

Biología y Patobiología Humana, de la Angiogénesis y la Vasculogénesis

Grégory Alfonso García,¹ Ómar Mejía,² Dianney Clavijo G.³ Rafaél Zamora,⁴ Ciro Alfonso Casadiego,⁵ Ananías García.⁶

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 (Ejm.: Hemangiomas, Hemangiosarcomas, Hemangiomas...), o no neoplásicos (Aterosclerosis, Hipertensión Arterial, Vasculopatía Metabólica Diabética...). Este artículo resume algunos elementos moleculares y celulares de estos eventos biológicos. **Salud UIS 2005;37:157-165**

Palabras Clave: Angiogénesis, Vasculogénesis, Endotelio, Cancer, Factores de Crecimiento, Citoquinas, Cicatrización, Malformaciones Vasculares, Embriología.

The Angiogenesis and Vasculogenesis are aspects that regulate in the normal circumstances the regeneration, the reparation, the remodeling and maintenance tisular, until complex physiologic events as the ovarian cycle and endometrial cycle, and the implantation and placentation. Alterations of these, are cause and effect of human diseases characterized for pathologic regeneration, reparation and remodeling, as the Proliferative Retinopathy, Age related Proliferative Maculopathy, Autoimmune Chronic Inflammatory Diseases (for example: Rheumatoid Disease, Psoriasis...), Proliferative Glomerulopathies, in neoplasias being essential factor associated to largest dissemination e invasion, and vascular disturbance neoplastic (Haemangiomas, Haemangiosarcomas, Haemangiomas...) or not neoplastic (Atherosclerosis, Arterial Hypertension, Diabetic Vasculopathy...). This article scientific concises some molecular and cellular elements of these biologic events. **Salud UIS 2005;37:157-165**

Key Words: Angiogenesis, Vasculogenesis, Endothelium, Cancer, Growth Factors, Cytokines, Wound, healing, Vascular Malformations, Embryology.

INTRODUCCIÓN

La Vasculogénesis 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 Cardio-Vasculo-Hematoinmunes originan posteriormente a las células madre Vásculo-Hematoinmune y a las células madre Cardiacas. La célula madre Vásculo-Hematoinmune origina a la célula madre Vascular y a la célula madre Hematoinmune. Del proceso Vasculogénico inicial se conocen diversos aspectos moleculares y celulares, y los genes maestros involucrados, pero sólo mencionaremos el papel trascendente de los genes GATA 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 vásculo-hematoinmunes, y GATA4, GATA5 y GATA6 lo son para los fenotipos cardiacos, necesitando adicionalmente en el último caso del gen maestro codificante del factor de transcripción Tinman (también denominado como hNKX2E/CSX).¹ Las células madre vasculares a su vez tienen que tomar la decisión entre ser sanguíneas o linfáticas, y las primeras,

- 1.M. MD. Instructor Asociado. Universidad del Bosque.
- 2.MD. Instructor Asistente Área de Morfología. Instituto de Ciencias Básicas. Facultad de Medicina. Universidad del Rosario. Instructor Asociado. Unidad Bioclínica. Universidad del Bosque.
- 3.MD. Profesora Distinguida. Coordinadora Área de Morfología. Instituto de Ciencias Básicas. Facultad de Medicina. Universidad del Rosario. Docente Unidad Morfología. Universidad Nacional de Colombia.
- 4.Bch Biol MSc. Instructor Asociado. Unidad de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad del Rosario
- 5.MD. Director Unidad de Docencia. Fundación Universitaria Sanitas. Profesor (R) Universidad Nacional de Colombia.
- 6.DDC. Instructor Asociado. Área Morfología. Instituto de Ciencias Básicas. Facultad de Medicina. Universidad del Rosario.

en ser venosas o vasculares, proceso regulado por el gen maestro codificante del factor de transcripción específico represor GRL (Gridlock), también denominado como CHF1/HERP1/HEY2 (Cardiovascular basis-loop-helix factor/Hairy-enhancer of split-related represor protein), el cual es blanco final de la ruta morfogénica, denominada NOTCH². GRL permite que las células madre vasculares adopten un fenotipo arterial, lo cual se correlaciona con la expresión del marcador funcional Efrina EphB4 (también llamado HTK/MYK1/TYRO11)³. Roles similares en la vasculogénesis también regulan los familiares HEY1 (conocido como HERP2/HESR1),

