



# Pericytes, Microvascular Dysfunction, and Chronic Rejection

Malgorzata Kloc, PhD,<sup>1</sup> Jacek Z. Kubiak, PhD,<sup>2</sup> Xian C. Li, MD, PhD,<sup>1</sup> and Rafik M. Ghobrial, MD, PhD<sup>1</sup>

**Abstract:** Chronic rejection of transplanted organs remains the main obstacle in the long-term success of organ transplantation. Thus, there is a persistent quest for development of antichronic rejection therapies and identification of novel molecular and cellular targets. One of the potential targets is the pericytes, the mural cells of microvessels, which regulate microvascular permeability, development, and maturation by controlling endothelial cell functions and regulating tissue fibrosis and inflammatory response. In this review, we discuss the potential of targeting pericytes in the development of microvascular dysfunction and the molecular pathways involved in regulation of pericyte activities for antichronic rejection intervention.

*(Transplantation 2015;99: 658–667)*

***VANESA POMERANZ***

***MAYO 2015***

- RECHAZO CRÓNICO:
  - Ateroesclerosis acelerada
  - Fibrosis
  - Daño microvascular
- El funcionamiento microvascular es fundamental para el éxito de la IS
  - Disfunción microvascular → isquemia → rechazo crónico
- ***NO HAY TRATAMIENTO EFECTIVO PARA EL RECHAZO CRÓNICO***

# PERICITOS

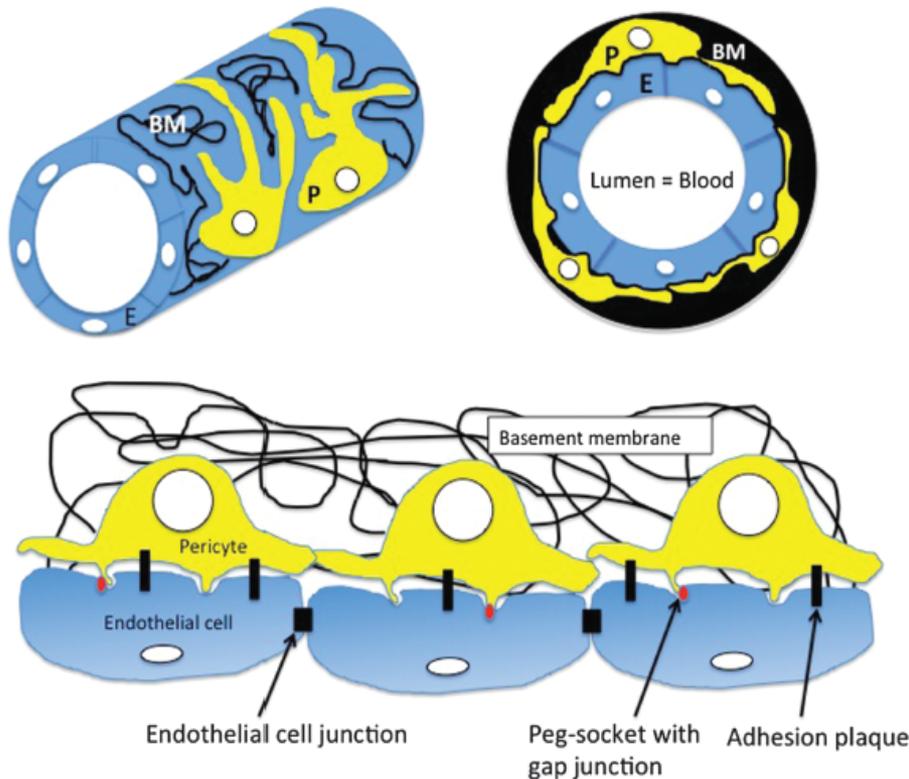
- Descubiertos en 1871 por German y Eberth
- Funciones:
  - Cubren el endotelio de microvasculatura: capilares, vénulas postcapilares, vénulas, arteriolas
  - Responsables de la integridad microvascular y regulación del flujo sanguíneo

## PARED VASCULAR:

1 CAPA DE CÉLS  
ENDOTELIALES + MB (FINA  
CAPA DE COLAGENO,  
LAMININA, FIBRONECTINA Y  
HEPARAN SULFATO;  
COPRODUCIDA ENTRE CEL  
ENDOT Y PERICITO

