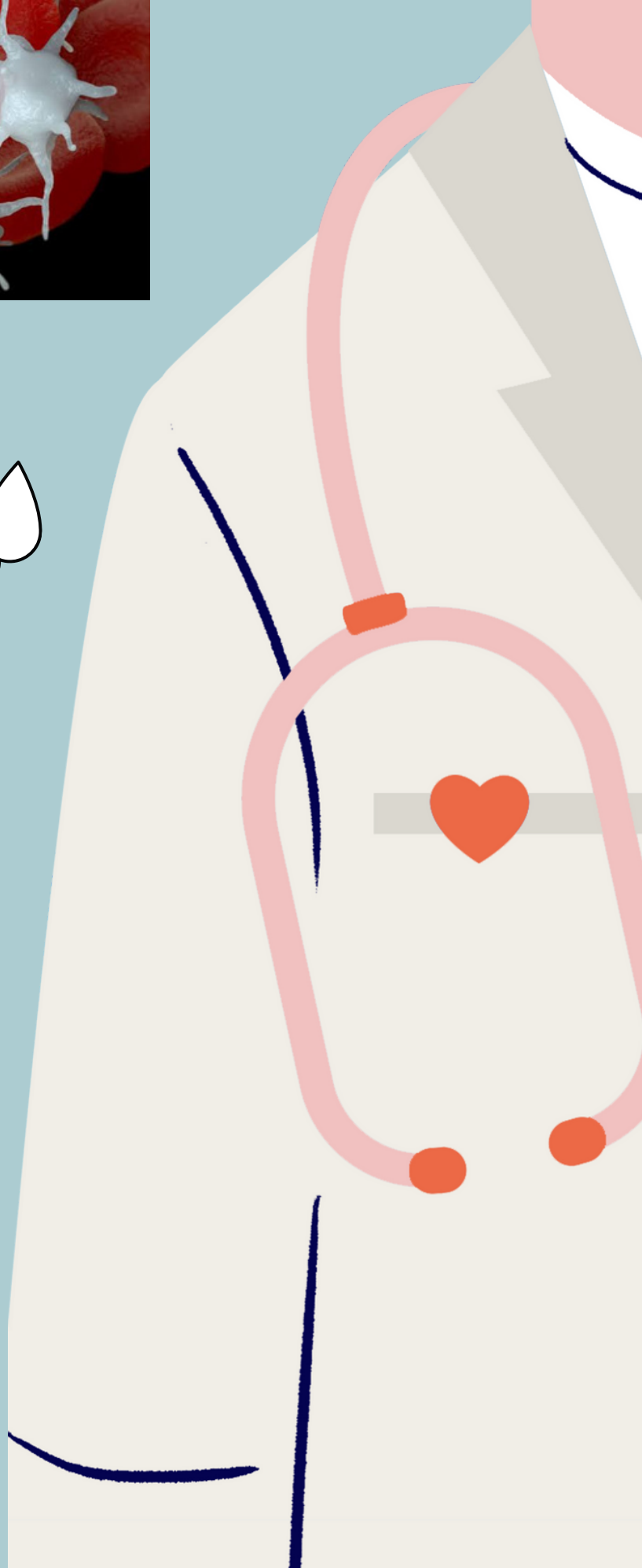




UNIVERSIDAD DEL SURESTE FISIOPATOLOGÍA

**LEONARDO DOMINGUEZ
TURREN**

DR ALFREDO LOPEZ LOPEZ



Angiogenesis y fibrosis

La angiogenesis patológica parece estar intrínsecamente asociada con la progresión fibrogénica de las enfermedades hepáticas crónicas, lo que eventualmente conduce al desarrollo de cirrosis y complicaciones relacionadas, incluido el carcinoma hepatocelular. Varios laboratorios han sugerido que esta asociación es relevante para la progresión de la enfermedad hepática crónica, y se ha propuesto que la angiogenesis sostiene la fibrogenesis. Esta minirevisión ofrece una síntesis de hallazgos y opiniones relevantes que han surgido en los últimos años relacionando la angiogenesis hepática con la fibrogenesis. Discutimos la angiogenesis hepática en condiciones normales y fisiopatológicas con un enfoque en el papel de la hipoxia y los factores inducibles por hipoxia y evaluamos la evidencia que respalda una relación clara entre la angiogenesis y la fibrogenesis. Se dedica una sección a las interacciones críticas entre las células endoteliales sinusoidales del hígado y las células estrelladas hepáticas inactivas o las células estrelladas similares a miofibroblastos. Finalmente, presentamos el papel dual inusual (profibrogénico y proangiogénico) de los miofibroblastos hepáticos y la evidencia emergente que respalda el papel de mediadores específicos como la vasohibina y las micropartículas y microvesículas. La progresión fibrogénica de las enfermedades hepáticas crónicas (EHC), que eventualmente conduce al desarrollo de cirrosis hepática y complicaciones relacionadas, incluido el carcinoma hepatocelular (CHC), está íntimamente asociada con la angiogenesis patológica y la remodelación sinusoidal.^{1, 2, 3, 4, 5, 6} no es sorprendente porque la angiogenesis es una característica importante de cualquier respuesta de cicatrización de heridas y la activación crónica de la cicatrización de heridas es un mecanismo general involucrado en la progresión de las EPC.^{7, 8, 9, 10} Algunos investigadores, incluidos los autores de esta revisión, van más allá^{2, 3, 4, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15} al sugerir además que 1) la hipoxia (el estímulo más obvio para la angiogenesis, comúnmente detectado en CLD progresivas^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 16}), los factores inducibles por hipoxia (HIF) y la angiogenesis pueden tener un papel importante en el mantenimiento y el potencial impulsor de la fibrogenesis hepática; 2) los miofibroblastos hepáticos (MF), independientemente de su origen, son células fundamentales para controlar y