HEYL, y otros factores de transcripción como ETS1, MEFC2 y HHEX, este último relacionado con la embriogénesis hepática, tiroidea y del cerebro anterior^{4,5}. Las células madre de fenotipo venoso expresan el marcador funcional Efrina EphB2 (también denominado EPLG5/LERK5/HTKL). Así mismo GRL está involucrado con el desarrollo cardiovascular^{2,3,6}. Por otra parte la decisión hacia el linaje vascular linfático depende de los genes maestros PROX1 y FOXC2 (conocido como MFH1/FKHL14). PROX1 regula la expresión del marcador membranal Podoplanin (también denominado como Aggrus/T1A/T1A2/GP36/OTS8), el cual es un

Figura 1. Diferenciación Vascular a partir del Mesénquima (fase definitiva de la inmunohematopoyesis)

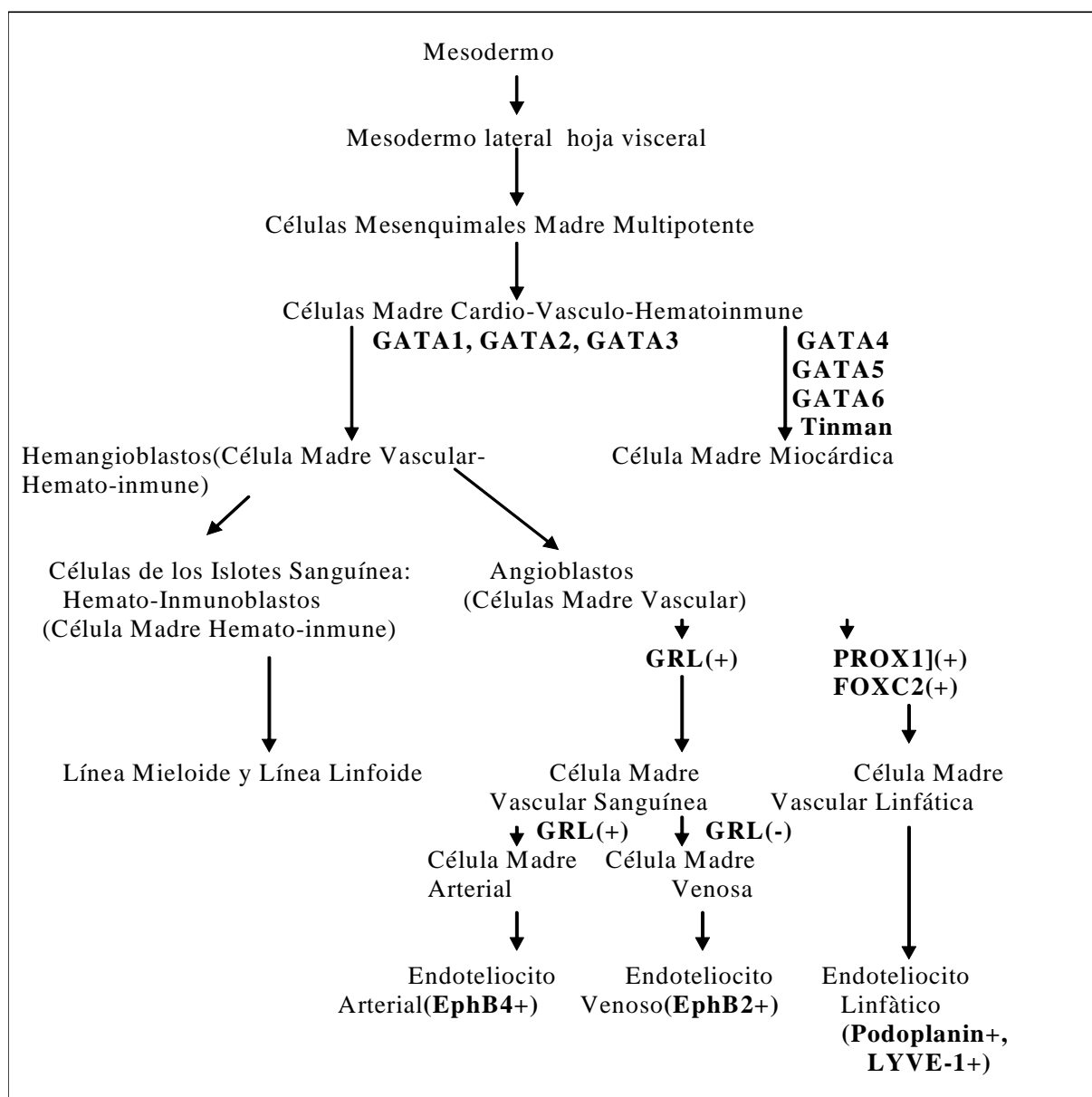


Tabla1. Entidades Vasculopáticas y/o Angiopáticas con base genética, y genes identificados.

ENTIDAD NOSOLÓGICA	MIM ENTIDAD NOSOLÓGICA	GEN IMPLICADO	LOCUS GÉNICO	MIM GEN	
Linfedema Hereditario tipo I(de Nonne-Milroy)-primario congènito de presentaciòn temprana	153100	FLT4/VEGFR3	5q35.3	136352	
Linfedema Hereditario tipo II(de Meige) de presentaciòn tardia	153200	FOXC2/MFH1/FKHL14	16q24.3	602402	
Linfedema más Distiquiasis	153400	FOXC2/MFH1/FKHL14	16q24.3	602402	
Linfedema más Ptosis	153000	FOXC2/MFH1/FKHL14	16q24.3	602402	
Linfedema más Flavo-oniquia	153300	FOXC2/MFH1/FKHL14	16q24.3	602402	