## PERICITO:

NUCLEO REDONDO ,  
ESCASO CITOPLASMA,  
PROCESOS  
CITOPLASMATICOS QUE  
PUEDEN EXTENDERSE A  
VASOS VECINOS



## **3 TIPOS DE UNIONES:**

- *Peg and socket*
- *GAP*
- *Placas de adhesión*

- Ratio cél endotelial/pericito varía según el tejido
  - Cerebro 1:1
  - Músculo 10:1
  - Correlación con permeabilidad requerida por el tejido
- Proviene de células mesenquimáticas
- Interviene en microvasculogénesis (de novo) y en angiogénesis microvascular (vasos preexistentes)

# ANGIOGÉNESIS MICROVASCULAR



- Céls endoteliales → brote angiogénico → MB inmadura → reclutamiento de pericitos (Factor crecim fibroblástico, PDGF, factor de crecim epidérmico fijador de heparina, IL-6)
- Pericito suprime la proliferación y migración de céls endoteliales, estabilizan el vaso y coproducen MB
- El contacto con céls endot gatilla la síntesis de proteínas contráctiles del pericito

# ¿Cómo identificar al pericito?

- **A-actina-2:**
  - 1 de las 6 isoformas de actina
  - Pericitos, ML, miofibroblastos, monocitos, macrófagos, endotelio cardíaco
- **Desmina:**
  - Elasticidad de céls contráctiles; también céls musculares
- **Proteoglicano 4 condroitín sulfato (NG2):**
  - También en precursores neurales, stem cells, melanoma
- **Aminopeptidasa N:**
  - Regula angiogénesis
  - Céls epiteliales, macrófagos, granulocitos, céls membrana sináptica
- **PDGF receptor  $\beta$ :**
  - Reclutamiento de pericitos durante angiogénesis
  - Céls ML, mesenquimáticas, precursores neurales

