

El desarrollo vascular en la enfermedad inflamatoria intestinal

Inés D. Pousa, Javier P. Gisbert y José Maté

Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

RESUMEN

Con relación al desarrollo vascular destacan 4 conceptos fundamentales: vasculogénesis (formación de vasos sanguíneos a partir de angioblastos), angiogénesis (formación de vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes), arteriogénesis (engrosamiento y desarrollo de los vasos) y linfangiogénesis (formación de vasos linfáticos). En esta última década, estos conceptos, sobre todo la angiogénesis y la linfangiogénesis, han adquirido una mayor importancia debido a su papel en el crecimiento tumoral y en la diseminación metastásica. Además, parece que la actividad de diversas enfermedades que implican inflamación crónica, como el asma, la psoriasis o la artritis reumatoide, se ha relacionado con el desarrollo vascular. Existen diversos factores de crecimiento y citocinas implicados en este proceso, por lo que su estudio, tanto de sus concentraciones en sangre periférica como de su expresión en los tejidos afectados, podría esclarecer el papel del desarrollo vascular en las entidades en cuya patogenia está implicada la inflamación crónica, como es el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal. Tanto en la colitis ulcerosa como en la enfermedad de Crohn se ha estudiado, aunque no extensamente, la presencia de diversas moléculas implicadas en los procesos de desarrollo vascular, como el factor de crecimiento del endotelio vascular, el factor de crecimiento fibroblástico básico o el factor de crecimiento placentario, entre otros, y se ha señalado que los fenómenos de vasculogénesis, angiogénesis y linfangiogénesis son esenciales, aunque no exclusivos, en la inflamación que caracteriza la enfermedad inflamatoria intestinal. En general, podría concluirse de los resultados obtenidos hasta el momento que la formación de nuevos vasos es un fenómeno implicado en la patogenia de dichas enfermedades.

VASCULAR DEVELOPMENT IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

There are 4 major concepts in vascular development: vasculogenesis (formation of blood vessels from angioblasts), angiogenesis (formation of vascular sprouts from preexisting vessels), arteriogenesis (thickening and development of vessels) and lymphangiogenesis (formation of lymphatic vessels). In the last decade, these concepts, especially angiogenesis and lymphangiogenesis, have acquired major importance due to their role in tumoral growth and metastatic dissemination. Moreover, the activity of various diseases that involve chronic inflammation, such as asthma, psoriasis and rheumatoid arthritis, has been associated with vascular development. Several growth factors and cytokines are involved in this process and consequently investigation into these elements, both in peripheral blood and their expression in affected tissues, could elucidate the role of vascular development in diseases whose pathogenesis involves chronic inflammation, such as inflammatory bowel disease. The presence of distinct molecules involved in vascular development processes, such as vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblastic growth factor and placental growth factor, among others, has been studied in both ulcerative colitis and Crohn's disease, although not extensively. It has been suggested that the phenomena of vasculogenesis, angiogenesis and lymphangiogenesis play a critical, although not exclusive, role in the inflammation that characterizes inflammatory bowel disease. In general, the results obtained to date suggest that new vascular formation is involved in the pathogenesis of these diseases.

INTRODUCCIÓN

El término «microcirculación» engloba la pequeña vasculatura, tanto sanguínea como linfática. La microcirculación es necesaria para abastecer a cada célula del organismo de nutrientes y oxígeno para la realización de sus actividades biológicas y, además, se encarga de mantener la homeostasis de los tejidos y de la vigilancia del sistema inmunitario. El desarrollo de los vasos sanguíneos se origina en la embriogénesis mediante el proceso de vasculogénesis, a partir de las células pluripotenciales especializadas llamadas angioblastos¹⁻⁵. Otro proceso distinto es la

Esta revisión ha sido realizada en parte gracias a una beca concedida por el Instituto de Salud Carlos III (C03/02) y a una beca de Schering Plough.

Correspondencia: Dr. J.P. Gisbert.
Playa de Mojácar, 29. Urb. Bonanza. 28669 Boadilla del Monte. Madrid.
España.
Correo electrónico: gisbert@meditex.es

Recibido el 29-11-2005; aceptado para su publicación el 2-1-2006.

angiogénesis, que también da lugar a la formación de nuevos vasos sanguíneos, pero a partir de otros preexistentes, ya sea en la etapa adulta o en la embriogénesis. La angiogénesis se lleva a cabo mediante diversos mecanismos, en los que la membrana basal y extracelular, la migración, la adhesión y la proliferación de las células endoteliales (CE) son esenciales⁶⁻⁸. A su vez, los vasos neoformados se engrosan y se desarrollan en vasos de mayor calibre, lo que se denomina arteriogénesis⁹⁻¹¹. De forma paralela al desarrollo de los vasos sanguíneos y de la mayoría de los órganos¹², los vasos linfáticos comienzan también a desarrollarse en la etapa embrionaria alrededor de la mitad del período de gestación, aunque existen diversas hipótesis sobre su génesis¹³⁻¹⁶. La neoformación de vasos linfáticos a partir de vasos sanguíneos o linfáticos preexistentes se denomina linfangiogénesis¹⁷⁻²¹.

La angiogénesis fisiológica tiene lugar en el ciclo menstrual, en el desarrollo embrionario, en la reparación de los tejidos y en el desarrollo y crecimiento de los huesos²², sin embargo una regulación anómala y descontrolada de este proceso podría conducir a diversas enfermedades: artritis, artritis reumatoide, retinopatía diabética u otras enfermedades inflamatorias^{6,7,23}. Por eso, la regulación del proceso angiogénico es muy importante para una correcta armonía entre las actividades biológicas del organismo.