Linfedema más Distiquiasis y Ptosis con Paladar Hendido o con Enfermedad Renal y Diabetes	AÜN ASIGNADO	NO	FOXC2/MFH1/FKHL14	16q24.3	602402
Hemangioma Capilar Infantil Somático	602089	KDR/FLK1/VEGFR2	4q12	191306	
		¿?	5q31-33	¿?	
		FLT4/VEGFR3	5q35.3	136352	
Síndrome de Linfedema, Hipotricosis y Talangiectasia	607823	SOX18	20q13.33	601618	
Síndrome de Angio-osteohipertrofia de Klippel-Trenaunay-Weber	149000	VG5Q	5q13.3	608464	
Displasia Ectodèrmica Anhidròtica, con Linfedema e Inmunodeficiencia	300301	IKBKG/Nemo	Xq28	300248	
Síndrome von Hippel-Lindau(hemangioblastomas retinianos, cerebrales o espinales; càncer renal, càncer de páncreas y feocromocitomas)	193300	pVHL	3p26-25	608537	
		Ciclina D1(modificador fenotípico)	11q13	168461	
Telangiectasia Hemorràgica Hereditaria de Rendí-Weber-Osler -Tipo1	187300	Endogлина/ CD105	9q34.1	131195	
-Tipo2	600376	ACVRL1/ALK1	12q11-14	601284	
-Tipo3(con Angiodisplasia Hepàtica)	601101	¿?	¿?	¿?	
Síndrome de Poliposis Juvenil con Talangiectasia Hemorràgica Hereditaria	175050	SMAD4	18q21.1	600993	
Síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Zonana-Riley-Myhre-Smith(Macrocefalia, lipomatosis múltiple y hemangiomas)	153480	PTEN/MMAC1	10q23.31	601728	

Tabla1 (continúa). Entidades Vasculopáticas y/o Angiopáticas con base genética, y genes identificados.

