



UNIVERSIDAD DE COLIMA

Facultad de Medicina

IMPORTANCIA DE LA TENASCINA C EN LA ATEROSCLEROSIS

Tesis que para obtener el grado de
MAESTRA EN CIENCIAS FISIOLÓGICAS

Presenta

L. en C. CRISTINA FABIOLA ZEPEDA PEÑA

Asesora

Dra. ELENA MARGARITA CASTRO RODRÍGUEZ

Coasesor

Dr. SERGIO ADRIÁN MONTERO CRUZ

Colima Col. a 15 de agosto de 2006

DEDICATORIA

*Esta tesis es dedicada a mi padre,
quien fue la principal inspiración para realizar este trabajo,
a mi esposo, mi compañero de vida,
quien me ha ayudado y apoyado en todo mi desempeño,
a mi hija, quien es una nueva luz en mi existir,
y a toda mi familia por apoyarme y confiar en mi persona.*

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en principio a mi asesora, la Dra. Elena M. Castro Rodríguez, quien me apoyo en todo, para la realización de este proyecto, que con su paciencia, dedicación y ejemplo, hizo posible gran parte de mi formación.

Agradezco al Dr. Sergio Montero Cruz, por su asesoría en el diseño e implementación de un modelo de aterosclerosis en rata, realizado para este trabajo.

Agradezco, a mi esposo, M. en C. Juan Carlos Muñoz Núñez, por su colaboración en la realización de imágenes y quien con su ejemplo de vida y su amor, me ha enseñado a salir adelante, no solo como profesional, sino como persona.

Agradezco, a mi familia, por permitirme desarrollarme como persona y apoyarme en todo momento.

Agradezco también, a mis compañeros de grupo, por acompañarme en este recorrido. Y a mis compañeros de laboratorio, en especial al M. en C. M. Vladimir Oviedo, por su colaboración y apoyo en el trabajo experimental, a la M. en C. M. Ruth Rendón, por ser un ejemplo para mí y al QFB. Luis Ignacio por su apoyo.

ÍNDICE

RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
ABREVIATURAS.....	iii
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	3
Aterosclerosis	3
Formación de placa aterosclerótica	8
Matriz extracelular	17
Tenascina C	19
Gen que codifica para Tenascina C	22
Expresión de la TNC y su importancia en procesos ateroscleróticos	22
Función de la TNC: interacción de dominios con ligandos y efectos en las células	29
Regeneración de tejidos y mecanismos del control de crecimiento y migración celular por tenascina C	29
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	37
PERSPECTIVAS	38
REFERENCIAS	40
GLOSARIO.....	49

RESUMEN

En México, las enfermedades ateroscleróticas ocupan las principales causas de mortalidad debido a que conllevan al desarrollo de enfermedades isquémicas del corazón y cerebrovasculares.

La aterosclerosis se caracteriza por una remodelación de las paredes arteriales que incluye la acumulación de lípidos en las arterias, la calcificación y degradación de colágeno y la sobre-expresión de otras moléculas de la matriz extracelular, como la tenascina C.

La tenascina C es una glicoproteína que se sobre-expresa en diferentes padecimientos ateroscleróticos, sin embargo aún no se conoce con exactitud su papel y el tipo celular que la expresa. Se cree que la tenascina C, esta presente en la mayoría de las etapas del desarrollo aterosclerótico y puede ser expresada por diferentes tipos celulares.

Si se conociera con exactitud el tipo celular que expresa la tenascina C y la función que lleva a cabo durante el proceso aterosclerótico, se pudieran diseñar terapias génicas para disminuir o combatir el desarrollo de la aterosclerosis.

ABSTRACT

In Mexico, the atherosclerotic disease is one of the first health problems since the final result of this process could be myocardial infarction and stroke.

Atherosclerosis is characterized by a remodeling of arteries involving lipidic accumulation, calcification and degradation of collagen, and over-expression of extracellular matrix molecules, like tenascin C.

Tenascin C is a glycoprotein, which is over-expressed in different atherosclerotic pathologies, nevertheless, its role and the cellular type that express it is unknown with exactitude. It is thought that tenascin C, is present in most of stages of the atherosclerotic development and can be are expressed by different cellular types. If we know with exactitude the cellular types that express tenascin C and which is the function that tenascin C carries out during the atherosclerotic process, could be possible to design genetic therapies in order to diminish or to eliminate the development of atherosclerosis.

