

FIZIOLOGIA COAGULĂRII - DESPRE MODELUL CELULAR (II)

B. Țuțuianu

Clinica Anestezie Terapie Intensivă, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași

PHYSIOLOGY OF BLOOD COAGULATION (II) (Abstract): Coagulation cascade was until recently the only model used to explain the physiological and pathological reactions during clot formation. Dr. Maureane Hoffman and her team suggested a cell-based model for coagulation, which takes place (according to this model) in three phases: initiation, amplification and propagation. This theory does not deny the coagulation cascade. It only says that the leading role in the whole process is held by the cells and that the „intrinsic” and the „extrinsic” pathways operate in parallel on different cell surfaces. Using this model, a better understanding of the reactions *in vivo* during coagulation is achieved, together with answers related to clinical-based questions like „why haemophiliacs bleed?”.

KEY WORDS: COAGULATION, COAGULATION CASCADE, CELL-BASED MODE

Correspondență: Dr. Bogdan Țuțuianu, Clinica Anestezie Terapie Intensivă, Spitalul „Sf. Spiridon”, Bd. Independenței, nr. 1, 700111, Iași; e-mail: btutuianu@yahoo.com*

INTRODUCERE

Cascada coagulării a constituit o lungă perioadă de timp modelul folosit pentru explicarea fenomenelor fiziologice și patologice legate de apariția cheagului, a constituit suportul pe care se bazează investigațiile paraclinice ale hemostazei fiziologice și a contribuit esențial la dezvoltarea unor soluții terapeutice care s-au dovedit în numeroase cazuri salvatoare de vieți omenești. Necesitatea elaborării unui alt model a fost motivată de faptul că între coagularea *in vitro* și coagularea *in vivo* există diferențe care nu pot fi explicate prin teoria enzimatică, aceasta neputând furniza răspunsuri la unele întrebări ce se nășteau din activitatea practică.

Astfel, pacienții cu deficit de factor XII sau HMWK au un aPTT prelungit dar nu prezintă sângerare clinică; pacienții cu deficit de factor XI au un aPTT prelungit și sângerare clinică variabilă, iar pacienții cu deficit de factor VIII (hemofilia A) sau factor IX (hemofilia B) au un aPTT prelungit și sângerare clinică semnificativă. Rezultă, așadar, că prelungirea aPTT nu este un bun indicator al riscului de sângerare.

În același timp, cascada coagulării nu răspunde la unele întrebări generate de experiența clinică: de ce în hemofilie, deficitul de FVIII sau FIX nu este compensat prin calea extrinsecă? Cu alte cuvinte, de ce sângerează hemofilicii? (Fig. 1)

Încercând să găsească răspuns, un grup de cercetători conduși de Maureane Hoffman au propus, la sfârșitul secolului trecut, o nouă teorie în ceea ce privește coagularea, teorie care pune accentul pe rolul celulelor specifice în coagulare.

Întrebarea pe care și-au pus-o a fost dacă celulele implicate în formarea cheagului au doar un rol pasiv, de suprafețe lipidice care să „furnizeze” fosfatidilserina necesară ca suport pentru formarea complexelor de factori ai coagulării. A fost astfel elaborat un model experimental celular reprezentat de culturi de monocite, plachete neactivate, agenți care să inducă expresia de factor tisular împreună cu protrombină, factorii V, VIII, IX, X, XI, VIIa și inhibitorii coagulării TFPI (inhibitorul căii factorului tisular) și ATIII (antitrombina III). Rezultatele au arătat că celulele, departe de a fi simpli martori pasivi ai procesului de formare a cheagului, au un rol activ și, mai mult, ele conduc și modelează procesul coagulării [1,2].

* received date: 29.01.2007
accepted date: 12.03.2007

1. ACTIVAREA BAZALĂ A COAGULĂRII

Procesul coagulării necesită participarea a două tipuri de celule: celulele purtătoare de factor tisular (situate în spațiul extravascular) și plachetele (situate intravascular). În condiții fiziologice, cele două spații (intra- și extravascular) sunt separate de endoteliul vascular integru. Peretele endotelial nu poate fi străbătut de celule sau de factori ai coagulării cu greutate moleculară mare (FVIII / vonWilebrand). Totuși, în absența oricărei leziuni vasculare, factori cu greutate moleculară mai mică (FVII, FIX, FX) trec prin peretele vascular în interstițiu (Fig. 2).