ENTIDAD NOSOLÓGICA	MIM ENTIDAD NOSOLÓGICA	GEN IMPLICADO	LOCUS GÉNICO	MIM GEN
Malformaciones Glomuvenosas	138000	Glomulin	1p22-21	601749
Síndrome de Parkes-Weber(malformación arteriovenosa con fístulas)	608355	P21RasGAP/RASA1	5q13.3	139150
Malformaciones Arteriovenosas-Capilares	608354	P21RasGAP/RASA1	5q13.3	139150
Malformaciones Múltiples Cutáneas y Mucosas	600195	TIE2/TEK	9p21	600221
Hemangiomas Cavernosa Cerebral y/o compromiso retiniano y/o hiperqueratosis cutánea	604214	KRIT1/CCM1	7q11.2-21	604214

*MIM(Mendelian Inheritance McKusick): Archivo actualizado de información biológica, en particular genética y patológica humana, desarrollado por Victor McKusick M.D., uno de los padres de la Genética Moderna. Este archivo es fundamental para el estudio de la Genética Humana(www.OMIM.gov).

proteinglicano sialomucínico de superficie, que funciona como una molécula de adhesión celular. Otro proteinglicano sialomucínico de superficie de específica expresión endotelial linfática es LYVE-1. Prox1 está involucrado en la embriogénesis hepática, retiniana y del cristalino^{7, 8, 9}. Diversas entidades dismorfológicas entre ellas los linfedemas, hemangiomas que se han evidenciado molecularmente en relación directa con estos eventos.(Ver figura 1 y tabla 1).

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 media 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 medula ósea, las cuales constantemente participan de los procesos de la remodelación y regeneración de los vasos, y también

están presentes en la neoplasiaogénesis.

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. 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 lecho 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, 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).

LA 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 (células periciticas 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.

La Angiogénesis depende del equilibrio activo de factores progeneradores y factores contrageneradores (conocidos formalmente como angiainhibinas), 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^{10, 11, 12}.

ETAPAS EN 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 I, la cual actúa de manera paracrina sobre el receptor tirosinasa 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

Tabla 2. Angiopoyetinas

ANGIOPOYETINAS	CARACTERÍSTICAS
Angiopoyetina-4	(homóloga a la angiopoyetina3 del ratón) de alta expresión pulmonar
ANGPTL1	Angiopoyetina-3
ANGPTL2	ARP2
Angiopoyetina-5	ANGPTL3 de alta expresión hepática
ANGPTL4	PGAR/FAF/HFARP de expresión adipocitaria y placentaria
ANGPTL5	de alta expresión en el corazón
ANGX	CDT6 de alta expresión corneana
AGF	No definido aún su rol biológico

activo de investigación.

Dentro de los miembros identificados hoy fuera de las Angiopoyetinas-1 y -2, existen hasta ahora 8 miembros^{13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20}, que son:

Las células endoteliales neodiferenciadas sintetizan Factores de Crecimiento derivados de Plaquetas (PDGFs), principalmente la forma homodimérica PDGF-BB, y BMPs (Proteínas Morfogénicas Óseas: BMP-2 y BMP-7), que autoestimulan la proliferación y la migración en forma autocrina y paracrina, siendo la migración mediada por el dímero integrínico alfa5/beta1^{21, 22, 23}. El papel de los PDGFs es regulada por PDAP1 (PDGF-associated protein 1) la cual aumenta la actividad de dímeros PDGF activos con cadenas monoméricas PDGFA²⁴.

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 membranar²⁵. 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^{23, 26, 27}.

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 -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 Angiopoyetina 2²⁹.

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.

VEGFs	CARACTERISTICAS
VEGFA Tabla 3. VEGFs	VPF con cinco isoformas: VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF189 y VEGF206
VEGFB	VRF
VEGFC	VRP
VEGFD	FIGF
VEGF-E	De origen viral a partir del virus Orf, con 3 tipos conocidos: NZ-7, NZ2 y D1701
PLGF	con dos isoformas PLGF-1\131 y PLGF-2\152
Prokineticin	EG-VEGF (Endocrine Growth-VEGF).

