistema do complemento está envolvido no processo da inflamação e produtos de ativação do complemento têm sido encontrados em placas ateroscleróticas²⁵.

Os stents e as angioplastias podem ser utilizados para reduzir a incidência de eventos clínicos isquêmicos. O uso do stent coronariano, por exemplo, tornou-se amplamente aceito na prática médica²⁷. Apesar de evidências relevantes que favorecem seu uso, como alta taxa de sucesso e certa facilidade para repetir o procedimento quando necessário, vários problemas associados a esta técnica ainda persistem, incluindo-se nisso a re-estenose dentro do vaso tratado^{1,10,19,20,28}. O fenômeno de re-estenose é, atualmente, objeto de intensa pesquisa em diferentes áreas do campo biomédico e terapêutico. Entende-se por re-estenose, a re-ocorrência de uma estenose definida como redução da circunferência do lúmen arterial de 50% ou mais. A maioria desses pacientes necessitará de nova angioplastia no prazo de seis meses^{9,28}.

A re-estenose aparece, principalmente, devido à formação da neo-intima, gerada por migração e proliferação de células da musculatura lisa¹². A formação da neo-intima é necessária para a cicatrização dos vasos após o implante do stent, mas a sua formação excessiva restringe o lúmen vascular tendo efeito deletério³³. Fatores que contribuem para a re-estenose são isquemia/reperfusão local, alterações da tensão de cisalhamento

da corrente sanguínea, níveis de proteína C reativa e de homocisteína séricas e fatores imunológicos, entre outros⁹. Este é um evento destrutivo que aparece como complicações pós-operatórias em angioplastias, operações de bypass ou implante de stents. Apesar do fato de que a re-estenose difere fisiopatogeneticamente da obstrução por aterosclerose, o sistema complemento parece, novamente, desempenhar um papel ativo no processo⁹.

Este texto tem por finalidade revisar o papel da lectina de ligação da manose, um componente da via do complemento pertencente ao sistema imunológico inato, na lesão da síndrome reperfusão/isquêmica e em re-estenose após procedimentos médicos.

LECTINA LIGADORA DA MANOSE: DEFINIÇÃO, ESTRUTURA E FUNÇÕES BIOLÓGICAS

O sistema do complemento humano é composto por três vias diferentes: a clássica, a alternativa e a via da lectina, mais recentemente descrita^{30,31}. A via da lectina é uma cascata ativada de maneira independente de anticorpos e que é normalmente iniciada pela ligação da lectina ligadora da manose (MBL) aos carboidratos de superfície celular externa de bactérias, protozoários, ou parasitas³². Após essa ligação, a MBL ativa o sistema do complemento, através das serina-proteases associadas à MBL (MASPs)³¹. Assim, a MBL exerce importante papel no sistema imune inato.

Na Figura 1 é possível ter visão geral dos componentes do sistema do complemento e localizar a via da lectina. A ativação da via final do complemento forma o complexo de ataque à membrana que é responsável pela força destrutiva do sistema complemento. Embora a intenção do complexo de ataque à membrana seja a de destruir microrganismos, ele pode ser prejudicial para as células hospedeiras (Figura 1).

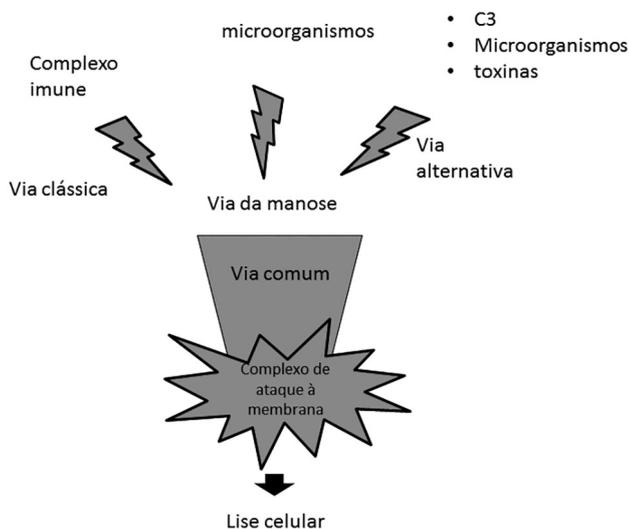


FIGURA 1- O sistema do complemento

A MBL é sintetizada no fígado, circula no soro e, em condições inflamatórias, pode deixar a circulação sendo detectada na superfície de mucosas¹⁴.