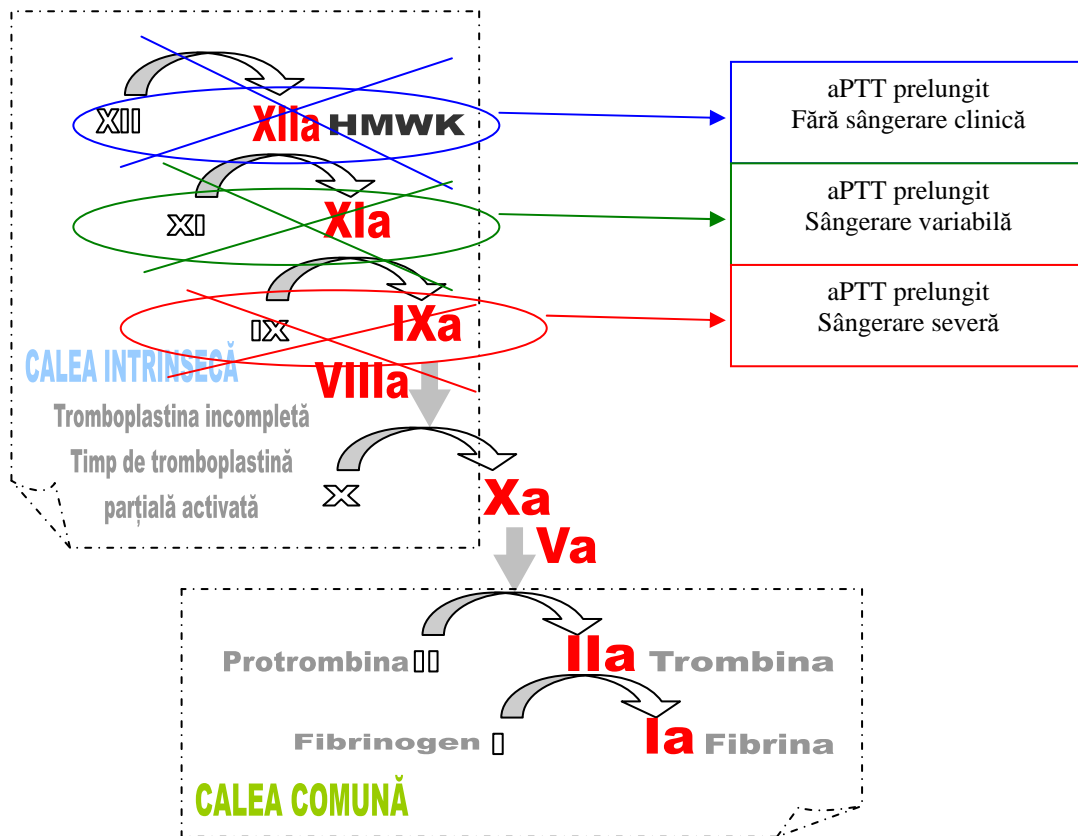


Fig. 1 Relația între calea intrinsecă, aPTT și sângerarea clinică

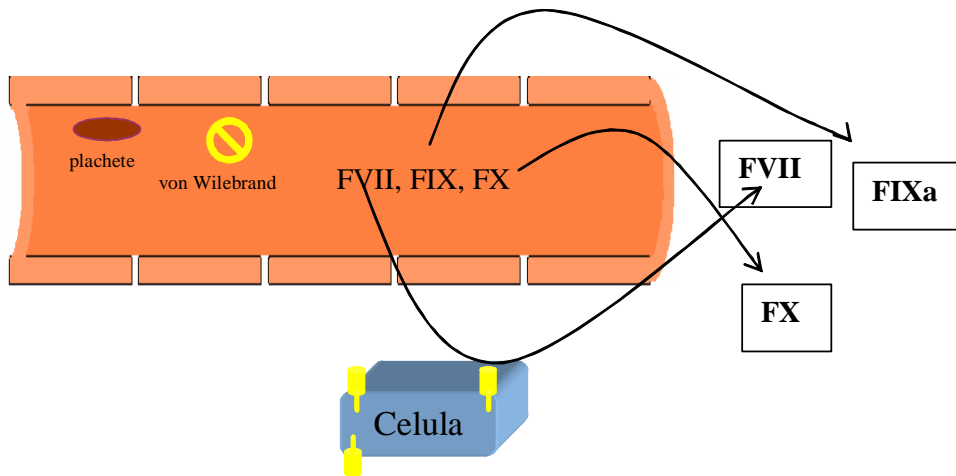


Fig. 2 Activarea bazală a coagulării

Aici, FVII activat de contactul cu factorul tisular clivează factorii FIX și FX, determinând apariția formelor activate IXa și Xa. Dovada acestei activări bazale este existența, în plasma voluntarilor sănătoși, a unor nivele mici de FIXa și FXa [3,4]. În acest fel, organismul este permanent pregătit să declanșeze, atunci când este necesar, reacțiile care să conducă la formarea cheagului. Acest proces continuu de activare bazală a coagulării nu duce însă, în condiții fiziologice, la formarea cheagului pentru că alte componente esențiale ale coagulării (plachetele și FVIII / von Willebrand) sunt sechestrate intravascular datorită dimensiunilor mari ale acestora.