En particular es altamente dependiente de los Factores de Crecimiento Vascular y Endotelial (VEGFs) y del Factor de Crecimiento Fibroblástico isotipo 2 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, y su inducción es dada por la hipoxia, adenosina (a través de receptor A2) y diversas citoquinas y factores de crecimiento. El efecto de VEGFA/VPF sobre estos eventos biológicos

es predominantemente mediado por su receptor VEGFR2 (también conocido como Flk-1/KDR)^{30, 31, 32}. La interacción de VEGFA/VPF con su receptor se potencia gracias al proteoglicano de superficie Glypican³³. Por otra parte una molécula de adhesión celular denominada 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^{34, 35}. Las Semaforinas/Collapsinas, quienes no sólo tienen expresión neural, acorde a lo ya mencionado, han mostrado tener actividad anti-angiogénica al competir con VEGF165³⁶. VEGFA/VPF es un factor inductor tanto de proliferación como de migración endotelial en este proceso. La actividad de del homólogo VEGF165 en murinos, que corresponde a VEGF164, a través de complejos receptores conteniendo Neuropilin1, lleva a la activación y regulación del factor de transcripción TBX1.

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 proceso³⁷.

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 lográndose en estas etapas identificar que la Epregulina (EREG), es el factor maestro terminal de las rutas reguladoras autocrinas, paracrinas y endocrinas reguladoras del músculo liso vascular^{41, 42, 43}, y algo similar

parece suceder con HBEGF y las catecolaminas^{44, 45}. La activación del gen maestro ya mencionado en vasculogénesis GRL, es parte del proceso que regula la formación neointimal *in vivo*, del componente muscular liso vascular, tanto en normalidad como en Aterosclerosis⁴⁶. La Vasoquiescencia que frena la proliferación endotelial es mediada por factores intrínsecos endoteliales como la Vasohibina y VEGI (también denominado como TNFSF15), éste último, miembro de la TNF-familia, al igual que por la expresión de la molécula de adhesión celular VE-Cadherina^{47, 48, 49}. 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^{50, 51, 52, 53}. La producción de membrana basal endotelial es fundamental para la vasoquiescencia y es dependiente de los TGFβs⁵⁴.

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.

LA HIPÓTESIS DEL ANGOSOMA

El Doctor R. Hoffman del Departamento de Biociencias de la Universidad de Hertfordshire en Hatfield U.K., generó su hipótesis basada en múltiples evidencias, una de ellas el estudio y profundización de las estructuras denominadas como "Lipid Rafts", término que se traduce como Balsa Esfingolípídica, que la célula endotelial presenta un tipo de Balsa Esfingolípídica exclusiva de estas células, en la cual converge todo el señalamiento celular trófico a ellas. Las Balsas Esfingolípídicas son regiones membranales ricas en esfingolípidos, colesterol

y fosfatidil-inositol, pero con diversas expresiones en calidad y cantidad de lípidos y proteínas de localización específicas, que se les han denominado como "Raftofílicas". Las Balsas Esfingolípídicas son enclaves donde se reclutan receptores y moléculas de adhesión celular, para coordinar y amplificar el señalamiento intracelular. Hoy por hoy se puede acertar al decir que todos los receptores y moléculas de adhesión celular se ubican en estas estructuras, y que presentan comportamiento diversos. El tipo de Balsa Esfingolípídica que se ha hipotetizado es llamada Angosoma, y es del subtipo caveolar, puesto que la Caveolina1, ha sido involucrada ampliamente en estos eventos biológicos⁵⁶.

CONCLUSIÓN

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.

REFERENCIAS

1. 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* 2004; 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.
6. Steidl C, Leimeister C, Klamt B et al. Characterization of the human and mouse HEY1, HEY2, and HEYL genes: cloning, mapping, and mutation screening of a new bHLH gene family. *Genomics* 2000; 66: 195-203.
7. Wigle JT, Oliver G. Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system. *Cell*