En estos últimos años el proceso de neovascularización (tanto sanguínea como linfática) ha adquirido una mayor importancia, ya que se lo considera parte imprescindible para el crecimiento tumoral y la diseminación metastásica^{4,24,25}. En las enfermedades en las que existe un desarrollo vascular anormal, el problema reside en que, tras la acción proangiogénica, el organismo no recupera un estado de equilibrio entre las moléculas proangiogénicas y antiangiogénicas, tal y como ocurre en condiciones fisiológicas, sino que este balance continúa tendiendo hacia los mediadores que favorecen la formación de nuevos vasos; podría decirse que el organismo pierde el control en la regulación del proceso angiogénico.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno inflamatorio recurrente que principalmente engloba 2 entidades clínicas, ambas de etiología desconocida: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). En estos últimos años se ha profundizado notablemente en el conocimiento de su patogenia, y uno de los enfoques en su estudio se dirige hacia el papel que puede tener el nuevo desarrollo vascular (angiogénesis y linfangiogénesis, principalmente) en la patogenia de las EII.

Como el proceso inflamatorio parece íntimamente ligado al angiogénico^{26,27}, sería importante abordar el estudio del desarrollo vascular en la EII, para dilucidar si está implicado en la patogenia de esta enfermedad o en su progresión a formas más graves.

En el presente artículo se pretende revisar los conocimientos que, aunque escasos, existen hasta ahora sobre la implicación de la formación de nuevos vasos en la patogenia de la CU y la EC. Para ello se ha efectuado una búsqueda bibliográfica en Internet hasta noviembre de 2005 empleando el motor de búsqueda PubMed, con los siguientes descriptores o palabras clave (en todos los

campos de búsqueda): (ulcerative colitis OR Crohn's disease OR inflammatory bowel disease) AND (angiogenesis OR lymphangiogenesis OR vasculogenesis OR vascular development OR VEGF OR vascular endothelial growth factor).

EL DESARROLLO VASCULAR

La clave en el proceso de angiogénesis y linfangiogénesis reside en las CE, los pericitos y los mediadores que influyen en sus actividades biológicas. De ahí que gran parte de los trabajos de investigación en el campo del desarrollo vascular se hayan dirigido al estudio de estos últimos. Entre estos mediadores destacan los miembros de la familia génica del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)^{9,28}, cuyo papel es relevante en la vasculogénesis^{2,3}, angiogénesis²⁹, arteriogénesis^{10,11} y linfangiogénesis³⁰⁻³², debido a su implicación tanto en la proliferación y supervivencia como en la migración e invasión de las CE (fig. 1). Hasta la fecha, en humanos se han identificado 5 miembros de esta familia génica^{23,29,33}: VEGF-A (VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y PlGF (tabla I).

El ARNm del VEGF-A da lugar, mediante un procesamiento alternativo, a las distintas isoformas^{28,29,34}: VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₄₈, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉, y VEGF₂₀₆ (fig. 2). Estas isoformas son secretadas en forma de homodímeros unidos covalentemente, y cada una de ellas tiene distintas propiedades bioquímicas dependiendo, en gran parte, de su capacidad de unión a la heparina^{29,35}. Las CE representan la diana preferencial del VEGF-A, que mediante la unión con sus receptores de membrana tipo tirosinasa²⁸, VEGFR-1 (o Flt-1) y VEGFR-2 (o Flk-1) y sus correceptores, la integrina $\alpha\text{V}\beta 5$, la neuropilina 1 y la VE-cadherina, desencadena una transducción de señales que da lugar a sus numerosos y variados efectos biológicos²⁹: supervivencia³⁶ y antiapoptosis³⁷, proliferación, migración³⁸, regulación génica y expresión de proteínas y otros factores, permeabilidad y vasodilatación. El VEGF-A parece estar regulado por estímulos como la hipoxia³⁵, factores de crecimiento, mutaciones de p53, óxido nítrico y por distintas citocinas inflamatorias⁴⁰. Este factor de crecimiento tiene un papel muy importante en el desarrollo vascular fisiológico (embriogénesis, crecimiento del esqueleto y formación de huesos endocondriales, reparación de tejidos o ciclo menstrual), pero también está implicado en el desarrollo vascular patológico (tumores sólidos y metástasis⁴¹, síndromes de neovascularización ocular, inflamación⁹ o enfermedades del aparato reproductor femenino²⁹).

El VEGF-B, tras su interacción con el receptor, VEGFR-1 y con el correceptor neuropilina-1, lleva a cabo sus funciones, aún poco definidas⁹. Lo que sí se conoce hasta el momento es que este miembro de la familia génica del VEGF no tiene una gran potencia mitogénica y que parece estar implicado en la degradación de la matriz extracelular, ya que indirectamente activa el plasminógeno⁴². Por su parte, la expresión de VEGF-B no parece estar regulada por la hipoxia⁴³.