**NO HAY  
MARCADOR  
ESPECÍFICO  
MORFOLOGÍA  
+  
LOCALIZACIÓN  
+  
COEXPRESIÓN  
MARCADORES**

# SON PLURIPOTENTES

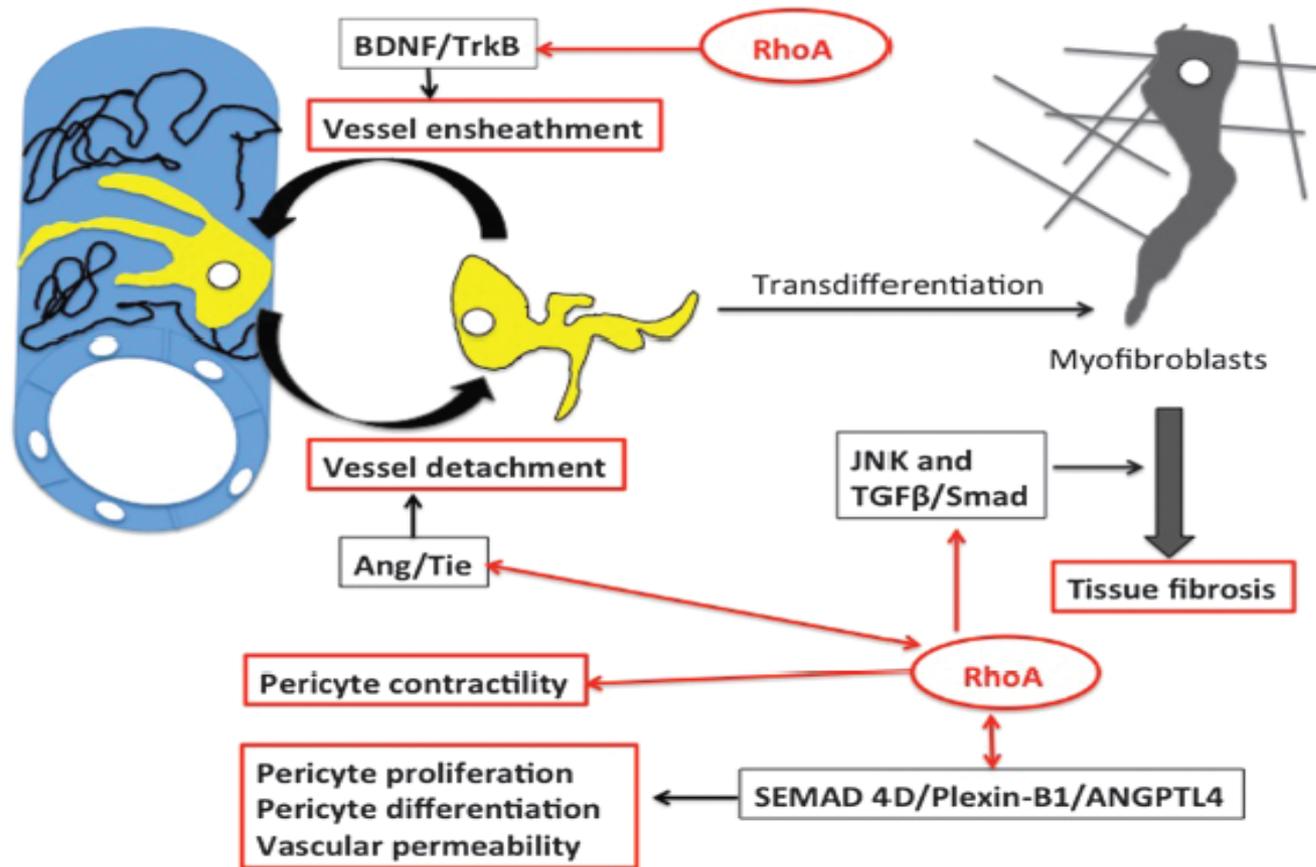


- Gran plasticidad fenotípica
- In vitro diferenciación a céls neurales, ML, ME, adipocitos, condrocitos, osteoblastos, **miofibroblastos**

# FIBROGÉNESIS

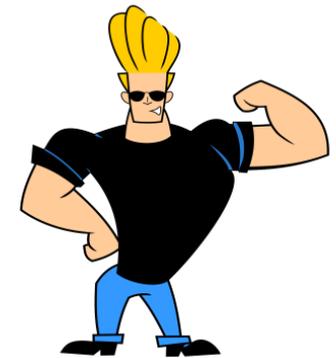
- FIBROSIS PATOLÓGICA:
  - Injuria tisular crónica
  - Profundo remodelado y producción excesiva de MEC (colágeno III, IV, fibronectina, laminina, heparán sulfato, proteoglicanos, glicosaminoglicanos)
  - Disrupción de la arquitectura y de la microperfusión → **FALLO DEL ÓRGANO**
  - MIOFIBROBLASTOS: mayores productores de MEC en inflamación y fibrosis. Origen casi exclusivo en ***pericitos***

# FIBROGÉNESIS



**FIGURE 2.** Pericytes functions regulated by small GTPase RhoA pathway. Microvessel ensheathment is initiated by BDNF/TrkB signaling, which is regulated by RhoA pathway and is sensitive to ROCK inhibition. During inflammation and tissue injury, pericytes are able to detach from the microvessel wall and transdifferentiate into fibrillar ECM-producing myofibroblasts. Deposition of ECM leads to fibrosis and organ failure. Fibrosis is regulated by JNK and TGF- $\beta$ /Smad pathways, which crosstalk with RhoA pathway. Inhibition of JNK and TGF- $\beta$ /Smad through the inhibition of RhoA kinase ROCK abrogates collagen production and fibrosis. Detachment of pericytes from the microvessel wall is regulated by the Ang/Tie pathway, which crosstalks with RhoA signaling. Because RhoA is a master regulator of actin-related cell functions it also regulates pericyte contractility. By crosstalking to Ang/ Tie-2 and SEMAD4D/Plexin-B1/ANGPTL4 pathways, RhoA signaling influences pericyte differentiation and pericyte coverage, which in turn regulate blood flow and overall vessel permeability.