Os valores séricos dela variam amplamente de pessoa para pessoa, devido ao fato de serem determinados pelo polimorfismo genético do gene MBL-2, do cromossoma 10, o qual tem elevada prevalência de mutações^{9,14,32}. Altos níveis de MBL promovem defesa contra bactérias invasoras, mas podem ser prejudiciais ao provocar inflamação local e sistêmica através da ativação do complemento, agravando doenças inflamatórias, e aumentando o dano resultante de isquemia e reperfusão¹². Do ponto de vista evolutivo, a alta prevalência de mutações no gene da MBL sugere que níveis baixos da mesma podem ser benéficos em algumas circunstâncias¹².

O PAPEL DA MBL NA ISQUEMIA E ISQUEMIA-REPERFUSÃO DE TECIDOS

Vários estudos têm implicado altos níveis de MBL em um prognóstico ruim em eventos isquêmicos e em situações clínicas com isquemia/reperfusão.

Walsh e cols³⁵ realizaram alguns estudos experimentais em ratos (tanto do tipo selvagem como em espécies knockout ou KO para MBL) com isquemia cardíaca gerada pela ligação do ramo descendente da artéria coronária anterior esquerda, a qual foi ligada por 30 min e depois liberada. Eles demonstraram que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, medida pela ecocardiografia de camundongos do tipo selvagem, diminuiu significativamente com o experimento. Se o animal era geneticamente modificado para ser nulo para o gene da MBL (MBL KO), a perda da função ventricular esquerda estava atenuada. Injetando-se a MBL em ratos KO para MBL, houve, novamente, aumento da disfunção ventricular. Se a MBL era injetada em conjunto com anticorpos contra MBL, a disfunção tornava-se menor. Esta experiência mostra bem o papel da MBL no dano tissular de isquemia/reperfusão cardíaca e levanta algumas possibilidades terapêuticas.

A isquemia/reperfusão gastrointestinal decorre geralmente da interrupção do fluxo de sangue no interior da artéria mesentérica superior e causa hipoperfusão do intestino delgado, o que tem taxa de mortalidade em torno de 70%²⁹. Clinicamente, pode aparecer associada com sepse, choque hemorrágico, cirurgia vascular, transplante do intestino delgado^{5,17} e falência de múltiplos órgãos^{16,24}. Estudos experimentais realizados por Hart et al¹⁵, utilizando um modelo de isquemia/reperfusão intestinal em ratos, mostraram que os animais desprovidos de MBL, mas que mantinham intactas as vias clássica e alternativa do complemento, estavam protegidos contra lesão intestinal, infiltração de neutrófilos no intestino, disfunção da permeabilidade intestinal, e lesão hepática secundária medida por alteração nos valores das transaminases.

No tecido cerebral, pesquisas feitas com oclusão/reperfusão da artéria cerebral média realizado em ratos MBL-deficientes e de tipo selvagem, mostraram que o tamanho do infarto avaliado por ressonância magnética assim como as deficiências neurológicas clínicas foram menores em camundongos knockout para MBL do que nos tipos selvagens⁷.

Tomados em seu conjunto estes dados em animais experimentais demonstram o potencial do papel patofisiológico da MBL em condições de isquemia/reperfusão em grande variedade de diferentes leitos vasculares.

Estudos observacionais em humanos reforçam as conclusões obtidas em animais. Um estudo com 99 pacientes com diabetes tipo 1, submetidos a transplante simultâneo de pâncreas-rim, mostrou que os baixos níveis de lectina de ligação à manose pré-transplante podiam prever maior sobrevida do paciente e do enxerto³. Eles também demonstraram que há associação de níveis de MBL >400 ng/mL com pior sobrevida do enxerto e levantaram a hipótese de que a MBL contribui para a patogênese da lesão vascular induzida por inflamação, tanto nos vasos dos órgãos transplantados como nos vasos do indivíduo receptor³.

Em biópsias humanas, depósitos de MBL foram observados imediatamente após o transplante de rins que sofreram isquemia^{8,34}. Da mesma forma, Fiane et al¹³ encontraram considerável produção de citocinas e ativação do complemento dependente de MBL em pacientes submetidos a correção de aneurisma da aorta toracoabdominal com pinçamento local, um modelo, in vivo, em seres humanos, de isquemia-reperfusão.

