

# Efectos divergentes del factor de crecimiento endotelial vascular, VEGF y el fragmento N-terminal de la proteína relacionada con la parathormona, PTHrP en células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo humano

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000100001>

## Plotkin LI

Departamento de Anatomía y Biología Celular, Facultad de Medicina de Indiana. Centro Médico de la Administración de Veteranos Roudebush. Centro de Indiana para la Salud Musculoesquelética, Indianapolis, IN (Estados Unidos)

Correo electrónico: [lplotkin@iupui.edu](mailto:lplotkin@iupui.edu)

La posibilidad de obtener células madre de tejidos de adultos es altamente atractiva, ya que potencialmente pueden generar una gran variedad de células diferenciadas y ser utilizadas en la regeneración de tejidos. El estudio de células madre obtenidas de organismos adultos comenzó hace alrededor de 50 años, cuando fueron descritas las células madre hematopoyéticas, que dan origen a todas las células sanguíneas<sup>1</sup>. Más tarde, investigadores describieron las células madre de linaje mesenquimal, con capacidad de diferenciarse en células adipocíticas, osteoblásticas y condrocíticas. Las células madre mesenquimales fueron descubiertas originalmente en la médula ósea, pero más tarde se encontró que se hallan en otros tejidos adultos, incluyendo el tejido adiposo periférico. Como lo demuestran en su manuscrito Bravo y cols.<sup>2</sup>, las células mesenquimales se caracterizan por la expresión de marcadores de superficie, incluyendo CD90, y la ausencia de otros, como CD45 y CD34.

Las ventajas del tejido adiposo como fuente de células madre son su abundancia en adultos y el hecho de que puede ser obtenido de forma mínimamente invasiva, usando procedimientos tales como la liposucción. Una vez que el tejido adiposo es obtenido y tratado enzimáticamente para eliminar las proteínas extracelulares, las células madre pueden separarse de adipocitos maduros por centrifugación, aprovechando la baja densidad de los adipocitos que flotan en el medio de aislamiento. Las células en el fondo del tubo de centrifugación, denominadas fracción estromal vascular, contienen las denominadas ASC (por *adipocyte stem cell* o células madre adipocíticas). Se ha demostrado que en el medio adecuado, las ASC se pueden diferenciar en adipocitos, osteoblastos/osteocitos y condrocitos o incluso en células de glía y neuronales<sup>1</sup>.

El efecto beneficioso de la hormona paratiroidea (PTH) en hueso es largamente reconocido<sup>3,4</sup>. Cuando la hormona es administrada de forma

intermitente es capaz de activar el receptor de parathormona 1 (PTH1R), desencadenando un aumento en el número de osteoblastos, lo que lleva al aumento de la formación de hueso y de la masa ósea. Su administración en humanos es el único tratamiento anabólico aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*). La proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) es un análogo de la PTH capaz de activar PTH1R a través de su región N-terminal<sup>5</sup>. De forma similar a la PTH, estudios clínicos han demostrado que fragmentos que contienen la región N-terminal de la PTHrP aumentan la masa ósea en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es una citoquina producida por células que forman parte de los vasos sanguíneos directamente o están asociadas a estos<sup>6</sup>. El VEGF también es producido por osteoblastos y participa en el desarrollo del hueso endocondral e intramembranoso y en la reparación ósea.

El grupo de investigadores que llevó a cabo este trabajo<sup>2</sup> previamente demostró el rol de los receptores para PTH y VEGF en la respuesta de los osteocitos a impulsos mecánicos<sup>7,8</sup>. Estos estudios establecieron la participación de PTH1R y el receptor 2 de VEGF en el efecto anti-apoptótico de la estimulación mecánica ejercida por flujo de fluido. En el presente trabajo de Bravo y cols.<sup>2</sup> se muestra que las ASCs responden de forma diferente al VEGF y la PTHrP(1-36). Tratamiento con medios pro-diferenciadores llevan a la producción de fosfatasa alcalina y a la acumulación de mineral, junto con la expresión de osteoprotegerina y Runx2 en las ASCs. A diferencia del efecto similar que los receptores para la PTH y el VEGF ejercen en la viabilidad de osteocitos sometidos a estimulación mecánica, la PTHrP(1-36) y el VEGF no tienen el mismo efecto en la proliferación de ASCs. En particular, el VEGF estimula la proliferación de células no diferenciadas, mientras que la PTHrP(1-36) carece de efecto en medio de crecimiento. Por otro lado, la

PTHrP(1-36), pero no el VEGF, estimula la proliferación de ASCs mantenidas en medio complementado con ácido ascórbico y  $\beta$ -glicerofosfato para inducir la diferenciación de las células hacia el linaje osteoblástico. Los autores sugieren que el VEGF sería más efectivo en aumentar el número de células que se mantienen indiferenciadas en la proximidad de los vasos sanguíneos y, en particular, en presencia de células endoteliales. Por otro lado, PTHrP actúa estimulando la proliferación de células comprometidas al linaje osteoblástico en la cercanía de células más maduras. Estos estudios sugieren la posibilidad de tratamientos combinando los 2 agentes para aumentar la cantidad de células en cultivos de ASCs que pueden ser utilizadas para favorecer la regeneración ósea, por ejemplo, en individuos con fracturas que no pueden soldar espontáneamente.

### **Bibliografía**

1. Lo Furno D, Mannino G, Cardile V, Parenti R, Giuffrida R. Potential therapeutic applications of adipose-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev.* 2016 Sep 22. [Epub ahead of print].
2. Bravo B, Fernández de Castro L, Buendía I, Santos X, Gortázar A. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el fragmento N-terminal de la proteína relacionada con la parathormona (PTHrP) regulan la proliferación de células madres mesenquimales humanas. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2017;9(1):5-12.
3. Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone.* 2007;40:1434-46.
4. Bellido T, Saini V, Divieti Pajevic P. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone.* 2013;54:250-7.
5. Esbrit P, Herrera S, Portal-Nunez S, Nogues X, Diez-Perez A. Parathyroid Hormone-Related Protein Analogs as Osteoporosis Therapies. *Calcif Tissue Int.* 2016;98:359-69.
6. Hu K, Olsen BR. Vascular endothelial growth factor control mechanisms in skeletal growth and repair. *Dev Dyn.* 2016 Oct 17.[Epub ahead of print].
7. de Castro LF, Maycas M, Bravo B, Esbrit P, Gortazar A. VEGF Receptor 2 (VEGFR2) activation is essential for osteocyte survival induced by mechanotransduction. *J Cell Physiol.* 2015;230:278-85.
8. Maycas M, Ardura JA, de Castro LF, Bravo B, Gortazar AR, Esbrit P. Role of the parathyroid hormone type 1 receptor (PTH1R) as a mechanosensor in osteocyte survival. *J Bone Miner Res.* 2015;30:1231-44.