

LA ANGIOGÉNESIS DEPENDIENTE DE ENDOGLINA ESTÁ ALTERADA EN LOS ENFERMOS CON SMD DE BAJO RIESGO

M. del Rey¹, M. Pericacho², S. Velasco², E. Lumberras¹, M. Díez-Campelo³, M. Megido⁴, J.M. López-Novoa², A. Rodríguez Barbero², J.M.⁴ Hernández Rivas³

¹IBMCC. Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca-CSIC. ²Unidad de Fisiopatología Renal y Cardiovascular. Universidad de Salamanca. ³Hospital Universitario de Salamanca.

⁴Hospital Camino de Santiago. Ponferrada (León)

La presencia de alteraciones en la angiogénesis ha sido puesta de manifiesto en los SMD, pero ha sido poco analizada mediante estudios funcionales. Además, el papel potencial de la endoglina (ENG), que recientemente se ha descrito como un marcador para la angiogénesis, no ha sido explorado en los SMD.

Objetivo: Profundizar en el conocimiento de los mecanismos implicados en la angiogénesis en los SMD de bajo riesgo (SMD-BR).

Material y métodos: Se analizaron un total de 49 pacientes con SMD y 31 controles. 18 pacientes tenían una Citopenia Refractaria con Displasia Multilineal (CRDM), mientras que 22 tenían otros SMD-BR: 8 tenían una Anemia Refractaria (AR), 9 una AR con Sideroblastos en Anillo (ARSA) y 5 casos presentaban un 5q-. Los 9 restantes tenían una AREB. El sobrenadante de médula osea (MO) se recogió mediante centrifugación y las células mononucleadas se aislaron por gradiente de densidad. La expresión de HIF1A, VEGF, fibronectina (FN1) y ENG se midió mediante Q-PCR. El nivel de los factores angiogénicos sFLT1, sVEGF y sENG en los sobrenadantes de MO se analizó mediante ELISA. Para los estudios funcionales de proliferación y formación de pseudocapilares se utilizaron células endoteliales de MO (BMEC1).

Resultados: El sobrenadante de la MO de los pacientes con SMD indujo en la línea celular BMEC1 una tasa de proliferación significativamente mayor que el entorno control ($p < 0,005$). La morfología de los pseudocapilares originados por las BMEC1 en presencia del sobrenadante de MO era también diferente entre pacientes y controles. Cabe señalar además que los pseudocapilares originados en el entorno de las CRDM formaban redes capilares cerradas y diferentes de los restantes pacientes con SMD. Los SMD presentaron sobreexpresión de los genes HIF1, VEGF y FN1 en las células mononucleadas ($p < 0,05$). Además, los pacientes con CRDM mostraron los valores más altos en la expresión de estos genes, en comparación con los SMD-BR ($p < 0,05$). El estudio del sobrenadante de MO de los SMD, y nuevamente de las CRDM, reveló que los niveles de sFLT1 eran mayores que en controles ($p < 0,05$). Cabe destacar que los pacientes con CRDM tenían más expresión de ENG de membrana y los niveles más altos de sENG ($p < 0,05$). Por el contrario, este gen presentó una reducción de la expresión en el resto de los SMD-BR.

Conclusión: Los CRDM presentaron una angiogénesis anormal caracterizada por el aumento de la expresión de genes relacionados con angiogénesis y de los niveles de los factores solubles en el entorno de la MO así como por la presencia de cambios morfogenéticos en la formación de pseudocapilares. Estos cambios pueden estar relacionados con el aumento de ENG de membrana y sENG.

Parcialmente financiado por la FEHH