Na re-estenose, o papel da MBL tem sido estudado por Rugonfalvi-Kiss et al²⁶ que observaram 123 pacientes que foram submetidos a endarterectomia de carótida e foram acompanhados por varredura duplex ultrassonográfica de carótida. Eles mostraram que a recorrência de estenose após endarterectomia carotídea teve associação com altas concentrações de MBL no soro, mediadas geneticamente.

Os mecanismos de amplificação da lesão tissular pela MBL neste contexto não são completamente compreendidos. Alguns autores postulam que a ativação de MBL favorece a trombose local⁷ já que o sistema complemento e o sistema de coagulação interagem em vários pontos^{2,22}. As proteínas da via da lectina podem induzir a formação de trombos através da ativação da trombina^{11,21}, agravando assim o dano tecidual após isquemia/reperfusão^{18,23,37}. Um efeito tóxico direto da MBL também tem sido defendido. Van der Pol et al³⁴, utilizando um modelo de isquemia renal em ratos, identificaram que, quando as células epiteliais tubulares são expostas à MBL oriunda da circulação, em situações de reperfusão, existe a internalização da MBL seguida pela rápida indução da morte das células epiteliais tubulares. Este tipo de lesão tubular mediada por MBL foi completamente independente da ativação do complemento. Tais observações sugerem que a MBL pode ter um efeito tóxico direto sobre as células e que o complexo de ataque de membrana resultante de ativação do complemento pode não ser crucial para o seu efeito deletério.

CONCLUSÃO

Embora os mecanismos pelos quais a ativação do complemento via MBL aumenta a lesão de tecidos causada por isquemia/reperfusão não estejam completamente compreendidos, o seu papel prejudicial neste contexto é claro, estando demonstrado tanto em humanos como em animais. O bloqueio específico da MBL ou a inibição da via da lectina do complemento pode representar uma estratégia terapeuticamente relevante para a prevenção do dano associado à isquemia/reperfusão.