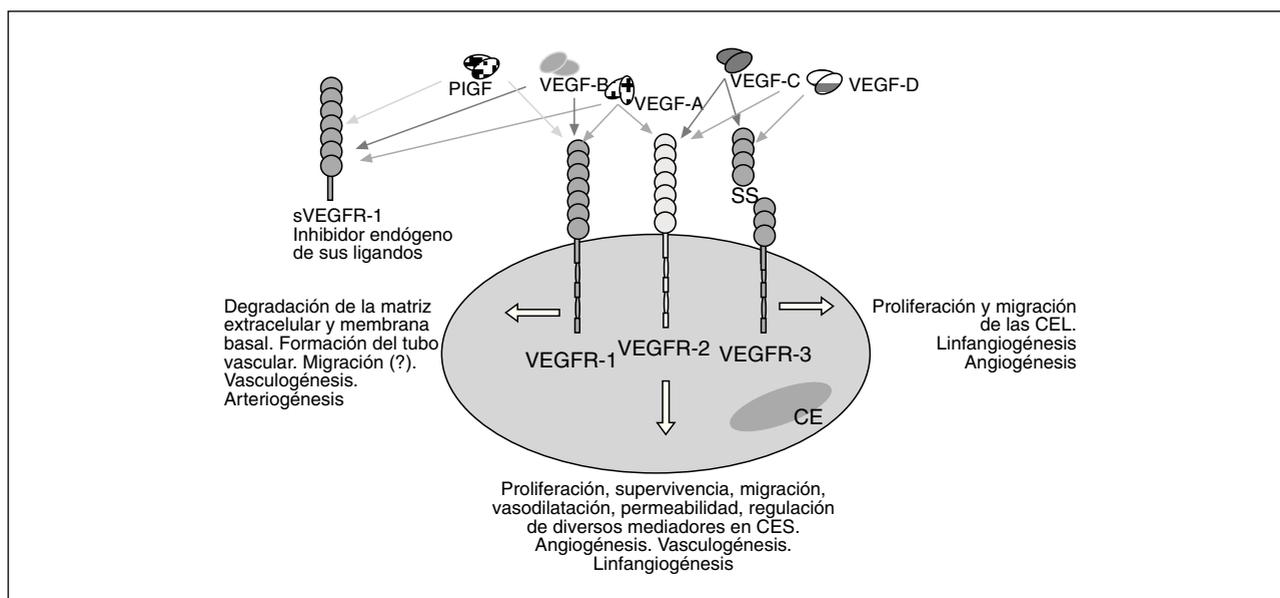


Fig. 1. Unión de los miembros de la familia genética del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) con sus receptores en las células endoteliales. CE: célula endotelial; CES: células endoteliales de los vasos sanguíneos; CEL: células endoteliales de los vasos linfáticos; PIGF: factor de crecimiento placentario; sVEGFR-1: receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular 1 soluble; VEGFR-1: receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular 1.

TABLA I. Genes de la familia del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y del factor de crecimiento placentario (PIGF)

Genes	Localización cromosómica	Isoformas	Unión a receptor	Dímeros activos
<i>VEGF-A</i>	6p23.1	121, 145, 148, 165, 183, 189, 206	VEGFR-1 VEGFR-2	VEGF/VEGF VEGF/PIGF VEGF/VEGF-B VEGF-B/VEGF-B VEGF-B/VEGF VEGF-C/VEGF-C
<i>VEGF-B</i>	11q13.1	167, 186	VEGFR-1	VEGF-B/VEGF-B VEGF-B/VEGF
<i>VEGF-C</i>	4q34.3	–	VEGFR-2 VEGFR-3	VEGF-C/VEGF-C
<i>VEGF-D</i>	Xq22.2	–	VEGFR-2 VEGFR-3	VEGF-D/VEGF-D
<i>PIGF</i>	14q24.3	131, 152, 219 (183)	VEGFR-1	PIGF/PIGF PIGF/VEGF-A

VEGFR: receptor del factor del endotelio vascular.

El VEGF-C y el VEGF-D son sintetizados en forma de prezimógenos, que mediante procesamiento proteolítico dan lugar a la proteína madura y activa, la cual tiene una elevada afinidad por el receptor de VEGF, VEGFR-3 o Flt-4⁹. Tras la unión con dicho receptor y con el correceptor, neuropilina 2, se desencadena el proceso linfangiogénico^{17,43,44}. La forma completamente madura de estas proteínas también se une y activa al VEGFR-2⁴⁵, aunque con una menor afinidad⁴⁶, y puede inducir el crecimiento de los vasos sanguíneos, es decir, la angiogénesis. De los datos de la bibliografía se podría concluir que el VEGF-A está implicado en el proceso de angiogénesis y que tanto el VEGF-C como el VEGF-D están más relacionados con la linfangiogénesis^{20,47}, aunque no exclusivamente. De hecho, existen estudios recientes que relacionan el VEGF-A con la formación de vasos linfáticos. La manera en que VEGF-A lleva a cabo este proceso aún está por dilucidarse, ya que podría tener lugar a través de

su interacción con VEGFR-2⁴⁸ desencadenando directamente la linfangiogénesis, o de forma indirecta, de modo que el VEGF-A regularía la expresión de VEGF-C (que interacciona con VEGFR-3 y da lugar a la formación de vasos linfáticos)⁴⁹. El VEGF-C y el VEGF-D también pueden dar lugar a la formación de vasos sanguíneos tras su unión con VEGFR-3 y VEGFR-2⁵⁰⁻⁵². De hecho, se ha observado que existe una modulación por parte del conjunto VEGF-C/VEGFR-3 de la actividad desencadenada por VEGFR-2, lo que indica una posible interacción entre las señales de transducción de ambos receptores⁴⁶. El factor de crecimiento placentario (PIGF), que también tiene distintas isoformas, podría en un principio mediar la arteriogénesis⁹, aunque también tiene una gran importancia en el proceso de formación de vasos sanguíneos de menor calibre⁵³. Interacciona con VEGFR-1 y puede incluso heterodimerizar⁹ y actuar especialmente en situaciones patológicas de forma sinérgica con el VEGF-A^{4,35}.

