



## El fibrinógeno: su fisiología e interacciones en el sistema de la coagulación

Dr. Ángel Gabriel Vargas-Ruiz\*

\* Departamento de Hematología y Oncología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

### INTRODUCCIÓN

El fibrinógeno es el factor I de la coagulación. Es una glicoproteína fibrosa y adhesiva que está en el plasma en una cantidad aproximada de 200 a 400 mg/dL y que tiene un importante papel en todas las fases de la hemostasia. Es una proteína de síntesis hepática con un peso molecular de 340 kDa, su vida media es de 100 horas y tiene cuatro funciones principales: es la proteína estructural que da origen a la fibrina, participa como puente entre plaquetas para la agregación plaquetaria a través de la interacción con la GP IIb/IIIa, es un inhibidor de la coagulación porque se une a la trombina (se le conoció algún día como antitrombina I) y es un sustrato para la interacción con otras proteínas como el factor XIII y las proteínas de la fibrinólisis<sup>(1)</sup>.

Del fibrinógeno hay aspectos que aún se desconocen, por ejemplo, su catabolismo. La coagulación sólo consume el 2 a 3% de la cantidad total del fibrinógeno. Esto hace suponer que la mayor parte del fibrinógeno realiza funciones diferentes a la hemostasia, por ejemplo la ovulación, el mantenimiento del embarazo, la inflamación, la angiogénesis y la cicatrización de las heridas entre otras<sup>(2)</sup>.

### ESTRUCTURA DEL FIBRINÓGENO

Es una glicoproteína grande y compleja que se forma de tres pares de cadenas: la cadena A $\alpha$ , la cadena B $\beta$  y la cadena  $\gamma$ , con pesos moleculares respectivos de 66.2, 54.5 y 48.4 kDa. Estas cadenas se encuentran unidas en la parte central de la molécula, donde confluyen los extremos aminoterminales de los tres pares de cadenas. En esta parte central las cadenas A $\alpha$  y B $\beta$  tienen respectivamente los fibrinopéptidos A y B. La cadena  $\gamma$  no tiene fibrinopéptido.

La cadena A $\alpha$  tiene 610 aminoácidos, la cadena B $\beta$  461 y la cadena  $\gamma$  411, la secuencia de aminoácidos es muy parecida en estas tres cadenas. En cada cadena existen entre ocho y 10 cisteínas, de las cuales parten enlaces disulfuro para unir a las cadenas entre sí.

El fibrinógeno tiene una longitud de 45 nm, y en su estructura se distinguen tres partes llamadas nódulos, regiones o dominios. La parte central se denomina nódulo central o región E, y los nódulos laterales o terminales son las regiones D. Estas regiones nodulares están conectadas por regiones intermedias llamadas conectoras, donde las cadenas tienen forma de una hélice enrollada. El extremo carboxiterminal de la cadena A $\alpha$  es diferente al extremo carboxiterminal de los otros dos tipos de cadenas y se denomina región  $\alpha$ C.

Todas las cadenas tienen zonas de carbohidratos, el principal es el ácido siálico cuyo exceso dificulta la polimerización de la fibrina y genera coágulos débiles (como en los pacientes hepatopatas)<sup>(3)</sup>.

La región conectora  $\alpha$ C junto con las regiones D y E participan en las interacciones intermoleculares de los monómeros de fibrina para formar polímeros de fibrina durante la formación del coágulo.

### REGULACIÓN GENÉTICA DEL FIBRINÓGENO

Los genes del fibrinógeno son 3, FGA, FGB y FGG, todos localizados en el cromosoma 4, en una región de 50 Kb que va del 4q23 a 4q32. Las secuencias de bases de estos tres genes son muy similares, lo mismo que sus elementos reguladores, sugiriendo que los tres se originan de un gen ancestral común<sup>(4)</sup>.

El fibrinógeno es una proteína de fase aguda, que aumenta sus niveles en respuesta a las citocinas liberadas durante pro-

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

cesos inflamatorios y lesiones. Genéticamente, la expresión aumentada de fibrinógeno se debe a que la IL-6 estimula una región del gen que contiene elementos respondedores a IL-6, que están en las regiones 5' de las tres cadenas. También hay elementos que regulan la expresión de fibrinógeno a la baja en respuesta a IL-4, IL-10, IL-13 y al TGF- $\beta$ <sup>(4)</sup>.

## SÍNTESIS DEL FIBRINÓGENO

La síntesis se realiza en el retículo endoplásmico de los hepatocitos. Las tres cadenas son producidas a la par y después ensambladas uniéndose mediante puentes disulfuro. Posteriormente, en el aparato de Golgi se completa su maduración mediante procesos de glucosilación, sulfatación, fosforilación y adquisición de ácido siálico.