REFERÊNCIAS

- Akiyama T, Moussa I, Reimers B, Ferraro M, Kobayashi Y, Blengino S, et al. Angiographic and clinical outcome following coronary stenting of small vessels: a comparison with coronary stenting of large vessels. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32:1610-8.
- Amara U, Rittirsch D, Flierl M, Bruckner U, Klos A, Gebhard F, et al. Interaction between the coagulation and complement system. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 632: 71-79.
- Berger SP, Roos A, Mallat MJ, Schaapherder AF, Doxiadis II, van Kooten C et al. Low pretransplantation mannose-binding lectin levels predict superior patient and graft survival after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2416-22.
- Borissoff JI, Heeneman S, Kilinc E, Kassák P, Van Oerle R, Winkers K, et al. Early atherosclerosis exhibits an enhanced procoagulant state. *Circulation.* 2010 ; 122: 821-30.
- Carden, D L. Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J. Pathol.* 2000; 190: 255-66.
- Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, Pepper J. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Br. Heart J.* 1988; 60:459-64.
- de la Rosa X, Cervera A, Kristoffersen AK, Valdés CP, Varma HM, Justicia C, et al. Mannose-binding lectin promotes local microvascular thrombosis after transient brain ischemia in mice. *Stroke.* 2014; 45:1453-9.
- de Vries B, Walter SJ, Peutz-Kootstra CJ, Wolfs TG, van Heurn LW, Buurman WA. The mannose-binding lectin-pathway is involved in complement activation in the course of renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Pathol.* 2004; 165: 1677-88.
- Denes L, Entz L, Jancsik V. Restenosis and therapy. *Int J Vasc Med.* 2012; 2012:406236.
- Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schömig A. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation.* 1998; 98: 1875-80.
- Endo Y, Nakazawa N, Iwaki D, Takahashi M, Matsushita M, Fujita T. Interactions of ficolin and mannose-binding lectin with fibrinogen/fibrin augment the lectin complement pathway. *J Innate Immun.* 2010; 2:33-42.
- Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation.* 2002; 105: 2974-80.
- Fiane AE, Videm V, Lingaas PS, Heggelund L, Nielsen EW, Geiran OR, Fung M, Mollnes TE. Mechanism of complement activation and its role in the inflammatory response after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Circulation.* 2003; 108:849-56.
- Garred P. Mannose-binding lectin genetics: from A to Z. *Biochem Soc Trans.* 2008 ;36 (Pt 6):1461-6.
- Hart ML, Ceonzo KA, Shaffer LA, Takahashi K, Rother RP, Reenstra WR, et al. Gastrointestinal ischemia-reperfusion injury is lectin complement pathway dependent without involving C1q. *J Immunol.* 2005; 174:6373-80.
- Harward TR, Brooks DL, Flynn TC, Seeger JM. Multiple organ dysfunction after mesenteric artery revascularization. *J. Vasc. Surg.* 1993. 18: 459-67.
- Homer-Vanniasinkam S, Crinnion JN, Gough M J. Post-ischaemic organ dysfunction: a review. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 1997. 14: 195-203.
- Jiang H X, Wagner E, Zhang HM, Frank M. Complement 1 inhibitor is a regulator of the alternative complement pathway. *J. Exp. Med.* 2001; 194: 1609-16.
- Kasaoka S, Tobis JM, Akiyama T, Reimers B, Di Mario C, Wong ND, et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1998 15; 32: 1630-
- Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Wilhelm M, Dirschinger J. Intersession dependence of the risk for restenosis in patients with coronary stent placement in in multiple lesions. *Circulation.* 1998; 97: 2396-401.
- La Bonte LR, Pavlov VI, Tan YS, Takahashi K, Takahashi M, Banda NK, et al. Mannose-binding lectin-associated serine protease-1 is a significant contributor to coagulation in a murine model of occlusive thrombosis. *J Immunol.* 2012; 188: 885-91.
- Markiewski MM, Nilsson B, Ekdahl KN, Mollnes TE, Lambris JD. Complement and coagulation: strangers or partners in crime? *Trends Immunol.* 2007; 28: 184-192.
- Matsushita M, Thiel S, Jensenius JC, Terai I, Fujita T. Proteolytic activities of two types of mannose-binding lectin-associated serine protease. *J. Immunol.* 2000; 165: 2637-42.
- Moore EE, Moore FA, Franciose RJ, Kim F, Biffi W, Banerjee A. The postischemic gut serves as a priming bed for circulating neutrophils that provoke multiple organ failure. *J. Trauma* 1994; 37: 881-7.
- Rugonfalvi-Kiss S, Dósa E, Madsen HO, Endrész V, Prohászka Z, Laki J, et al. High rate of early restenosis after carotid eversion endarterectomy in homozygous carriers of the normal mannose-binding lectin genotype. *Stroke.* 2005; 36: 944-8.
- Rugonfalvi-Kiss S, Dósa E, Madsen HO, Endrész V, Prohászka Z, Laki J, et al. High rate of early restenosis after carotid eversion endarterectomy in homozygous carriers of the normal mannose-binding lectin genotype. *Stroke.* 2005 ; 36: 944-8.
- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *Benestent Study Group. N Engl J Med.* 1994; 331: 489-95.
- Serruys PW, Umans V, Heyndrickx GR, van den Brand M, de Feyter PJ, Wijns W et al. Elective PTCA of totally occluded coronary arteries not associated with acute myocardial infarction; short-term and long-term results. *Eur Heart J.* 1985; 6: 2-12.
- Tendler DA. Acute intestinal ischemia and infarction. *Semin. Gastrointest. Dis.* 2003; 14: 66-76.
- Thiel S, Vorup-Jensen T, Stover CM, Schwaeble W, Laursen SB, Poulsen K, et al. A second serine protease associated with mannan binding lectin that activates complement. *Nature.* 1997, 386: 506-510
- Turner MW. Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system. *Immunol. Today.* 1996, 17:532-40.
- Turner MW. The lectin pathway of complement activation. *Res. Immunol.* 1996, 147:110-5.
- Uchida Y, Uchida Y, Matsuyama A, Koga A, Kanai M, Sakurai T. Formation of web- and membrane-like structures on the edges of bare-metal coronary stents. *Circ. J.* 2010 ;74:1830-6.
- van der Pol P, Schlagwein N, van Gijlswijk DJ, Berger SP, Roos A, Bajema IM, et al. Mannan-binding lectin mediates renal ischemia/reperfusion injury independent of complement activation. *Am J Transplant.* 2012; 12: 877-87.
- Walsh MC, Bourcier T, Takahashi K, Shi L, Busche MN, Rother RP, et al. Mannose-binding lectin is a regulator of inflammation that accompanies myocardial ischemia and reperfusion injury. *J Immunol.* 2005; 175:541-6.
- Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15:551-61.
- Wong N K, Kojima M, Dobo J, Ambrus G, Sim RB. Activities of the MBL-associated serine proteases (MASPs) and their regulation by natural inhibitors. *Mol. Immunol.* 1999; 36: 853-61.