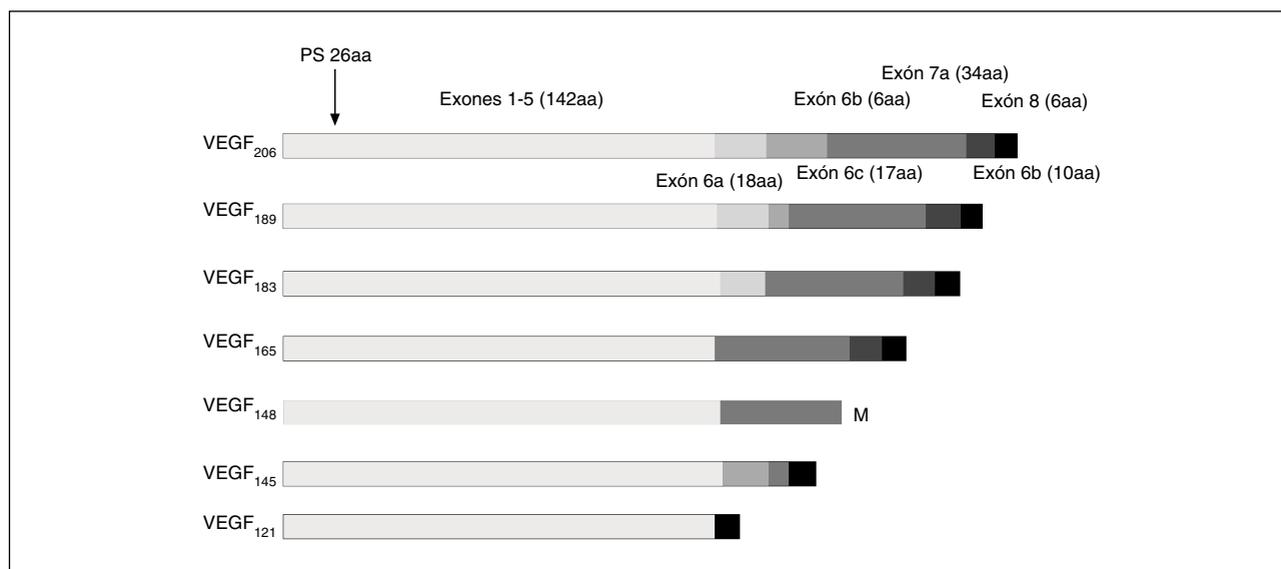


Fig. 2. Isoformas del gen del factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGF-A). PS: péptido señal; aa: aminoácidos.

Aparte de la familia de genes del VEGF, existen otros reguladores implicados en el desarrollo vascular^{7,9,29,54}, como son el factor de crecimiento fibroblástico básico⁵¹, los factores de crecimiento transformador alfa y beta, el factor de crecimiento hepatocitario, algunas citocinas proinflamatorias, las angiopoyetinas y sus receptores y el factor de crecimiento derivado de plaquetas, entre otros muchos.

ANGIOGÉNESIS Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La neoformación de vasos requiere diversos mecanismos y la modificación de cualquiera de ellos podría conducir a una angiogénesis patológica⁵⁵. Dichos mecanismos podrían clasificarse en:

1. Activación del proceso angiogénico. En la EII, el proceso angiogénico se iniciaría con una inclinación de la balanza entre mediadores proangiogénicos y antiangiogénicos a favor de los primeros, de modo que las CE, que normalmente están quiescentes, se activarían. La activación de dichas células conlleva la secreción de ciertas citocinas y factores de crecimiento que conducen a la célula hacia la proliferación, la migración y la invasión necesarias para la formación de los nuevos endotelios. Diversos estudios apuntan a que la señal activadora que altera el equilibrio en el espacio y en el tiempo de las múltiples señales reguladoras podría ser la hipoxia, que a su vez estimula el factor inducible por hipoxia. Este factor promueve la expresión de varios tipos de genes relacionados con la angiogénesis (como los miembros de la familia VEGF y sus receptores), con la supervivencia celular e inhibición de la apoptosis y con el metabolismo glucídico^{56,57}. En relación con la EII, se ha observado la

sobreexpresión del factor inducible por hipoxia en el suero de pacientes con EC y CU⁵⁷. Además de regular estos genes, el factor inducible por hipoxia también promueve la síntesis de óxido nítrico que, en conjunto con otros factores proangiogénicos, actúa en los vasos dilatándolos aumentando así su permeabilidad, lo que permite la extravasación de células inflamatorias y proteasas.

2. Degradación de la membrana basal. Dentro del grupo de las proteasas cabe destacar las denominadas metaloproteasas de la matriz (MMP), que degradan la matriz extracelular⁵⁸. Se ha estudiado la concentración de algunas de estas MMP y de sus inhibidores en pacientes con EII, y se han observado valores incrementados de las primeras y disminuidos de los segundos en el suero de dichos enfermos⁵⁹⁻⁶².

3. Proliferación y migración de las CE. Las CE, gracias a la acción de las integrinas y las moléculas de adhesión, migran por el espacio que se ha creado tras la degradación de la matriz extracelular^{38,63}. Simultáneamente, las CE siguen secretando y sintetizando factores de crecimiento proangiogénicos, que junto a las citocinas liberadas por monocitos/macrófagos actúan de forma paracrina, endocrina y autocrina, activando otras CE. De este modo se origina un mecanismo de retroalimentación positivo, y se produce la diferenciación, la migración y la proliferación de los endotelios. Las nuevas CE se ordenan, se tunelizan y se ramifican, dando lugar al nuevo vaso.

4. Estabilización de los vasos. El proceso angiogénico terminaría con la estabilización de los vasos gracias al reclutamiento de pericitos⁶⁴, que, a su vez, sintetizan péptidos vasoactivos, factores de crecimiento, citocinas y la matriz extracelular.

Tras la estabilización y estructuración de la nueva red vascular, la angiogénesis fisiológica llegaría a su fin y el balance entre los mediadores angiogénicos volvería a su nor-

malidad, es decir, al equilibrio entre los factores proangiogénicos y antiangiogénicos. Sin embargo, en la angiogénesis patológica, en concreto en los procesos neoplásicos, no se produce la estabilización y reestructuración habituales, sino que la morfología de la vasculatura es abundante y carece de la jerarquía convencional. En ocasiones, las CE pueden formar pequeños tabiques en el interior de los vasos neoformados. Los pericitos se distribuyen aleatoriamente, son más escasos y están distanciados de las CE, y se crea un espacio intercelular. La membrana basal también es anormal, ya que tiene en diversas regiones varias capas, que hacen que su grosor aumente^{64,65}.