# ¿Son contráctiles?



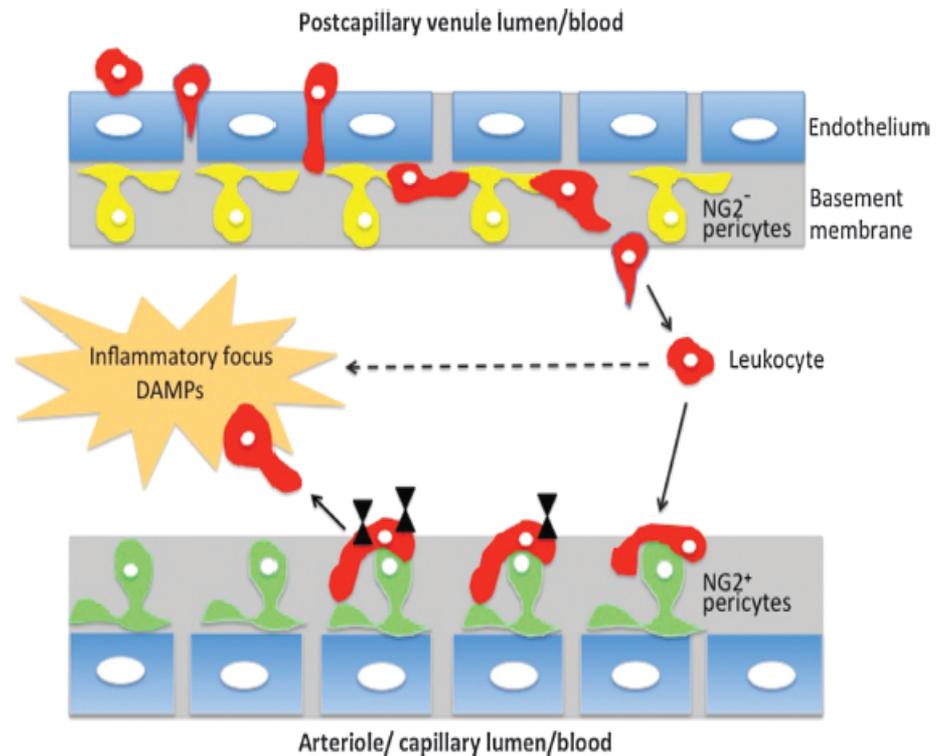
- Algunos estudios sugieren que no
- Sin embargo, a través de transformación a céls ML, adquieren fenotipo contráctil
- Poseen proteínas contráctiles:
  - Actina, miosina, tropomiosina, GMP-c protein kinasa
- Son contráctiles y regulan flujo capilar en cerebro
- Contracción regulada vía RhoA/ROCK
  - La inhibición RhoA con Y-27632 altera la contractilidad del pericito y tendría un rol en el tratamiento del rechazo crónico

# INTEGRIDAD VASCULAR/ CROSSTALK ENDOTELIAL

- Los pericitos regulan la integridad y permeabilidad microvascular
- ↓ o cambio de forma  hiperdilatación vascular y hemorragia
- Crosstalk endotelial: 3 vías
  - TGFβ
  - PDGF B
  - Angiopoetina

# PERICITOS: SENSORES DE INFLAMACIÓN E INSTRUCTORES DE PROGRAMAS PROINFLAMATORIOS Y DE SUPERVIVENCIA LEUCOCITARIOS

- Alteración integridad microvascular → rechazo crónico
- Leak vascular → activa señales en Linf T, macrófagos, monocitos, mastocitos y fibroblastos → CK, quemokinas, factores de crec → INFLAMACION
- Interacción endotelio-leucocitaria
- Los Neu rolan entre los pericitos, dependiendo de moléc de adhesión
- Los Gaps de salida pericitarios están regulados por TNF e IL-1 $\beta$
- Los pericitos dirigen el tránsito leucocitario hacia zonas de inflamación y se pueden comportar como céls inflamatorias



## *Se comportan como céls inmunes*

- In vitro, su estímulo con TNF, IL-1, INF  $\gamma$  y LPS produce síntesis de INOS, radicales libres del O<sub>2</sub> y ciclooxigenasa-2 → mecanismo de céls inmunes especializadas
- INF  $\gamma$  y TNF $\alpha$  induce fagocitosis y expresión de MHC II



**INMUNIDAD INNATA Y ADQUIRIDA**

**RECHAZO CRÓNICO**

