

## Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen **51**  
Volume

Número **1**  
Number




Enero-Marzo **2004**  
January-March

*Artículo:*

### Sección del médico residente

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



**Medigraphic.com**

# SECCIÓN DEL MÉDICO RESIDENTE

Traducción, resumen y comentario por: Leticia Piedras Reyes\*

## Role of hematopoietic growth factors in angiogenesis

Ribatti et al\*\* *Acta Haematol* 2001;106:157-161.

\* Residente de 2º año de Patología Clínica, Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc núm. 330. Col. Doctores, 06720 México, D.F. Tel. 5627-6900 ext. 2088.

E-mail: dralpr@hotmail

\*\* Departamento de Anatomía e Histología Humana, Departamento de Ciencias Biomédicas y Oncología Humana, Escuela de Medicina. Universidad de Bari, Italia.

### Desarrollo temprano del endotelio y líneas hematopoyéticas

La relación entre células endoteliales (CE) y células hematopoyéticas (CH) es un progenitor común. El hemangioblasto revela ambos tipos celulares y es el sitio inicial de hematopoyesis y formación de vasos sanguíneos en mamíferos. Los islotes sanguíneos derivan de células mesodérmicas que colonizan la yema. Las células centrales en estos agregados derivan para células hematopoyéticas y los angioblastos hacia células endoteliales que forman la primera estructura vascular de células sanguíneas. Se cree que los precursores hematopoyéticos expresan epítopes moleculares comunes; la célula stem expresa el receptor 2 para el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR-2) y sus clones contienen precursores y/o angioblastos.

El VEGFR-2 + células mesoteliales aisladas de un área presomática en embriones de pollo se puede diferenciar en VEGFR-2+CE o VEGFR-2+CH cuando se cultivan *in vitro*, lo que sugiere que el VEGFR participa en la hematopoyesis y en la angiogénesis. Células endoteliales y hematopoyéticas expresan genes como CD34, receptor para eritropoyetina (Epor), VEGFR- 1 y 2, GATA2, PECAM-1,

SCL/TALF y Tie2. La maduración de vasos sanguíneos implica un patrón secuencial de expresión; SCL/TAL-1 y VEGFR-2 se expresan primero, luego PECAM-1, CD34, VE cadherin y después Tie 2.

### Desarrollo de células hematopoyéticas

La hematopoyesis involucra la proliferación y diferenciación de células totipotenciales hematopoyéticas (CTH) a líneas mieloide, linfóide y eritroide, participa en la formación del hígado fetal (hematopoyesis primitiva). Antes de establecerse la circulación, emergen progenitores en mesodermo capaces de generar todas las líneas celulares; los progenitores del saco vitelino pueden diferenciar a línea eritroide y en ocasiones a monocitos y megacariocitos. Establecida la circulación las CTH colonizan los rudimentos hematopoyéticos formados por mesodermo y endodermo, como son timo e hígado.

### Marcadores de células totipotenciales hematopoyéticas (CTH)

CD34 + CTH se detectan en médula ósea, hígado fetal y sangre de cordón umbilical; CD34 y AC133 disminuyen con la maduración y diferenciación.

## Papel de la CTH en la angiogénesis

AML-1 se expresa en células endoteliales en donde la CTH emerge (saco vitelino, arterias umbilicales, aorta-gónadas y mesonefros). CD34 + CTH estimulados con factores de crecimiento (IL3, FEC-GMG) liberan VEGFR, el cual interviene en la proliferación de células progenitoras, aumenta los factores de las células endoteliales y médula ósea (MO) y aumenta la migración de progenitores.

## Papel de citosinas en angiogénesis

La hematopoyesis es regulada por citosinas e interleucinas (ILs) (FSC-G, FSC-GM, IL3, IL4, IL6 e IL8). Estas moléculas son específicas para el sistema hematopoyético y afectan la función de células endoteliales. Receptores para citosinas se han detectado en la superficie de las células endoteliales. La IL4 estimula el crecimiento de células endoteliales; IL6 regula el crecimiento de células vasculares y su sobreexpresión da neovascularización en sistema nervioso central; el ARNm de IL6 acompaña a la foliculización y formación de decidua y participa autocrinamente en el crecimiento del sarcoma de Kaposi y es secretado en el linfoma no Hodgkin (LNH), leucemia linfoblástica (LL) y mieloma múltiple (MM), tumores en donde la extensión de la angiogénesis está en relación con la progresión neoplásica; IL8 regula la maduración de células mieloides e induce la proliferación y quimiotaxis de células endoteliales. Epo induce proliferación y migración de células endoteliales *in vitro*; la Epo recombinante humana (rHuEpo) induce un fenotipo que incluye proliferación celular y producción de MMP2 y eventos angiogénicos.

## Contraparte maligna

En el linfoma no Hodgkin el aumento en la densidad de los nódulos linfáticos se relaciona con la

severidad; en el mieloma múltiple activo la densidad es mayor en médula ósea que en el no activo. Los pacientes con mieloma múltiple activo tienen niveles elevados de citosinas angiogénicas. En la leucemia linfoblástica la sobreexpresión de VEGFR genera un aumento permanente de permeabilidad vascular, contribuyendo a la liberación de células leucémicas a la circulación. Células endoteliales expuestas a VEGFR recombinante muestran aumento de ARNm para los factores de crecimiento, el cual puede actuar como cofactor para células malignas. Niveles elevados de FGF2 (factor de crecimiento de fibroblastos) se detectaron en orina de pacientes con leucemia linfoblástica y linfoma no Hodgkin.

## Posibilidades terapéuticas

La antiangiogénesis fue propuesta como terapia para el cáncer hace años; los inhibidores de células endoteliales se agruparon en: clase I específicos y semiespecíficos; clase II no específicos. Esta terapia puede aplicarse en tumores sólidos que no desarrollen resistencia a estos agentes.

La talidomida se usó originalmente como antiemético y se dejó por sus efectos teratogénicos. En experimentos con ratones se ha visto que inhibe la angiogénesis, pero aún está en estudio. Se ha visto que tiene efecto benéfico en síndromes mielodisplásicos, mieloproliferativos, mielofibrosis y leucemia mieloide aguda. Las drogas quimioterápicas se han usado en dosis bajas y no tóxicas como antiangiogénicas; como efecto antiendotelio se ha usado ciclofosfamida, 5-fluorouracilo y mitocin C; como antiangiogénico vincristina, vinblastina, doxorubicina, etopósido. El uso de ciclofosfamida a dosis bajas puede evitar la resistencia a drogas. Bloquear los receptores de VEGFR es otra opción, ya que inhibe la proliferación tumoral al disminuir la densidad de los vasos sanguíneos. El uso de anticuerpos monoclonales para VEGFR-2 se ha utilizado en leucemia linfoblástica.