Existen estudios, relativamente recientes, que han evaluado los valores en suero o en mucosa de distintos mediadores del desarrollo vascular en la EII, como se resume a continuación:

1. VEGF. Como se ha mencionado previamente, este factor de crecimiento desencadena múltiples efectos que favorecen el desarrollo vascular y podrían promover la inflamación mediante el aumento de la permeabilidad vascular, ya que de esta forma facilitaría la extravasación de leucocitos a la zona lesionada. En suero, y con el empleo del método cuantitativo de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), la mayoría de los autores observan un incremento de las concentraciones de VEGF en pacientes con CU y EC activa en comparación con controles sanos⁶⁶⁻⁶⁸. Algunos grupos demuestran incluso una correlación de estos valores con la actividad clínica de la enfermedad⁶⁹ o con el flujo sanguíneo intramural, medido con la técnica Doppler color en el caso de pacientes con EC⁶⁸. Por otra parte, parece que los valores de VEGF entre pacientes con EII quiescente y controles sanos no varían de forma significativa⁶⁷. Se han observado concentraciones elevadas de este factor de crecimiento en presencia de fístulas, aun en ausencia de manifestaciones clínicas, endoscópicas e histológicas⁶⁷. También mediante la técnica ELISA se ha detectado en el sobrenadante del cultivo de las biopsias de mucosa de colon⁷⁰ y de células periféricas mononucleares sanguíneas⁷¹, un aumento en las concentraciones de VEGF en pacientes con EC y CU activa, en comparación con pacientes en remisión y controles sanos, sin diferencias significativas en estos últimos 2 grupos. No obstante, otros autores no han podido demostrar diferencias en la expresión de VEGF en células mononucleares sanguíneas entre los distintos grupos –activos y remisión– de pacientes con CU⁷². Mediante el uso de técnicas de inmunohistoquímica, se ha detectado una mayor expresión de VEGF sobre las CE⁶⁶ y fibroblastos y dentro del epitelio. También se ha observado una acumulación de leucocitos que producen VEGF en la mucosa inflamada⁷³, aunque no se ha evidenciado expresión de VEGF en células inflamatorias⁶⁶. Mediante *Western blot*, reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) e inmunohistoquímica con anticuerpos específicos, se ha estudiado la expresión de algunas de las proteínas que intervienen en la cascada de señalización de VEGF-Ets-1, como son el VEGF y sus receptores y el factor de transcripción Ets-1, en la mucosa colónica de pacientes

con EII. Así, todos ellos estaban expresados de forma elevada en la mucosa inflamada de los pacientes con CU, pero no en el caso de los pacientes con EC⁷⁴. Sin embargo, cabe mencionar que hay también trabajos que concluyen que la CU podría no ser una enfermedad dependiente del VEGF^{72,75}.

En conclusión, y tras analizar los resultados obtenidos por diversos grupos, parece haber un acuerdo en la implicación del VEGF en el desarrollo de la CU y la EC, ya sea regulando una angiogénesis fisiológica (la reparación de la mucosa dañada) o patológica, la cual favorecería la inflamación crónica característica de estas enfermedades.

2. Factor de crecimiento fibroblástico básico. Promueve la angiogénesis y diversos procesos biológicos, como la proliferación de células mesenquimales y la progresión tumoral. En pacientes con CU existe una elevada secreción de este factor por parte de la mucosa intestinal, que varía según su localización anatómica y que está en estrecha relación con los marcadores bioquímicos de inflamación y de permeabilidad⁷⁶. Asimismo, algunos autores han observado concentraciones elevadas en suero de niños con EC y además estos valores se correlacionaron positivamente con la actividad clínica de la enfermedad; sin embargo, no se apreció esta correlación en los niños con CU⁷⁷. En cambio, otros autores han observado que las concentraciones séricas de este factor están significativamente elevadas tanto en pacientes con CU como con EC⁶⁶, coincidiendo con los resultados anteriormente citados⁷⁶. El aumento de los valores en suero también se ha correlacionado con el grosor de la pared intestinal⁶⁸. Finalmente, mediante la técnica de inmunohistoquímica se ha detectado sobreexpresión de este factor en las CE de la mucosa colónica de pacientes con EII⁶⁶.

3. El factor de crecimiento hepatocitario. Es una proteína esencial para la regeneración de la mucosa intestinal dañada⁷⁸. Se han observado concentraciones elevadas de este factor en suero de niños o adultos jóvenes con EII en comparación con controles sanos⁷⁹. Además, estos valores se han correlacionado directamente con la actividad de la enfermedad⁷⁹. Dicho aumento en las concentraciones del factor de crecimiento hepatocitario en suero indica que éste puede mediar la angiogénesis y la permeabilidad vascular en la mucosa inflamada en niños con EII⁷⁹. Recientemente, diversos estudios han demostrado que la administración del factor de crecimiento hepatocitario recombinante o terapia génica para éste disminuye la gravedad de la EII en modelos experimentales animales^{78,80}.

4. Factor de crecimiento derivado de plaquetas de la célula endotelial. Es un mitógeno endotelial que tiene actividad quimiotáctica para las CE *in vitro* y es angiogénico *in vivo*⁸¹. Parece estar implicado en la remodelación de la vasculatura existente en fases tempranas del desarrollo tumoral⁸². Está muy expresado en varios tipos de cánceres⁸³⁻⁸⁵ y en tejidos inflamados en enfermedades como la artritis reumatoide y la psoriasis, en las que la angiogénesis es esencial^{86,87}. En la mucosa inflamada de pacientes con EII parece haber una mayor expresión de este mitógeno predominantemente sobre macrófagos y fibroblastos, y además se ha descrito una correlación entre la expresión de

este factor y el grado de inflamación, lo que indica un papel relevante en la angiogénesis y en la reparación tisular presentes en las enfermedades inflamatorias⁸⁸.

5. *Factor de crecimiento placentario (PIGF)*. Se han constatado concentraciones séricas significativamente elevadas de este factor en niños con EII activa, tanto con EC como con CU, en comparación con aquellos que están en remisión⁸⁹. Por el contrario, en adultos no se han observado diferencias en las concentraciones séricas de este factor entre pacientes con CU y controles sanos⁷².

6. *Factor de necrosis tumoral alfa*. Es una citocina multifuncional que parece regular la expresión de VEGF. Se encuentra muy expresada en suero, mucosa y deposiciones de enfermos con EII^{90,91}, lo que podría estar asociado a un polimorfismo presente en el promotor del gen que afecta a la interacción entre los factores de transcripción de OCT-1 y NF- κ B necesarios para su activación en monocitos⁹². En pacientes con CU se han observado concentraciones elevadas en suero de los receptores I y II del factor de necrosis tumoral alfa, que se correlacionan con la actividad de la enfermedad⁹³.

