



Mi Universidad

RESUMEN

Nombre del Alumno: Axel Adnert Leon Lopez

Nombre del tema: angiogenesis

Parcial: 3

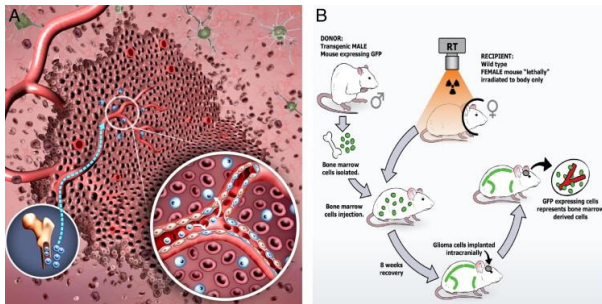
Nombre de la Materia: fisiopatologia

Nombre del profesor: Alfredo Lopez Lopez

Nombre de la Licenciatura: Medicina humana

Semestre: 2°

La Angiogénesis y la Vasculogénesis son aspectos que regulan en circunstancias normales la regeneración, reparación, remodelación y mantenimiento tisular, hasta eventos fisiológicos complejos tales como el ciclo ovárico y endometrial, y la implantación y placentación. Alteraciones de estos, son causa y consecuencia de entidades nosológicas caracterizadas por regeneración, reparación y remodelación patológicas tales como la Retinopatía Proliferativa, Maculopatía Proliferativa Relacionada con la Edad, Enfermedades Inflamatorias Crónicas Autoinmunes (por ejemplo: la Enfermedad Reumatoidea, Psoriasis, Glomerulopatías Proliferativas, en neoplasias siendo factor esencial asociado a mayor diseminación e invasión, y trastornos vasculares primarios neoplásicos.



El desarrollo vascular es un fenómeno complejo que comprende diferenciación, proliferación, adherencia celular, migración y muerte celular programada de la célula endotelial, eventos donde diferentes factores de crecimiento son fundamentales para un control

homeostásico. Ontogénicamente una vez las células endoteliales se han unido para tapizar la pared del islote sanguíneo y han formado los tubos vasculares, estas sintetizan y secretan factores quimiotácticos para pericitos, células musculares lisas y fibroblastos, que formarán las túnicas medias y la adventicia del vaso sanguíneo. Mientras que la Vasculogénesis clásicamente ha correspondido a un proceso fundamentalmente embrionario y que se puede desencadenar en la regeneración de vasos de mayor tamaño que los capilares, hoy hay claras evidencias de su existencia en la vida post-ontogénica, dependiendo de células madre provenientes de la médula ósea, las cuales constantemente participan de los procesos de la remodelación y regeneración de los vasos, y también están presentes en la neoplasia.

La Angiogénesis por otra parte se desarrolla durante toda la vida del individuo pre- y post-natalmente, caracterizándose por la formación de nuevos vasos a partir de ramificaciones de los capilares ya existentes, fenómeno que se observa claramente durante los procesos de remodelación, regeneración y reparación tisular, maduración folicular, ovulación, mantenimiento del cuerpo lúteo, ciclo menstrual, implantación y placentación. Es de fundamental trascendencia aclarar que hoy, si bien se han descubierto una gran diversidad de factores involucrados en estos procesos, y en particular en la angiogénesis, es evidente que ya se esté enfocando la investigación al proceso angiogénico tisular-específico y circunstancial-específico, por cuanto es lógico que haya diferencias en los mediadores y en las cascadas de señalamiento intracelular desencadenadas, por ejemplo entre una neoplasia epitelial de cabeza y cuello y otra de estómago, o en

la angiogénesis cutánea y la cerebral, aunque siempre al parecer con vías básicas específicas y otras comunes

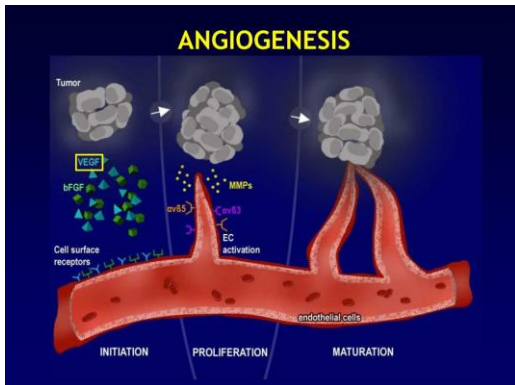
Como los vasos no crecen de manera indefinida, finalmente factores inhibidores participan en la remodelación vascular, en donde se observa finiquitación de un proceso y/o regresión de vasos neoformados; de tal forma que en la homeostasis vascular en condiciones normales, debe existir un equilibrio entre factores estimuladores y factores inhibidores, y cuando éste se rompe, la angiogénesis se torna un proceso incontrolado, situación observable en la proliferación neoplásica, Retinopatía Proliferativa, Maculopatía Proliferativa relacionada con la edad, Enfermedades Inflamatorias Crónicas Autoinmunes (Ej. Enfermedad Reumatoidea, Psoriasis...), Glomerulopatías Proliferativas, y ciertos desórdenes patológicos incluidos como “enfermedades angiogénicas” (microangiopatía diabética, y la endometriosis).