Las plaquetas también tienen fibrinógeno en sus gránulos alfa, pero ni la plaqueta ni el megacariocito lo producen. El fibrinógeno entra a la plaqueta mediante unión a los receptores  $\alpha 2B\beta 3$  (glucoproteína IIb/IIIa), que son los receptores plaquetarios para el fibrinógeno.

## TRANSFORMACIÓN DE FIBRINÓGENO A FIBRINA

La trombina transforma el fibrinógeno a fibrina. La polimerización inicia cuando la trombina ataca residuos de arginina-glicina de la cadena A $\alpha$  y de la cadena B $\beta$  y retira los fibrinopeptidos A y B de la región E, convirtiendo así al fibrinógeno en un monómero de fibrina. Aunque los fibrinopeptidos son pequeños, cuando se liberan, dejan al descubierto sitios de la región E (protuberancias o *knobs*) que se complementan con otros sitios siempre expuestos (agujeros o *holes*) en la región D llamados dominios P (*pocket*). Esto inicia la unión de los monómeros formando oligómeros y cuando estos oligómeros son más grandes que 0.5  $\mu\text{m}$  se denominan protofibrillas. Las protofibrillas se asocian lateralmente entre sí a través de las regiones D, y además las regiones  $\alpha C$  de una protofibrilla interactúan con las regiones  $\alpha C$  de la protofibrilla vecina, incrementando la unión y generando ramificaciones, haciendo de la fibrina una red tridimensional<sup>(5)</sup>.

En esta estructura el ion calcio tiene un importante papel, ya que participa en la liberación del fibrinopeptido B, en las uniones entre *knobs-holes* y en las uniones entre los dominios  $\alpha C$ <sup>(6)</sup>.

## EL FACTOR XIII Y SU RELACIÓN CON EL FIBRINÓGENO-FIBRINA

Una vez que la fibrina se forma debe consolidarse por efecto del factor XIII.

El factor XIII es un heterotetrámero de 325 kDa compuesto de dos subunidades A catalíticas (cada una con su péptido de activación y su dominio catalítico) y dos subunidades B transportadoras. Las subunidades A tienen la tríada catalítica

responsable de la reacción de transamidación, que consiste en los aminoácidos cisteína, histidina y aspartato. Las subunidades B se disponen alrededor de las subunidades A en una forma protectora, y cada subunidad B se forma de 10 dominios sushi<sup>(7)</sup>.

El gen de la subunidad A está en 6p24 y el de la subunidad B en 1q31. La subunidad A es producida en los megacariocitos, monocitos-macrófago, placenta, útero e hígado, mientras que la subunidad B sólo es producida en el hígado.

Este factor es una transglutaminasa plasmática asociada con el fibrinógeno que se activa por la trombina en presencia de calcio cuando ésta rompe entre los aminoácidos arginina 37 y glicina 38, en el segmento aminoterminal de la subunidad A. Esto activa a la subunidad A separándola de las subunidades B y cambiando su conformación espacial, lo que permite que la tríada catalítica (cisteína, histidina y aspartato) se reúna y el factor XIIIa tenga actividad enzimática (FXIIIa). Para que esta activación se realice la fibrina tiene que estar presente como cofactor, ya que en ausencia de esta fibrina, la trombina activa al factor XIII 80 veces más lento<sup>(7)</sup>.

El factor XIIIa cataliza la formación de los enlaces cruzados para estabilizar a la fibrina creando una unión covalente entre dos aminoácidos, una glutamina (en la posición 398-399 del extremo de la cadena  $\gamma$  de una fibrina) y una lisina (la 406, en el extremo de la cadena  $\gamma$  de otra fibrina). Para esto, el FXIIIa reemplaza un amonio (NH<sub>2</sub>) de los residuos de glutamina y lo sustituye por el grupo amino de una lisina. El factor XIIIa actúa como una  $\gamma$  glutammina- $\epsilon$  lisina transferasa. A la fecha, ninguna enzima humana ha demostrado romper este enlace entre las cadenas gamma de las regiones D entre dos fibrinas adyacentes. Este hecho es el origen del dímero D, un producto específico de la digestión de fibrina.

## EL SISTEMA FIBRINOLÍTICO Y EL FIBRINÓGENO-FIBRINA

El sistema fibrinolítico convierte a la fibrina en productos de degradación de la fibrina. La enzima principal de este sistema es la plasmina generada desde el plasminógeno por efecto de los activadores del plasminógeno t-PA y u-PA. Aunque el papel principal de la plasmina es degradar la malla de fibrina, también tiene otras funciones como son la remodelación de los tejidos, el crecimiento, invasión y diferenciación celular.

