




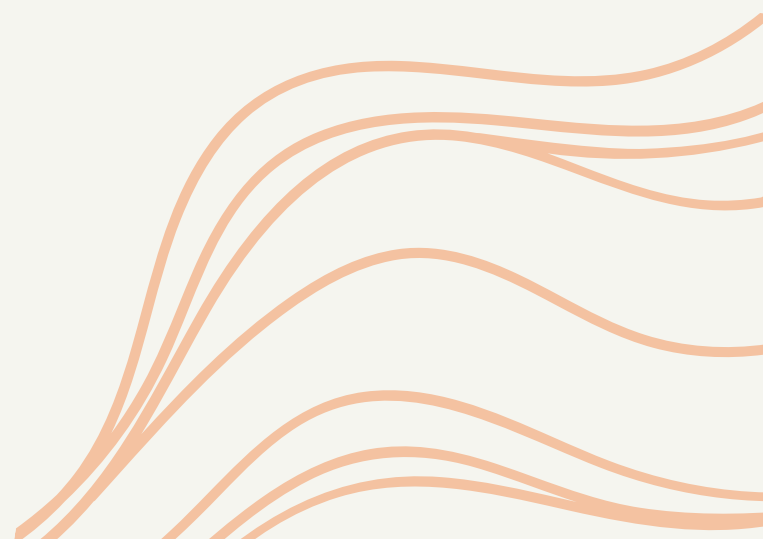
03 de junio del 2023



ANGIOGENESIS Y FIBROSIS



Profesor: Alfredo Lopez Lopez
Universidad del sureste
Hatziry Gómez Hernández



La Vasculogenesis es un evento biológico que se inicia de manera temprana en el embrión a partir de la diferenciación de células de la hoja visceral del mesodermo lateral hacia hemangioblastos. Los hemangioblastos mejor denominados como células madre CardioVasculo-Hematoimmune y a las células madre Cardiacas. La célula madre Vasculohematoimmune origina a la célula madre Vasculare y a la célula madre Hematoimmune. Los genes GATA son codificantes de factores de transcripción específicos del tipo de aquellos que contienen dedos de zinc, donde GATA1, GATA2 Y GATA3 son fundamentales para los fenotipos vasculohematoimmunes, y GATA4, GATA5 Y GATA6 lo son para los fenotipos cardiacos. Las células madre vasculares a su vez tienen que tomar la decisión entre ser sanguíneas o linfáticas, y las primeras, en ser venosas o vasculares, proceso regulado por el gen maestro codificante del factor de transcripción específico represor GRL (Gridlock), el cual es blanco final de la ruta morfogénica, denominada NOTCH. GRL permite que las células madre vasculares adopten un fenotipo arterial, lo cual se relaciona con la expresión del marcador funcional Efrina EphB4. Las células madre de fenotipo venoso expresan el marcador funcional Efrina EphB2. Así mismo GRL está involucrado con el desarrollo cardiovascular.

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 homeostático. 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 tunicas medias y la adventicia del vaso sanguíneo. La angiogénesis por otra parte se desarrolla durante toda la vida del individuo pre- y postnatalmente, 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.



En la angiogénesis se identifican 3 etapas. 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.

A continuación, diversos factores constituyentes de la matriz extracelular inducen y regulan, el crecimiento vascular y finalmente, el flujo como un fenómeno biofísico de naturaleza reológica, determina la estructura definitiva remodelada del hecho vascular. 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.

Regulación de la angiogénesis

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. La Angiogénesis depende del equilibrio activo de factores progeneradores y factores contrageneradores (conocidos formalmente como angioinhibinas), ambos tanto de naturaleza tisular local como sistémica, y así mismo el papel de citoquinas de acción sistémica propias de los fenómenos de inflamación crónica.

Etapas de la Morfogénesis de Vasos

Etapa vasculogénica:

Las células mesenquimales programadas genéticamente secretan Angiopoyetinas del tipo pro-angiogénico de las cuales la mejor caracterizada es la Angiopoyetina α , la cual actúa de manera paracrina sobre el receptor tirosina kinasa autocatalítico endotelial TIE2. 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. 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. Las células endoteliales neodiferenciadas sintetizan Factores de Crecimiento derivados de Plaquetas (PDGFs)

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 cordonales (o fasciculares), y el cual es dependiente de la secreción autocrina y paracrina endotelial de EGFL7/VE-statin.