ABREVIATURAS

aa	Aminoácidos
α -CML	Células de músculo liso α actina positivas
ACS	Síndrome coronario agudo
BFGF	Factor de crecimiento básico de fibroblastos
CAMs	Moléculas de adhesión celular
cdk2	Cinasa dependiente de ciclina 2
CML	Células de músculo liso
CMLV	Células de músculo liso vascular
COX2	Ciclo oxigenasa 2
DMNDI	Diabetes mellitus no dependiente de insulina
EGF	Factor de crecimiento epidermal
EGFL	Factor de crecimiento similar al epidermal
F-actina	Actina fibrilar
FAK	Tirocino Cinasa de adhesión focal
FG	Fibrinógeno globular
FN-III	Fibronectina tipo III
GAGs	Glucosaminoglicanos
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular 1
IMA	Infarto agudo al miocardio
INF- γ	Interferón γ
I-TAC	Quimioatrayente α de células T INF- γ inducible
LB	Lámina basal
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LDLox	Lipoproteínas de baja densidad oxidados
Lp[a]	Lipoproteína a
MAPK	Proteínas cinasas activadas por mitógeno

MCP-1	Proteína quimioatrayente de monocitos 1
M-CSF	Factor estimulante de colonias de macrófagos
ME	Matriz extracelular
MMP9	Matriz metaloproteínasa 9
MMP's	Matriz metaloproteínasas
NF- κ B	Factor nuclear κ B
NO	Óxido nítrico
NOSe	Óxido nítrico sintasa endotelial
Pb	Pares de bases
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PECAM-1	Molécula de adhesión plaqueta endotelial
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PON1	Paraoxonasa
RNA	Ácido ribonucleico
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RT-PCR	Reversotranscripción y reacción en cadena de la polimerasa
TGF- β	Factor de crecimiento transformante β
TNC	Tenascina C
TNR	Tenascina R
TNs	Tenascinas
VCAM-1	Molécula de adhesión celular vascular 1

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es la principal causa de muerte en países desarrollados debido a que conlleva al desarrollo de enfermedades isquémicas del corazón y a enfermedades cerebrovasculares. En México, para el año 2004, la Secretaría de Salud reportó 77 436 muertes (16.4% del total) por estas causas.

La aterosclerosis es una enfermedad que se desarrolla en condiciones normales y puede estar influenciada por diferentes factores, como son: niveles elevados de colesterol, hipertensión arterial, sedentarismo, tabaquismo, edad avanzada, entre otros.

La aterosclerosis desarrolla cambios importantes en la fisiología de las arterias, ya que se forman zonas de calcificación en la pared vascular, hay pérdida de elasticidad y acumulación de lípidos, que junto con otras moléculas provocan un mal funcionamiento y una disminución de la luz del vaso de la arteria, afectando a los órganos que irriga. De esta forma, la falta de irrigación sanguínea puede influir en otros órganos, causando lesiones severas como, las enfermedades coronarias, trombosis cerebral e infarto intestinal, pudiendo inducir a la muerte.

Dentro del proceso aterosclerótico, la matriz extracelular de la túnica interna se ve modificada por algunos factores, como son: el proceso inflamatorio, las sustancias anti-coagulantes y pro-coagulantes, los factores de crecimiento, la presencia de matriz metaloproteínas que degradan el colágeno, el cambio de fenotipo de las células endoteliales y de músculo liso vascular, entre otros.

En esta tesis se aborda el problema de aterosclerosis, ¿que es?, ¿como se forma?, las etapas y moléculas que intervienen en su desarrollo. Ya que es un mecanismo complejo, se pretende estudiar desde el punto de vista de los cambios que ocurren en la matriz extracelular y en particular, el papel que desempeña una glicoproteína de la matriz extracelular; la tenascina C.