modular las interacciones entre la inflamación, la angiogénesis y la fibrogénesis; 3) la angiogénesis hepática tiene un papel en la génesis de la hipertensión portal y las complicaciones relacionadas en estadios avanzados de EPC; y 4) las micropartículas/microvesículas liberadas por hepatocitos cargados de grasa o MF portal tienen un papel emergente en la mediación de la angiogénesis y la remodelación vascular. Esta revisión ofrece una síntesis de los datos y opiniones recientes más relevantes sobre la estrecha relación entre la angiogénesis hepática y la fibrogénesis. No se abordarán los conceptos establecidos sobre los mecanismos de la angiogénesis hepática, la fibrogénesis hepática y la progresión de la EPC. Además, en esta revisión no se discute la relación entre la angiogénesis y la hipertensión portal y las complicaciones relacionadas, 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. En la angiogénesis se identifican tres etapas, las cuales no son estrictas temporalmente, sino que coexisten superpuestas. En primer lugar se produce la producción de factores pro- angiogénicos por parte de las células epiteliales parenquimatosas tisulares, quienes están relacionados con la proliferación y migración de las células endoteliales, La Angiogénesis es un proceso con un número específico de eventos que requieren un control ultrafino, el cual 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 (células pericíticas de Zimmermann-Rouget) y/o 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, as 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 tirosinacinas autocatalítico endotelial TIE2 expresados por los angioblastos promoviendo la proliferación y diferenciación a células endoteliales, Un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral, que corresponde al miembro 12 (TNFSF12), de acuerdo a la clasificación propuesta para estas citoquinas, conocido previamente como TWEAK, al igual que su receptor TNFRSF12A, juegan un rol importante en los procesos de migración durante la angiogénesis. La actividad de TWEAK, necesita de la interacción a nivel de su región carboxiterminal del producto proveniente del gen VG5Q. Un aspecto secundariamente importante para la angiogenesis es la permeabilidad vascular, y ésta aumenta en respuesta al óxido nítrico y la prostaciclina(PGI₂), síntesis catalizada por NO*⁻. Sintetasas y PGI₂-Sintetasas 38, 39. La permeabilidad vascular es importante por cuanto permite que exista el paso de factores vasogénicos y vasoactivos fundamentales para la angiogénesis, tales como la Trombina y el Factor X de la coagulación⁴⁰. Durante la formación vasotubular se reclutan pericitos y/o células musculares lisas que realizan migración y proliferación lograndose en estas etapas identificar que la Epiregulina(EREG), es el factor maestro terminal de las rutas reguladoras autocrinas, paracrinas y endocrinas reguladoras del músculo liso vascular.

Bibliografía

"Biología y Patobiología Humana, de la Angiogénesis y la Vasculogénesis"

García, Grégory Alfonso; Mejía, Ómar; Clavijo G., Dianney; Zamora, Rafaél; Casadiego, Ciro Alfonso; García, Ananías

Biología y Patobiología Humana, de la Angiogénesis y la Vasculogénesis

Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud, vol. 37, núm. 3, septiembre-diciembre, 2005, pp. 157-165

Universidad Industrial de Santander Bucaramanga, Colombia