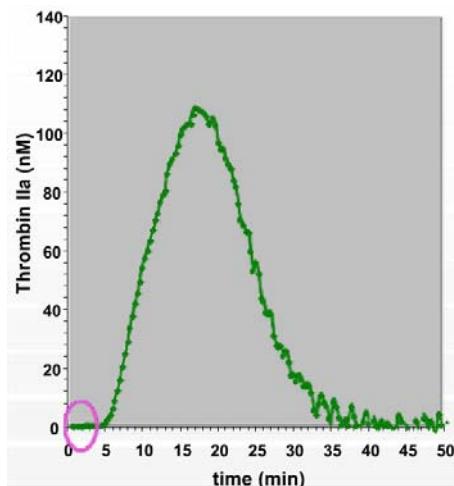


Fig. 3 Trombinografia – faza de inițiere după Hemker HC et al [6]

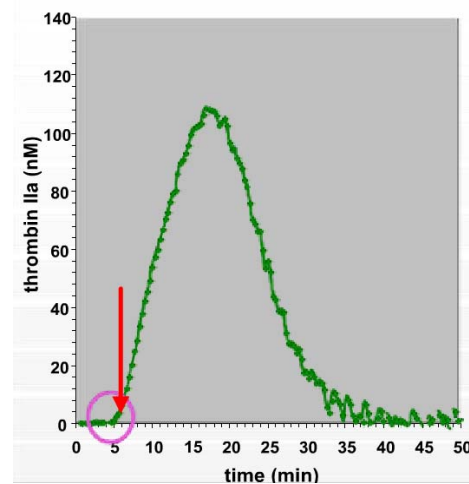


Fig. 4 Trombinografia – faza de amplificare după Hemker HC et al [6]

Coagularea *in vivo* - modelul celular

Aceste reacții, conform teoriei propuse de Maureane Hoffman și colaboratorii săi, sunt inițiate la nivelul celulelor purtătoare de factor tisular și plachetelor și se desfășoară în trei faze care se suprapun parțial: *inițierea*, în care pe suprafața celulelor purtătoare de factor tisular este generată o cantitate mică de trombină; *amplificarea*, în care plachetele și cofactorii sunt activați pregătind eliberarea unei cantități mari de trombină; *propagarea*, care are ca rezultat o „explozie” de trombină.

Inițierea (eliberarea de cantități mici de trombină la nivelul suprafeței celulelor purtătoare de factor tisular) are loc extravascular, *pe suprafața celulelor purtătoare de factor tisular*. Acestea pot fi reprezentate de fibroblaști, celule mononucleare, macrofage sau celule endoteliale. Orice leziune a peretelui vascular duce la contactul dintre FVII și FT. Complexul FVIIa/FT activează cantități mici de FIX și FX. FXa format în această etapă se cuplează cu FVa de pe suprafața celulelor purtătoare de factor tisular (activat de FXa sau de alte proteaze), formând protrombinaza [5]. O mică parte (care nu intră în reacție cu FVa sau care disociază de pe celula purtătoare de factor tisular) va deveni formă liberă a FXa și va fi rapid inhibat de inhibitorul căii factorului tisular (TFPI) și de către ATIII. Astfel, activitatea FXa este localizată la nivelul suprafeței unde s-a format, neputându-se transfera de pe o suprafață pe alta, prin faza lichidă. Acesta este unul din mecanismele care participă la localizarea/limitarea procesului coagulării. Spre deosebire de FXa, FIXa se poate deplasa de pe celula unde s-a format pe o altă celulă (plachetă etc.) deoarece acesta nu este inhibat de TFPI și este mult mai lent inactivat de către ATIII.

Complexul FVa/FXa (protrombinaza) duce la transformarea unor cantități mici de protrombină în trombină activă (Fig. 3). Din acest moment fenomenele încep să se desfășoare cu o viteză din ce în ce mai mare.

Amplificarea este faza în care coagularea se „mută” de pe celulele purtătoare de factor tisular pe plachete (Fig. 4). Cantitatea mică de trombină generată în prima fază pe suprafețe celulare situate extravascular are o importanță majoră în desfășurarea ulterioară a fenomenelor. Astfel, trombina determină activarea plachetelor, acestea exprimând la suprafață receptori și situsuri de legătură pentru factorii coagulării activați. În același timp, sunt exprimate la suprafața trombocitelor și forme parțial activate de FV.

