

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

Nuevo flujo sanguíneo es necesario para la regeneración ósea



Sergio Portal Núñez

Lab. de Metabolismo Mineral y Óseo, Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Biografía

Sergio Portal Núñez (Burgos, 1975), licenciado en biología por la Universidad de Navarra (1997) obtuvo su doctorado en Ciencias Biológicas por dicha universidad (2003) defendiendo una tesis sobre la acción de posibles péptidos inhibidores de la proteasa NS3a del Virus de la Hepatitis C. Tras el doctorado se trasladó a EE.UU. gracias a una postdoctoral fellowship grant del Instituto Nacional del Cáncer para estudiar los efectos de la adrenomedulina en las células cebadas y su relación con la angiogénesis. De vuelta a España (2008) y gracias a la Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (Instituto Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación), se integró en el equipo que dirige el Dr. P. Esbrit en el Laboratorio de Metabolismo Mineral y Óseo del Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz, donde actualmente estudia el efecto deletéreo de la diabetes en la formación y regeneración ósea y las acciones osteogénicas de la proteína relacionada con la parathormona en este contexto.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

Resumen

El proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y la formación y el remodelado óseo son procesos que deben estar acoplados para el mantenimiento del esqueleto. Recientemente, se ha entendido el proceso por el que se sintetizan las moléculas que favorecen esta angiogénesis y cómo éstas afectan a las células que componen el tejido óseo (condrocitos, osteoblastos/osteocitos y osteoclastos).

Summary

New blood vessel production (angiogenesis) and bone remodelling and formation must be coupled in order to maintain the skeleton. Recently, it has been understood how the molecules that promote angiogenesis are produced and may influence the cells that form part of the bone tissue (chondrocytes, osteoblasts, osteocytes and osteoclasts).

La angiogénesis se define como el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes [1]. En este proceso las células endoteliales, que forman los vasos sanguíneos, proliferan, migran desde la pared de los mismos y llegan a formar una nueva red de conductos que se acaban convirtiendo en nuevos vasos sanguíneos. Esta angiogénesis es de vital importancia en procesos

fisiológicos como el desarrollo embrionario y la regeneración endometrial y también en procesos patológicos como el cáncer, pues supone la construcción de nuevas vías para el aporte de nutrientes, energía y señales que todo proceso de remodelación tisular requiere. Por tanto, la angiogénesis también tiene un papel fundamental en el desarrollo y mantenimiento del esqueleto y en la reparación de fracturas [2]. Con el avance de las técnicas en biología molecular y celular se han podido caracterizar las moléculas y situaciones que afectan a este proceso (llamadas factores angiogénicos) y por ende a empezar a entender su papel en el tejido óseo. Probablemente, el más importante de ellos, porque desencadena la respuesta angiogénica, es la hipoxia, definida como la deficiencia de oxígeno necesario para el normal funcionamiento del metabolismo celular aeróbico. Este nivel de oxígeno considerado como "normal" varía de un tejido a otro. La interrupción de este suministro "normal" de oxígeno, debido por ejemplo a una destrucción de los vasos sanguíneos tisulares como consecuencia de un trauma, provoca la respuesta hipóxica. Esta respuesta a nivel molecular se caracteriza principalmente por la estabilización del *hypoxia inducible factor 1* (HIF-1). Se trata de un factor de transcripción (regula la síntesis de nuevos RNA mensajeros) y está compuesto por dos proteínas: HIF1- α y HIF-1 β . Los niveles de HIF-1 α son los modulados por los niveles de

oxígeno en la célula, mientras que los de HIF-1 β son aparentemente constantes [3]. En situación de hipoxia, HIF-1 es transportado al núcleo celular donde induce la expresión de genes relacionados con el metabolismo y la respuesta angiogénica. Entre estos últimos se encuentra el factor de crecimiento del endotelio vascular-A (VEGF-A). Este factor produce en células endoteliales distintos efectos como la quimiotaxis (movimiento de la célula hacia un estímulo de carácter químico), la proliferación o la formación de tubos [4]. La hipoxia no sólo ocurre en situaciones de trauma sino que en condiciones fisiológicamente normales también contribuye al desarrollo óseo. Un buen ejemplo de esto es la invasión de capilares en la placa de crecimiento de los huesos largos, una zona no vascularizada en la que los condroblastos están sometidos a hipoxia y reaccionan a esta condición secretando factores angiogénicos y otras moléculas (p.ej. metaloproteasas encargadas de degradar la matriz extracelular) que permiten la penetración de capilares y posibilitan el desarrollo óseo. Por otro lado, los osteoblastos y osteoclastos, células responsables del remodelado y la reparación ósea (proceso por el cual se repara el esqueleto mediante la destrucción del hueso "gastado" por los