Regulación: para efectuarse adecuadamente necesita una matriz extracelular remodelada pro-angiogénicamente, migración y proliferación de células endoteliales, la diferenciación capilar, anastomosis, y maduración, así como estabilización de los nuevos vasos a través del reclutamiento de pericitos y células musculares lisas vasculares las cuales deben dividirse y estabilizar la estructura; el papel de los fibroblastos adventiciales tiene mayor importancia entre mayor sea el tamaño vascular.

Etapa Vasculogénica Las células mesenquimales programadas genéticamente secretan Angiopoyetinas del tipo pro-angiogénico de las cuales la mejor caracterizada es la Angiopoyetina1, la cual actúa de manera paracrina sobre el receptor tirosina quinasa autocatalítico endotelial TIE2 expresados por los angioblastos promoviendo la proliferación y diferenciación a células endoteliales. La interacción con el receptor TIE2 es dependiente de un dominio proteico similar a la cadena gamma del fibrinógeno. Hoy se han identificado una gran cantidad de miembros de la familia de las angiopoyetinas con rasgos comunes, pero no siempre presentes, tales como la capacidad de unir calcio y un dominio similar a la cadena gamma-fibrinógeno, y esto último incluso les podría también permitir interactuar con dímeros integrínicos como el alfa5/beta3. Otras características de algunas Angiopoyetinas es su función metabotrópica en la regulación de los niveles séricos de lípidos e incluso funciones morfogénicas neurales, al igual que anti-neoplásicas, lo que hace que sea un campo

Etapa de Formación de Vasos Murales Quiescentes Una vez formadas las células endoteliales, se disponen a la Tubulogénesis, proceso caracterizado por la formación de estructuras cordonaes (o fasciculares), y el cual es dependiente de la secreción autocrina y paracrina endotelial de EGFL7/VE-statin, el cual es un miembro de la familia EGF (Factor de Crecimiento Endotelial), de expresión membranal²⁵. Posteriormente las células mesenquimales adyacentes se diferencian hacia pericitos o células musculares lisas vasculares, las cuales

producen y activan Factores Transformantes de Crecimiento Beta(TGFβs), quienes junto con su familiar



la Activina A actúan sobre el endotelio y sobre sí mismas, induciendo la formación de la membrana basal endotelial, y frenan la proliferación endotelial, pericitica y muscular. Sinérgicamente el factor de crecimiento epitelial unidor de heparina(HBEGF) con Neuregulin1(NRG1), son mediadores paracrinicos de las células endoteliales en el reclutamiento de células musculares lisas vasculares, post-acción de Angiopoyetinas

de naturaleza pro vasculogénica sobre los endotelios, y la quiescencia muscular es dependiente de las BMP-2 y -728. El cese de la actividad de las Angiopoyetinas pro-vasculogénicas es dependiente de la acción competitiva sobre Tie-2 de las Angiopoyetinas anti-vasculogénicas, de las cuales la mejor caracterizada es la Angiopoyetina2

La formación vasotubular es dependiente de FGF2, quien tras su cascada de señalamiento intracelular fosforila a la beta-catenina, quien se une y activa al factor de transcripción TCF4, el cual regula la expresión del gen codificante de la Fibronectina, quien se deposita en la matriz extracelular. Luego la fibronectina interactúa con el dímero integrinico alfa5/beta1 de la membrana del endotelio, y se induce tal proceso

FRAGMENTOS PROTEOLÍTICOS COMO ANGIOINHIBINAS Una gran variedad de fragmentos de proteínas involucradas en los procesos vasculogénicos, angiogénicos y hemostáticos, así como constituyentes de la membrana basal endotelial y así diversos derivados, son inhibidores de la angiogénesis, a manera de retrocontrol negativo⁵⁵. Entre estos están: -Endostatina que es derivada a partir del colágeno XVIII -Tumstatina a partir de los Colágenos IV -Endorepelinina a partir del Perlecan -Angiostatina a partir de la Plasmina -la Vasostatina/Canstatina a partir de la Calreticulina -Otros: fragmentos bien definidos derivados del Factor Plaquetario 4(PF4), la Prolactina, la Protrombina, la Fibronectina, las Trombospondinas, la Antitrombina III y el EGF

El proceso de la vasculogénesis y la angiogénesis, son eventos con un transfondo celular y molecular, bastante amplio y complejo, y su conocimiento es definitivo, para entender la fisiología humana, y la fisiopatología de la enfermedad humana. Los mediadores de comunicación implicados son diversos y ante todo es sustancial el rol de los VEGFs y las Angiopoyetinas.

Bibliografía:

Fujiwara Y, Chang AN, Williams AM et al. Functional overlap of GATA-1 and GATA-2 in primitive hematopoietic development. *Blood* 2004; 103: 583-5. 2. Fischer A, Schumacher N, Maier N. et al. The Notch target genes Hey1 and Hey2 are required for embryonic vascular development. *Genes Dev* 1004; 18: 901-11. 3. Gerety S. S., Wang H., Chen Z. F. et al. Symmetrical mutant phenotypes of the receptor EphB4 and its specific transmembrane ligand ephrin-B2 in cardiovascular development. *Molecular Cell* 1999; 4: 403-14. 4. De Val S, Anderson JP, Heidt AB et al. Mef2c is activated directly by Ets transcription factors through an evolutionarily conserved endothelial cell-specific enhancer. *Dev Biol* 2004; 275:424-34. 5. Hallaq H, Pinter E, Enciso J et al. A null mutation of Hhex results in abnormal cardiac development, defective vasculogenesis and elevated Vegfa levels. *Development* 2004; 131: 5197-209.