- 1999; 98: 769-78.
8. Schacht V, Ramirez MI, Hong YK et al. T1-alpha/podoplanin deficiency disrupts normal lymphatic vasculature formation and causes lymphedema. *EMBO J* 2003; 22: 3546-56.
 9. Zimmer G, Oeffner F, von Messling V et al. Cloning and characterization of gp36, a human mucin-type glycoprotein preferentially expressed in vascular endothelium. *Biochem J* 1999; 341: 277-84.
 10. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic Factors. *Science* 1987; 235: 442-447.
 11. Risau W. Mechanism of angiogenesis. *Nature* 1997; 386: 671-674.
 12. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis-dependent?. *J Natl Cancer Inst* 1991; 82: 4-6.
 13. Suri C, Jones PF, Patan S et al. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell* 1996; 87: 1171-80.
 14. Valenzuela DM, Griffiths J A, Rojas J et al. Angiopoietin 3 and 4: diverging gene counterparts in mice and humans. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999; 96: 1904-9.
 15. Kim I, Dwak HJ, Ahn JE et al. Molecular cloning and characterization of a novel angiopoietin family protein, angiopoietin-3. *FEBS Lett* 1999; 443: 353-6.
 16. Kim I, Moon S-O, Koh K et al. Molecular cloning, expression, and characterization of angiopoietin-related protein: angiopoietin-related protein induces endothelial cell sprouting. *J Biol Chem* 1999; 274: 26523-8.
 17. Camenisch G, Pisabarro MT, Sherman D et al. ANGPTL3 stimulates endothelial cell adhesion and migration via integrin alpha-v-beta-3 and induces blood vessel formation in vivo. *J Biol Chem* 2002; 277: 17281-90.
 18. Kersten S. Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene. *J Biol Chem* 1999; 275: 28488-93.
 19. Peek R, Kammerer RA, Frank S et al. The angiopoietin-like factor cornea-derived transcript 6 is a putative morphogen for human cornea. *J Biol Chem* 2002; 277: 686-93.
 20. Oike Y, Ito Y, Maekawa H et al. Angiopoietin-related growth factor (AGF) promotes angiogenesis. *Blood* 2004; 103: 3760-5.
 21. Lindahl P, Johansson BR, Leveen P, Betsholtz C. Perycete loss and microaneurysm formation in PDGF-B deficient mice. *Science* 1997; 277: 242-44.
 22. Langenfeld EM, Langenfeld J. Bone morphogenetic protein-2 stimulates angiogenesis in developing tumors. *Mol Cancer Res* 2004; 2: 141-9.
 23. Ramoshebi LN, Ripamonti U. Osteogenic protein-1, a bone morphogenetic protein, induces angiogenesis in the chick chorioallantoic membrane and synergizes with bFGF and TGFB1. *Anat Rec* 2000; 259: 97-107.
 24. Fischer WH, Schubert D. Characterization of a novel platelet-derived growth factor-associated protein. *J Neurochem* 1996; 66: 2213-6.
 25. Fitch MJ, Campagnolo L, Kuhnert F et al. Egf17, a novel epidermal growth factor-domain gene expressed in endothelial cells. *Dev Dyn* 2004; 230: 316-24.
 26. Hirschi KK, D'Amore PA. Perycytes in the microvasculature. *Cardiovascular Res* 1996; 32: 687-98.
 27. Kojima I. Modulation of growth of vascular smooth muscle cells by activin A. *Experimental Cell Res* 1993; 206: 152-6.
 28. Iivanainen E, Nelimarkka L, Elenius V et al. Angiopoietin-regulated recruitment of vascular smooth muscle cells by endothelial-derived heparin binding EGF-like growth factor. *FASEB J* 2003; 17: 1609-21.
 29. Maisonpierre PC, Suri C., Jones PF et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997; 277: 55-60.
 30. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine Rev* 1997; 18: 4-25.
 31. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999; 13: 9-22.
 32. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-2: Its unique signaling and specific ligand, VEGF-E. *Cancer Sci* 2003; 94: 751-6.
 33. Gengrinovitch S, Berman B, David G, et al. Glypican-1 is a VEGF165 binding proteoglycan that acts and as an extracellular chaperone for VEGF165. *J Biol Chem* 1999; 274: 10816-22.
 34. Takashima S, Kitazake M, Asakura M et al. Targeting of both mouse neuropilin-1 and neuropilin-2 genes severely impairs developmental yolk sac and embryonic angiogenesis. *Proc Nat Acad Sci USA* 2002; 99: 3657-62.
 35. Takashima S, Kitakaze M, Asakura M et al. Targeting of both mouse neuropilin-1 and neuropilin-2 genes severely impairs developmental yolk sac and embryonic angiogenesis. *Proc Nat Acad Sci USA* 2002; 99: 3657-62.
 36. Kessler O, Shraga-Heled N, Lange T et al. Semaphorin-3F is an inhibitor of tumor-angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 1008-15.
 37. Kanda S, Miyata Y, Kanetake H. T-cell factor-4-dependent up-regulation of fibronectin is involved in fibroblast growth factor-2-induced tube formation by endothelial cells. *J Cell Biochem*. 2005; 94: 835-47.