7. *Angiogenina*. Es una proteína plasmática de unos 14 kDa con actividad angiogénica y ribonucleolítica^{94,95}. De forma indirecta genera plasmina, que degrada la laminina y la fibronectina de la membrana basal⁹⁶. La destrucción de dicha membrana es un requisito para que se pueda producir la migración de las CE durante la neovascularización⁹⁷. En enfermos con CU no se han observado concentraciones elevadas de angiogenina en comparación con controles sanos⁷², aunque sí se ha descrito que los pacientes con estadios tempranos de la enfermedad tienen concentraciones inferiores que aquéllos con una larga evolución⁹⁸.

8. *Moléculas de adhesión*. Los valores séricos de moléculas de adhesión solubles, como la E-selectina, la P-selectina, la molécula de adhesión del endotelio vascular y la molécula de adhesión intercelular son menores en pacientes con EII en períodos de remisión, lo que podría indicar una disfunción del proceso angiogénico y de la reparación de heridas⁷².

9. *MMP*. Parece que tanto las MMP como sus inhibidores son expresados por células inflamatorias y fibroblásticas, predominantemente en la base de las úlceras de áreas inflamadas, pero escasamente en mucosa inflamada intacta, lo que indica que estas moléculas están implicadas en la remodelación de tejidos y la angiogénesis y que promueven la extravasación de leucocitos hacia el área inflamada en la base ulcerosa tanto de la CU como de la EC⁶¹.

LINFANGIOGÉNESIS Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El proceso de linfangiogénesis tiene en la actualidad una gran importancia, ya que parece estar implicado en el crecimiento tumoral y en la diseminación metastásica⁴⁸. De hecho, la linfangiogénesis alrededor de tumores sólidos podría promover las metástasis linfáticas mediante la intravasación de células tumorales en los vasos linfáticos⁹. El edema representa una característica clínicamente evi-

dente de las enfermedades inflamatorias, como las EII. Se produce cuando la cantidad de fluido proveniente de los vasos sanguíneos inflamados excede la capacidad de drenaje de los vasos linfáticos⁹⁹. En estas condiciones, y con la participación de determinados mediadores, podría favorecerse la proliferación de los vasos linfáticos (linfangiogénesis) como consecuencia de la inflamación. En cualquier caso, los mecanismos moleculares que inducen la formación de estos vasos linfáticos y las consecuencias biológicas y funcionales que ello tiene en la edad adulta están todavía por dilucidarse.

Poco se conoce sobre el fenómeno de linfangiogénesis en la EII. Según la bibliografía revisada, existe únicamente un estudio que ha evaluado la presencia de nuevos vasos linfáticos en la mucosa afectada de CU de larga evolución¹⁰⁰. Los autores concluyen que la inflamación crónica no parece conducir a la neoformación de vasos linfáticos. Así, señalan que la ligera linfangiogénesis observada en la mucosa colónica afectada podría deberse a los cambios estructurales en ella¹⁰⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sgalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature*. 1995;376:62-6.
2. Hagedorn M, Balke M, Schmidt A, et al. VEGF coordinates interaction of pericytes and endothelial cells during vasculogenesis and experimental angiogenesis. *Dev Dyn*. 2004;230:23-33.
3. Kazemi S, Wenzel D, Kolossov E, et al. Differential role of bFGF and VEGF for vasculogenesis. *Cell Physiol Biochem*. 2002;12:55-62.
4. Felmeden DC, Blann AD, Lip GY. Angiogenesis: basic pathophysiology and implications for disease. *Eur Heart J*. 2003;24:586-603.
5. Risau W. Embryonic angiogenesis factors. *Pharmacol Ther*. 1991;51:371-6.
6. McDonald DM. Angiogenesis and remodeling of airway vasculature in chronic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:S39-45.
7. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem*. 1992;267:10931-4.
8. Folkman J. Fundamental concepts of the angiogenic process. *Curr Mol Med*. 2003;3:643-51.
9. Tammela T, Enholm B, Alitalo K, et al. The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovasc Res*. 2005;65:550-63.
10. Nagy JA, Vasile E, Feng D, et al. VEGF-A induces angiogenesis, arteriogenesis, lymphangiogenesis, and vascular malformations. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2002;67:227-37.
11. Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF. VEGF-A(164/165) and PIGF: roles in angiogenesis and arteriogenesis. *Trends Cardiovasc Med*. 2003;13:169-75.
12. Jussila L, Alitalo K. Vascular growth factors and lymphangiogenesis. *Physiol Rev*. 2002;82:673-700.
13. Sabin F. On the origin of the abdominal lymphatics in mammals from the vena cava and renal veins. *Anat Rec*. 1912;6:335-43.
14. Sabin F. On the origin and development of the lymphatic system from the veins and the development of lymph hearts and the thoracic duct in the pig. *Am J Anat*. 1902;1:367-89.
15. Huntington G. The development of the mammalian jugular lymph sac, of the tributary primitive ulnar lymphatic, and of the thoracic duct from the view point of recent investigations of vertebrate lymphatic and haemal vascular channels in the embryos of amniotes. *Am J Anat*. 1914;16:259-316.