osteoclastos y la formación de hueso nuevo por los osteoblastos) también están influidos por los factores angiogénicos. Así, el VEGF estimula la diferenciación y capacidad mineralizadora de los osteoblastos y es importante en el proceso de maduración de los osteoclastos actuando a su vez como factor quimiotáctico para los mismos. Es de destacar que recientemente se ha demostrado que la presencia local de VEGF en procesos de recuperación de traumas (como la soldadura de una fractura) es de vital importancia tras el inicial establecimiento de una situación de hipoxia [5]. Estos datos han hecho pensar que la administración de factores angiogénicos, o la promoción de su síntesis a nivel local, podrían ser una buena estrategia para la correcta curación de fracturas. Así, por ejemplo, en un modelo de defecto cavitario en conejo (básicamente la creación de un agujero en el fémur), la implantación de una biocerámica cargada con un péptido pro-angiogénico promueve la reparación del defecto asociado al aumento de expresión de VEGF y de la revascularización del tejido alrededor del mismo [6]. En conclusión, la presencia de vasos sanguíneos es vital no sólo para el correcto desarrollo del esqueleto, sino también para el mantenimiento

del tejido óseo y para la resolución adecuada de las fracturas.

Referencias

1. Risau, W., Mechanisms of angiogenesis. Nature, 1997. 386(6626): p. 671-4.
2. Trueta, J. and A. Trias, The vascular contribution to osteogenesis. IV. The effect of pressure upon the epiphysial cartilage of the rabbit. J Bone Joint Surg Br, 1961. 43-B: p. 800-13.
3. Wang, G.L., et al., Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. 92(12): p. 5510-4.
4. Ferrara, N., H.P. Gerber, and J. LeCouter, The biology of VEGF and its receptors. Nat Med, 2003. 9(6): p. 669-76.
5. Pacicca, D.M., et al., Expression of angiogenic factors during distraction osteogenesis. Bone, 2003. 33(6): p. 889-98.
6. Trejo, C.G., et al., The osteoinductive properties of mesoporous silicate coated with osteostatin in a rabbit femur cavity defect model. Biomaterials, 2010. 31(33): p. 8564-73.

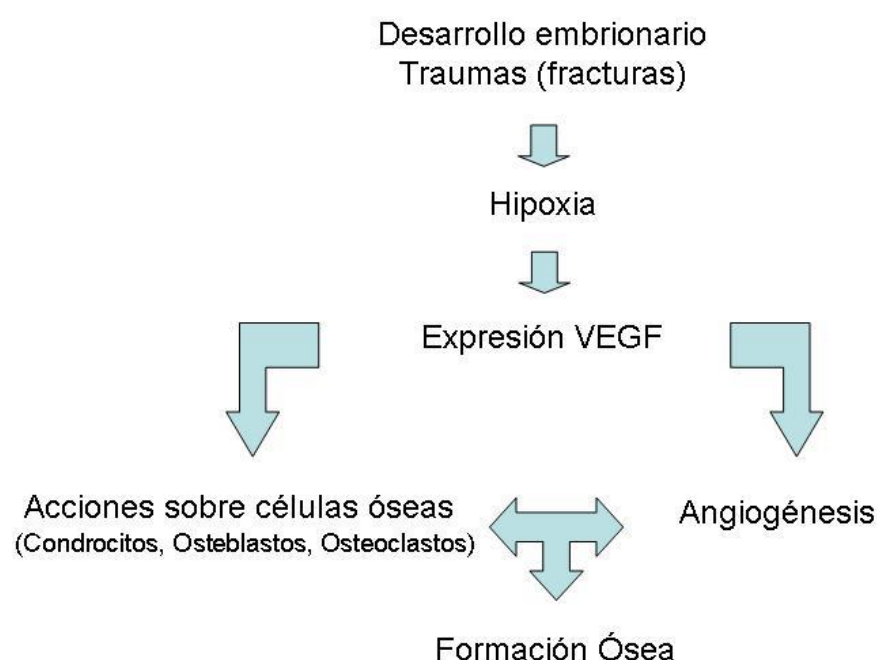


Figura. Relaciones entre angiogénesis y formación ósea.