La tenascina C, se expresa durante el desarrollo embrionario como una molécula morforeguladora y después del nacimiento interviene en diferentes procesos de cicatrización y reparación de los tejidos. Se ha visto implicada en diferentes padecimientos ateroscleróticos, y se ha mostrado que existe una sobre-expresión en las placas ateroscleróticas. Se ha demostrado

la presencia de la tenascina C durante la formación de la estría grasa, en el proceso inflamatorio durante la formación de placa, en la calcificación y degradación de elastina y en la placa inestable. También se ha visto que *in vitro*, es expresada por diferentes tipos celulares como son: macrófagos, células endoteliales, monocitos, fibroblastos y células de músculo liso vascular. Sin embargo, aún no se conoce con exactitud el papel que desempeña la Tenascina C en la placa aterosclerótica y el tipo celular que la expresa, ya que se ha demostrado que sus actividades son antagónicas (por ejemplo, promueve e inhibe la motilidad celular).

En principio, si conociéramos el tipo celular que expresa a la Tenascina C y la función que desempeña en la placa aterosclerótica, podríamos diseñar terapias que estén encaminadas hacia la disminución o eliminación de la sobre-expresión de la tenascina C que conlleva a la aterogénesis.

A continuación se describe el proceso aterosclerótico, tomando en cuenta las fases de su desarrollo. Posterior a esto, se inicia con la descripción de la matriz extracelular y como es que esta interviene en los procesos ateroscleróticos. Se habla de una proteína de matriz extracelular, la tenascina C y su importancia en los procesos ateroscleróticos.

ANTECEDENTES

ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis es la principal causa de muerte en los países desarrollados; en México, las enfermedades ateroscleróticas ocupan los primeros lugares de mortalidad y morbilidad. Para el año 2004 la Secretaría de Salud reportó 77 436 muertes (16.4% del total) debido a enfermedades isquémicas del corazón y a enfermedades cerebrovasculares, que son el resultado de este proceso. La aterosclerosis es una enfermedad progresiva en las arterias de mediano y grueso calibre; consiste en la formación del ateroma, que es un depósito de sustancias grasas, colesterol, células espumosas, calcio y elementos fibrosos en la túnica interna de la pared vascular, produciendo estrechamiento de la luz y disminución del flujo sanguíneo, así como endurecimiento y pérdida de elasticidad de la arteria que la padece (Lusis, 2000; Libby, 2002; Geisler y Bhatt, 2004; de Winther y cols., 2005; Newby, 2005). El ateroma crece hasta su ruptura, lo que ocasiona la formación de coágulo o trombo, teniendo como consecuencia isquemia en tejidos y el bloqueo de la circulación (Lusis, 2000; Newby, 2005).

La aterosclerosis es una enfermedad lenta y progresiva que puede iniciar en la niñez en las arterias, pero, es hasta los 30 o 40 años de edad cuando la lesión puede alcanzar las arterias coronarias y tener un efecto más drástico (Lusis, 2000). La figura 1 muestra una comparación de una arteria sana con una arteria aterosclerótica.

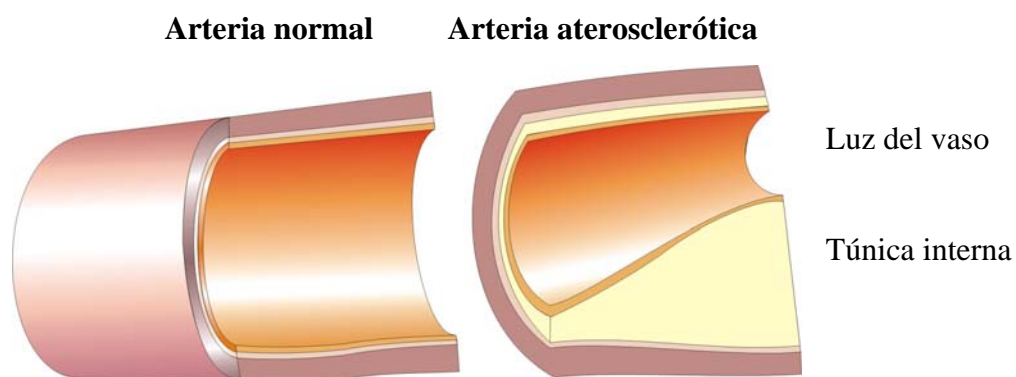


Figura 1: Comparación de una arteria normal con una arteria aterosclerótica. En esta imagen se pueden apreciar las capas de una arteria normal y del lado derecho una arteria aterosclerótica, con engrosamiento de la túnica interna y la disminución de la luz del vaso.