38. Murohara T, Horowitz J R, Silver M et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor enhances vascular permeability via nitric oxide and prostacyclin. *Circulation* 1998; 97: 99-107.
39. Garcia-Cardena G, Fan R, Stern DF et al. Endothelial nitric oxide synthase is regulated by tyrosine phosphorylation and interacts with caveolin-1. *J Biol Chem* 1996; 271: 27237-40.
40. Browder T, Folkman J, Pirie-Shepherd. The hemostatic system as a regulator of angiogenesis. *J Biol Chem* 200; 275: 1521-4.
41. Bretschneider E. Factor Xa acts as a PDGF-independent mitogen in human vascular smooth muscle cells. *Thromb Haemostasis* 2000; 84: 499-505.
42. Taylor DS, Cheng X, Pawlowski JE et al. Epregrulin is a potent vascular smooth muscle cell-derived mitogen induced by AngII, ET1 and α -Thrombin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1633-8.
43. Koo BH, Kim DS. Factor Xa induces mitogenesis of vascular smooth muscle cells via autocrine production of Epregrulin. *J Biol Chem* 2003; 278: 52578-86.
44. Iivanainen E, Nelimarkka L, Elenius V et al. Angiopoietin-regulated recruitment of vascular smooth muscle cells by endothelial-derived heparin binding EGF-like growth factor. *FASEB J* 2003; 17: 1609-21.
45. Zhang H, Chalothorn D, Jackson LF et al. Transactivation of Epidermal growth factor receptor mediates catecholamine-induced growth of vascular smooth muscle. *Circ Res* 2004; 95: 989-97.
46. Sakata Y, Xiang F, Chen Z et al. Transcription factor CHF1/HEY2 regulates neointimal formation in vivo and vascular smooth muscle proliferation and migration in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 2069-74.
47. Kerbel RS. Vasohibin: the feedback on a new inhibitor of angiogenesis. *J Clin Invest* 2004; 114: 884-6.
48. Zhai Y, Ni J, Jiang GW et al. VEGI, a novel cytokine of the tumor necrosis factor family, is an angiogenesis inhibitor that suppresses the growth of colon carcinomas in vivo. *FASEB J* 1999; 13: 181-9.
49. Crosby CV, Fleming PA, Argraves WS. et al. VE-cadherin is not required for the formation of nascent blood vessels but acts to prevent their disassembly. *Blood* 2005; 105: 2771-6.
50. Folkman J. Angiogenesis and apoptosis. *Semin Cancer Biol* 2003; 13: 159-67.
51. Wickstrom SA, Alitalo K, Keski-Oja J. Endostatin associates with lipid rafts and induces reorganization of the actin cytoskeleton via down-regulation of Rho activity. *J Biol Chem* 2003; 278: 37895-901.
52. Oxhron BC, Buxton IL. Caveolar compartmentation of caspase-3 in cardiac endothelial cells. *Cell Signal*. 2003; 15: 489-96.
53. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 1992; 12: 5447-54.
54. Massague J, Wotton D. Transcriptional control by the TGF-beta/Smad signalling system. *EMBO J*. 2000; 19: 1745-54.
55. Ferrara N, Alitalo K. Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors. *Nature Medicine* 1999; 5: 1359-64.
56. Hoffman R. Do the signaling proteins for Angiogenesis exist as a modular complex? The case for the Angosome. *Med Hypotheses* 2004; 63: 675-80.