16. Zadvinskis DP, Benson MT, Kerr HH, et al. Congenital malformations of the cervicothoracic lymphatic system: embryology and pathogenesis. *Radiographics*. 1992;12:1175-89.
17. Mouta C, Heroult M. Inflammatory triggers of lymphangiogenesis. *Lymphat Res Biol*. 2003;1:201-18.
18. Saharinen P, Petrova TV. Molecular regulation of lymphangiogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1014:76-87.
19. Saharinen P, Tammela T, Karkkainen MJ, et al. Lymphatic vasculature: development, molecular regulation and role in tumor metastasis and inflammation. *Trends Immunol*. 2004;25:387-95.
20. Baldwin ME, Stacker SA, Achen MG. Molecular control of lymphangiogenesis. *Bioessays*. 2002;24:1030-40.
21. Alitalo K. Growth factors controlling angiogenesis and lymphangiogenesis. *Ugeskr Laeger*. 2002;164:3170-2.
22. Folkman J. *Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital*. Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med*. 1995;333:1757-63.
23. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med*. 2003;9:653-60.
24. Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol*. 1992;3:65-71.
25. Sánchez-Socarrás V. Papel de la angiogénesis en el crecimiento tumoral. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2001;20:223-30.
26. Jackson JR, Seed MP, Kircher CH, et al. The codependence of angiogenesis and chronic inflammation. *Faseb J*. 1997;11:457-65.
27. Hiromatsu Y, Toda S. Mast cells and angiogenesis. *Microsc Res Tech*. 2003;60:64-9.
28. Shibuya M. Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis. *Cell Struct Funct*. 2001;26:25-35.
29. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003;9:669-76.
30. Goldman J, Le TX, Skobe M, et al. Overexpression of VEGF-C causes transient lymphatic hyperplasia but not increased lymphangiogenesis in regenerating skin. *Circ Res*. 2005;96:1193-9.
31. Breier G. Lymphangiogenesis in regenerating tissue: is VEGF-C sufficient? *Circ Res*. 2005;96:1132-4.
32. McColl BK, Stacker SA, Achen MG. Molecular regulation of the VEGF family – inducers of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Apmis*. 2004;112:463-80.
33. Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, et al. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res*. 2000;60:203-12.
34. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem*. 1991;266:11947-54.
35. Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci*. 2001;114:853-65.
36. Gerber HP, McMurtrey A, Kowalski J, et al. Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway. Requirement for Flk-1/KDR activation. *J Biol Chem*. 1998;273:30336-43.
37. Gerber HP, Dixit V, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor induces expression of the antiapoptotic proteins Bcl-2 and A1 in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 1998;273:13313-6.
38. Dejana E, Spagnuolo R, Bazzoni G. Interendothelial junctions and their role in the control of angiogenesis, vascular permeability and leukocyte transmigration. *Thromb Haemost*. 2001;86:308-15.
39. Dvorak HF, Sioussat TM, Brown LF, et al. Distribution of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in tumors: concentration in tumor blood vessels. *J Exp Med*. 1991;174:1275-8.
40. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *Faseb J*. 1999;13:9-22.
41. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst*. 1990;82:4-6.
42. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res*. 2001;49:507-21.
43. Partanen TA, Paavonen K. Lymphatic versus blood vascular endothelial growth factors and receptors in humans. *Microsc Res Tech*. 2001;55:108-21.
44. Dumont DJ, Jussila L, Taipale J, et al. Cardiovascular failure in mouse embryos deficient in VEGF receptor-3. *Science*. 1998;282:946-9.
45. Tille JC, Wood J, Mandriota SJ, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-2 antagonists inhibit VEGF- and basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;299:1073-85.
46. Matsumura K, Hirashima M, Ogawa M, et al. Modulation of VEGFR-2-mediated endothelial-cell activity by VEGF-C/VEGFR-3. *Blood*. 2003;101:1367-74.
47. Enholm B, Karpanen T, Jeltsch M, et al. Adenoviral expression of vascular endothelial growth factor-C induces lymphangiogenesis in the skin. *Circ Res*. 2001;88:623-9.
48. Hirakawa S, Kodama S, Kunstfeld R, et al. VEGF-A induces tumor and sentinel lymph node lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis. *J Exp Med*. 2005;201:1089-99.
49. Cursiefen C, Chen L, Borges LP, et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest*. 2004;113:1040-50.
50. Rissanen TT, Markkanen JE, Gruchala M, et al. VEGF-D is the strongest angiogenic and lymphangiogenic effector among VEGFs delivered into skeletal muscle via adenoviruses. *Circ Res*. 2003;92:1098-106.
51. Kubo H, Cao R, Brakenhielm E, et al. Blockade of vascular endothelial growth factor receptor-3 signaling inhibits fibroblast growth factor-2-induced lymphangiogenesis in mouse cornea. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:8868-73.
52. Saaristo A, Veikkola T, Enholm B, et al. Adenoviral VEGF-C overexpression induces blood vessel enlargement, tortuosity, and leakiness but no sprouting angiogenesis in the skin or mucous membranes. *Faseb J*. 2002;16:1041-9.
53. Autiero M, Lutun A, Tjwa M, et al. Placental growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor-1: novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of angiogenic and inflammatory disorders. *J Thromb Haemost*. 2003;1:1356-70.
54. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, et al. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature*. 2000;407:242-8.
55. Medina J, Arroyo AG, Sánchez-Madrid F, et al. Angiogenesis in chronic inflammatory liver disease. *Hepatology*. 2004;39:1185-95.
56. Dachs GU, Tozer GM. Hypoxia modulated gene expression: angiogenesis, metastasis and therapeutic exploitation. *Eur J Cancer*. 2000;36:1649-60.
57. Giatromanolaki A, Sivridis E, Maltezos E, et al. Hypoxia inducible factor 1alpha and 2alpha overexpression in inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol*. 2003;56:209-13.
58. Ko HM, Park YM, Jung B, et al. Involvement of matrix metalloproteinase-9 in platelet-activating factor-induced angiogenesis. *FEBS Lett*. 2005;579:2369-75.
59. McKaig BC, McWilliams D, Watson SA, et al. Expression and regulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinases by intestinal myofibroblasts in inflammatory bowel disease. *Am J Pathol*. 2003;162:1355-60.
60. Bister VO, Salmela MT, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Differential expression of three matrix metalloproteinases, MMP-19, MMP-26, and MMP-28, in normal and inflamed intestine and colon cancer. *Dig Dis Sci*. 2004;49:653-61.
61. Arihiro S, Ohtani H, Hiwatashi N, et al. Vascular smooth muscle cells and pericytes express MMP-1, MMP-9, TIMP-1 and type I procollagen in inflammatory bowel disease. *Histopathology*. 2001;39:50-9.
62. Moses MA. The regulation of neovascularization of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Stem Cells*. 1997;15:180-9.
63. Ruegg C, Mariotti A. Vascular integrins: pleiotropic adhesion and signaling molecules in vascular homeostasis and angiogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60:1135-57.
64. Bergers G, Song S, Meyer-Morse N, et al. Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors. *J Clin Invest*. 2003;111:1287-95.