Pe lângă activarea plachetelor, trombina are și rolul de a activa factorii coagulării: completează activarea FV, clivează complexul FVIII/ von Willebrand și activează FVIII astfel rezultat, activează FXI legat de situsurile de pe suprafața plachetară [7,8]. Factorul von Willebrand rezultat din complexul FVIII/ von Willebrand mediază în continuare adeziunea și agregarea plachetară la locul leziunii vasculare. Această fază pregătește terenul pentru generarea ulterioară, în timpul propagării, a unor cantități mari de trombină.

Propagarea este faza în care este eliberată o cantitate mare de trombină la nivelul suprafeței plachetelor activate (Fig. 5). În această etapă, la locul leziunii sunt recrutate un număr mare de trombocite pe suprafețele cărora se desfășoară propagarea coagulării. FIXa, care are un rol important în această fază, provine de pe suprafața celulelor purtătoare de factor tisular prin activarea de către complexul FT/FVIIa și de pe suprafața plachetară, prin activarea de către FXIa.

Difuziunea FIXa de pe suprafața celulelor purtătoare de factor tisular pe plachetele activate este posibilă deoarece acesta nu este inhibat în faza lichidă de către inhibitorul căii factorului tisular (TFPI) și este lent inhibat de către ATIII.

Complexul FIXa/FVIIIa activează FX, care formează cu FVa complexul protrombinazic, acesta ducând la formarea de mari cantități de trombină. Trombina astfel rezultată va produce clivarea fibrinogenului la monomeri de fibrină, care vor stabiliza cheagul plachetar inițial în cheag de fibrină.

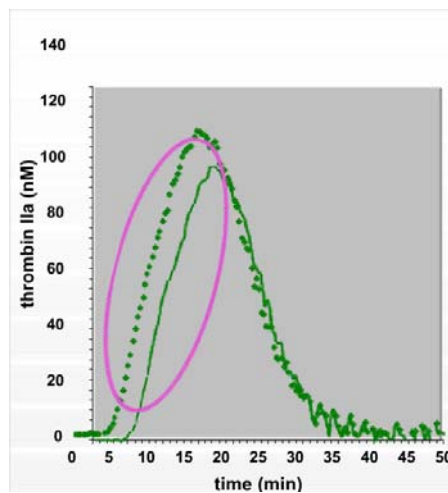


Fig. 5 Trombinografia – faza de propagare
după Hemker HC et al [6]

Acestea sunt cele trei faze propuse de dr. Maureane Hoffman pentru a explica desfășurarea procesului de coagulare *in vivo*.

Conform acestui model, hemofilicii prezintă o tendință anormală la sângerare pentru că FX generat la suprafața celulelor purtătoare de factor tisular (calea extrinsecă) nu produce aceleași efecte ca FX produs pe suprafața trombocitelor prin acțiunea complexului FVIIIa/FIXa (calea intrinsecă). FXa trebuie să fie generat la suprafața plachetelor activate pentru ca hemostaza să fie eficientă prin eliberarea de cantități mari de trombină. Hemofilia

poate fi astfel înțeleasă ca o insuficiență de eliberare a trombinei la nivelul suprafeței plachetare în cursul fazei de propagare a coagulării.

Acest model permite deci înțelegerea fenomenelor ce au loc în cursul formării cheagului, furnizând răspunsuri la problemele clinice observate în unele tulburări ale coagulării. Accentul, însă, este pus pe rolul celulelor, care controlează reacțiile ce au loc în cursul procesului de hemostază.

Modelul celular al coagulării nu infirmă cascada enzimatică, ci sugerează că cele două căi (intrinsecă și extrinsecă) se desfășoară în paralel pe suprafețe celulare diferite, apropiindu-se mai mult de realitatea coagulării *in vivo*.

BIBLIOGRAFIE

1. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001; 85(6): 958-965.
2. Hoffman M. Mechanism of action of NovoSeven® using a cell-based model. *Bloodline Reviews.* 2002; 1: 5-6. Bauer KA, Kass BL, Ten Cate H, Bednarek MA, Hawiger JJ, Rosenberg RD. Detection of factor X activation in humans. *Blood.* 1989;74(6): 2007–2015. Bauer KA, Kass BL, Ten Cate H, Hawiger JJ, Rosenberg RD. Factor IX is activated *in vivo* by the tissue factor mechanism. *Blood* 1990;76(4):731–736. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cell to platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7(4): 459–464.
6. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, Regnault V, de Smedt E, Wagenvoort R, Lecompte T, Beguin S. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003; 33(1): 4-15.
7. Oliver JA, Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Thrombin activates factor XI on activated platelets in the absence of factor XII. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19(1): 170-177.
8. Baglia FA, Badellino KO, Li CQ, Lopez JA, Walsh PN. Factor XI binding to the platelet glycoprotein Ib-IX-V complex promotes factor XI activation by thrombin. *J Biol Chem.* 2002; 277(3): 1662-1668.