Sinérgicamente el factor de crecimiento epitelial unido de heparina(HBEGF) con Neuregulin1(NRG1), son mediadores paracrinos 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 -7.

Etapa de Remodelación Regenerativa o de Mantenimiento: Activación Capilar para Angiogénesis

Esta etapa presenta fases superpuestas de proliferación, migración, permeabilidad, formación vasotubular y quiescencia, donde en esta última existen elementos vasoquiescentes y pro-apoptóticos. En particular es altamente dependiente de los Factores de Crecimiento Vascular y Endotelial(VEGFs) y del Factor de Crecimiento Fibroblástico isotipo2 o también denominado isotipo básico(FGF2 ó bFGF). Los VEGFs son 5 factores de crecimiento familiares entre sí, que son: El miembro mejor estudiado en los aspectos biológicos angiogénicos es VEGFA/VPF, quien posee un rol fundamental en la permeabilidad vascular. El efecto de VEGFA/VPF sobre estos eventos biológicos es predominantemente mediado por su receptor VEGFR2. La interacción de VEGFA/VPF con su receptor se potencia gracias al proteoglicano de superficie Glypican1. Por otra parte una moléculas de adhesión celular denominadas como Neuropilinas-1 y -2, cuyas contraparte ligando son las Semaforinas/Colapsinas, que juegan un rol vital en los procesos de neurogénesis, están también involucradas en la angiogénesis, ya que son correceptores para la isoforma VEGF165.

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 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 coagulación.

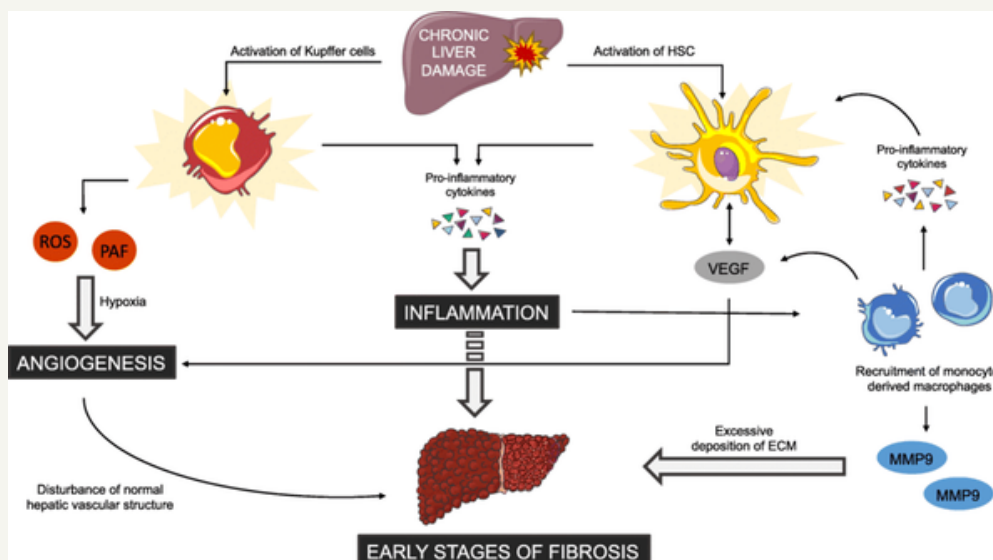


El fenómeno biológico denominado como apoptosis, el cual también es ligado a la vasoquiescencia es normal e importante, y es disparado fundamentalmente por la ausencia o disminución de VEGFA/VPF, la presencia de Endostatina, y es mediada por el señalamiento intracelular dependiente de Caspasa3. La producción de membrana basal endotelial es fundamental para la vasoquiescencia y es dependiente de los TGFBs.

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
- -Endorepelina a partir del Perlecan
- -Otros: fragmentos bien definidos derivados del Factor Plaquetario 4(PF4), la Prolactina, la Protrombina



Bibliografía

https://www.researchgate.net/figure/Link-between-angiogenesis-inflammation-and-fibrosis-in-chronic-liver-disease-ECM_fig1_342412873
Fisiopatología de Porth

BIBLIOGRAFÍA