65. Baluk P, Hashizume H, McDonald DM. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2005;15:102-11.
66. Kanazawa S, Tsunoda T, Onuma E, et al. VEGF, basic-FGF, and TGF-beta in Crohn's disease and ulcerative colitis: a novel mechanism of chronic intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:822-8.
67. Griga T, Tromm A, Spranger J, et al. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33:504-8.
68. Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Armellini E, et al. Serum bFGF and VEGF correlate respectively with bowel wall thickness and intramural blood flow in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:573-7.
69. Bousvaros A, Leichtner A, Zurakowski D, et al. Elevated serum vascular endothelial growth factor in children and young adults with Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1999;44:424-30.
70. Griga T, Voigt E, Gretzer B, et al. Increased production of vascular endothelial growth factor by intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology.* 1999;46:920-3.
71. Griga T, Gutzeit A, Sommerkamp C, et al. Increased production of vascular endothelial growth factor by peripheral blood mononuclear cells in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:175-9.
72. Magro F, Araujo F, Pereira P, et al. Soluble selectins, sICAM, sVCAM, and angiogenic proteins in different activity groups of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2004;49:1265-74.
73. Griga T, May B, Pfisterer O, et al. Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor in colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology.* 2002;49:116-23.
74. Konno S, Iizuka M, Yukawa M, et al. Altered expression of angiogenic factors in the VEGF-Ets-1 cascades in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2004;39:931-9.
75. Kapsoritakis A, Sfiridaki A, Maltezos E, et al. Vascular endothelial growth factor in inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18:418-22.
76. Thorn M, Raab Y, Larsson A, et al. Intestinal mucosal secretion of basic fibroblast growth factor in patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35:408-12.
77. Bousvaros A, Zurakowski D, Fishman SJ, et al. Serum basic fibroblast growth factor in pediatric Crohn's disease. Implications for wound healing. *Dig Dis Sci.* 1997;42:378-86.
78. Goebel S, Huang M, Davis WC, et al. VEGF-A Stimulation of leukocyte adhesion to colonic microvascular endothelium: implications for inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:648-54.
79. Srivastava M, Zurakowski D, Cheifetz P, et al. Elevated serum hepatocyte growth factor in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33:548-53.
80. Ohda Y, Hori K, Tomita T, et al. Effects of hepatocyte growth factor on rat inflammatory bowel disease models. *Dig Dis Sci.* 2005;50:914-21.
81. Ishikawa F, Miyazono K, Hellman U, et al. Identification of angiogenic activity and the cloning and expression of platelet-derived endothelial cell growth factor. *Nature.* 1989;338:557-62.
82. Fox SB, Westwood M, Moghaddam A, et al. The angiogenic factor platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase is up-regulated in breast cancer epithelium and endothelium. *Br J Cancer.* 1996;73:275-80.
83. Takahashi Y, Bucana CD, Liu W, et al. Platelet-derived endothelial cell growth factor in human colon cancer angiogenesis: role of infiltrating cells. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1146-51.
84. Takahashi Y, Bucana CD, Akagi Y, et al. Significance of platelet-derived endothelial cell growth factor in the angiogenesis of human gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 1998;4:429-34.
85. Reynolds K, Farzaneh F, Collins WP, et al. Association of ovarian malignancy with expression of platelet-derived endothelial cell growth factor. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:1234-8.
86. Takeuchi M, Otsuka T, Matsui N, et al. Aberrant production of gliostatin/platelet-derived endothelial cell growth factor in rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum.* 1994;37:662-72.
87. Creamer D, Jaggar R, Allen M, et al. Overexpression of the angiogenic factor platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase in psoriatic epidermis. *Br J Dermatol.* 1997;137:851-5.
88. Saito S, Tsuno NH, Sunami E, et al. Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2003;38:229-37.
89. Kader HA, Tchernev VT, Satyaraj E, et al. Protein microarray analysis of disease activity in pediatric inflammatory bowel disease demonstrates elevated serum PLGF, IL-7, TGF-beta1, and IL-12p40 levels in Crohn's disease and ulcerative colitis patients in remission versus active disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:414-23.
90. Braegger CP, Nicholls S, Murch SH, et al. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet.* 1992;339:89-91.
91. Breese EJ, Michie CA, Nicholls SW, et al. Tumor necrosis factor alpha-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1994;106:1455-66.
92. Van Heel DA, Udalova IA, De Silva AP, et al. Inflammatory bowel disease is associated with a TNF polymorphism that affects an interaction between the OCT1 and NF(kappa)B transcription factors. *Hum Mol Genet.* 2002;11:1281-9.
93. Hanai H, Watanabe F, Yamada M, et al. Correlation of serum soluble TNF-alpha receptors I and II levels with disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1532-8.
94. Shapiro R, Riordan JF, Vallee BL. Characteristic ribonucleolytic activity of human angiogenin. *Biochemistry.* 1986;25:3527-32.
95. Badet J. Angiogenin, a potent mediator of angiogenesis. Biological, biochemical and structural properties. *Pathol Biol (Paris).* 1999;47:345-51.
96. Strydom DJ. The angiogenins. *Cell Mol Life Sci.* 1998;54:811-24.
97. King TV, Vallee BL. Neovascularisation of the meniscus with angiogenin. An experimental study in rabbits. *J Bone Joint Surg Br.* 1991;73:587-90.
98. Koutroubakis IE, Xidakis C, Karmiris K, et al. Serum angiogenin in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2004;49:1758-62.
99. Baluk P, Tammela T, Ator E, et al. Pathogenesis of persistent lymphatic vessel hyperplasia in chronic airway inflammation. *J Clin Invest.* 2005;115:247-57.
100. Kaiserling E, Krober S, Geleff S. Lymphatic vessels in the colonic mucosa in ulcerative colitis. *Lymphology.* 2003;36:52-61.