El fibrinógeno/fibrina son sustratos de la plasmina, pero a su vez, la fibrina parcialmente degradada funciona como un cofactor para la activación del plasminógeno y la generación de más plasmina. La generación de plasmina mediante la activación del plasminógeno por el t-PA requiere que ambos estén unidos a la fibrina. Los sitios de unión del plasminógeno y del t-PA a la fibrina son residuos de lisina situados en las cadenas  $\gamma$  y  $\alpha$ , que se ponen al descubierto cuando el fibrinógeno se convierte a fibrina. Cuando los tres elementos se

juntan (tríada fibrinolítica: fibrina, plasminógeno y activador del plasminógeno), la activación del plasminógeno y la generación de plasmina incrementa 1,000 veces. Los inhibidores de la fibrinólisis como son la antiplasmina (inhibidor de la plasmina) y el PAI-1 (inhibidor del t-PA) se pueden unir a la fibrina recién formada y protegerla de la degradación por la plasmina. La unión de estos antifibrinolíticos es ayudada por el FXIIIa. El TAFI (inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina) también se une a la fibrina (ayudado por el FXIIIa). El TAFI es una enzima antifibrinolítica que es activada desde su estado de pro-enzima (procarboxipeptidasa) a enzima activa (carboxipeptidasa) por el complejo trombina/trombomodulina y por la plasmina. El TAFI activo (TAFIa) corta los residuos de lisina que la fibrina expone cuando empieza a ser objeto de digestión por la plasmina, evitando que haya lisinas disponibles para la activación del plasminógeno y la generación de más plasmina.

### **LAS PLAQUETAS, EL ENDOTELIO Y EL FIBRINÓGENO**

El fibrinógeno también tiene un importante papel en la hemostasia primaria uniéndose a la integrina  $\alpha 2\beta 3$  de las plaquetas activadas a través de residuos localizados en el extremo carboxiterminal de las cadenas  $\gamma$ . El fibrinógeno se comporta como una proteína de adhesión uniendo a las plaquetas entre sí (agregación plaquetaria).

Hay dos secuencias RGD (Arg-Gly-Asp) en la molécula del fibrinógeno, una en la hélice enrollada y otra en la región carboxilo de la cadena A $\alpha$ , las cuales no son necesarias para la unión a las plaquetas, pero sí para la retracción del coágulo.

Las células endoteliales tienen a las integrinas  $\alpha V\beta 3$ ,  $\alpha 5\beta 1$ , al ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1) y la caderina vascular endotelial (VE-caderina), todas ellas moléculas con capacidad de unirse al fibrinógeno a través de las mencionadas secuencias RGD de la cadena A $\alpha$  y otros residuos en el extremo carboxiterminal de la cadena  $\gamma$ <sup>(8)</sup>.

### **EL FIBRINÓGENO Y EL SISTEMA INMUNE**

Los leucocitos tienen una integrina  $\alpha M\beta 2$  (también llamado CD11b/CD18 o Mac-1) a través de la cual los leucocitos pueden integrarse al coágulo en el sitio de la lesión uniéndose al fibrinógeno/fibrina. Los leucocitos (principalmente monocitos-macrófagos) unidos al fibrinógeno activan vías intracelulares proinflamatorias, como la de NF- $\kappa$ B, lo cual resulta en la producción de citocinas inflamatorias como IL-1 $\beta$  y el TNF- $\alpha$  con capacidad de amplificar el proceso inflamatorio<sup>(2)</sup>.

El fibrinógeno y la fibrina además, cuando ocurre una infección pueden físicamente atrapar y limitar a las bacterias, evitando su crecimiento y diseminación, por eso, las bacterias que liberan enzimas fibrinolíticas (como el estreptococo, que genera estreptoquinasa) son más virulentas<sup>(9)</sup>.

### **REFERENCIAS**

1. Litvinov RI, Weisel JW. What is the biological and clinical relevance of fibrin? Semin Thromb Hemost. 2016;42:333-343.
2. Hoppe B. Fibrinogen and factor XIII at the intersection of coagulation, fibrinolysis and inflammation. Thromb Haemost. 2014;112:649-658.
3. Lisman T, Ariëns RA. Alterations in fibrin structure in patients with liver diseases. Semin Thromb Hemost. 2016;42:389-396.
4. Fish RJ, Neerman-Arbez M. Fibrinogen gene regulation. Thromb Haemost. 2012;108:419-426.
5. Weisel JW, Litvinov RI. Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications. Blood. 2013;121:1712-1719.
6. Medved L, Weisel JW. Fibrinogen and Factor XIII subcommittee of scientific standardization committee of international society on thrombosis and haemostasis. Recommendations for nomenclature on fibrinogen and fibrin. J Thromb Haemost. 2009;7:355-359.
7. Schroeder V, Kohler HP. Factor XIII: Structure and Function. Semin Thromb Hemost. 2016;42:422-428.
8. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. Semin Immunopathol. 2012;34:43-62.
9. Ko YP, Flick MJ. Fibrinogen is at the interface of host defense and pathogen virulence in *Staphylococcus aureus* infection. Semin Thromb Hemost. 2016;42:408-421.