Geisler y Bhatt en el 2004 en una revisión sobre la inflamación en la aterosclerosis, definen a esta enfermedad como un proceso patológico, que causa la remodelación vascular.

Newby (2005), define tres hipótesis para el inicio de la aterosclerosis: la primera se refiere a la infiltración de lípidos y células inflamatorias de la sangre, hacia la túnica interna. La segunda, se refiere a la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDLox) que son tomados por los macrófagos para convertirse en células espumosas. Y la tercer hipótesis, se refiere a la respuesta al daño, en la cual intervienen las células endoteliales y las células de músculo liso vascular (CMLV).

Las causas precisas del proceso aterosclerótico no se conocen con exactitud, pero muchos autores concuerdan con el hecho de que la aterosclerosis inicia con un daño endotelial de la capa interna de las arterias y desarrolla un proceso hemostático, que puede ser originado por diferentes factores, como son:

- *Agentes químicos*; Hipercolesterolemia crónica, hiperhomocisteinemia, niveles elevados de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL), bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y antioxidantes, estrés, altos niveles de factores hemostáticos y proteína C reactiva (Lusis, 2000; Geisler y Bhatt, 2004; Saini y cols., 2005; Cunningham y Gotlieb, 2005; Newby, 2005).
- *Lesión mecánica*; como resultado de problemas de hipertensión arterial (Lusis, 2000; Geisler y Bhatt, 2004; Saini y cols., 2005; Cunningham y Gotlieb, 2005; Newby, 2005).
- *Otras enfermedades y factores de riesgo, como son*; tabaquismo, dieta alta en grasas, diabetes mellitus, obesidad, sedentarismo, edad avanzada, herencia, sexo masculino, o ciertas infecciones con *Helicobacter pylori* y *Clamidia pneumoniae* (Lusis, 2000; Geisler y Bhatt, 2004; Saini y cols., 2005; Cunningham y Gotlieb, 2005; Newby, 2005).

Actualmente se conocen otros factores de riesgo, como son: concentraciones elevadas de lipoproteína a (Lp[a]), la alteración del balance entre radicales oxidantes y antioxidantes (Lusis, 2000; Geisler y Bhatt, 2004; Cunningham y Gotlieb, 2005).

Además, se sabe que existen zonas de mayor vulnerabilidad para el desarrollo de aterosclerosis, como son: áreas o zonas de las arterias con disturbios en el flujo sanguíneo y las zonas donde una arteria se bifurca (Newby, 2005).

Posterior al daño endotelial, que puede ser causado por la acumulación de lípidos en la membrana de las células endoteliales, los monocitos y otras células inflamatorias se adhieren a las células endoteliales. Los monocitos presentes en la circulación entran a la túnica interna (matriz extracelular o tejido conjuntivo) y son transformados a macrófagos, fagocitan a las LDLs convirtiéndose en células espumosas. Al morir las células espumosas contribuyen a formar el centro necrótico con acumulación de lípidos, también conocido como placa aterosclerótica (Lusis, 2000; Libby, 2002; Newby, 2005).

Nota: a diferencia de las LDLs, las HDLs son benéficos y protegen contra la aterosclerosis, ya que intervienen en el proceso de renovación del colesterol en los tejidos periféricos, además de que protegen de la oxidación a las lipoproteínas, por su unión a una proteína antioxidante presente en el suero (paraoxonasa; PON1) (Lusis, 2000; Libby, 2002).

Por otra parte, los macrófagos y los linfocitos T en la túnica interna producen citocinas y factores de crecimiento que hacen migrar a las CMLV. Posteriormente, los lípidos se acumulan en las CMLV, formando parte del ateroma. En este punto las CMLV expresan moléculas fibrosas formando la capa ó capsula fibrosa que consiste en la elevación de la túnica interna (Lusis, 2000; Libby, 2002; Newby, 2005). Después de la formación de la capa fibrosa, la placa puede llegar a tener una inestabilidad o romperse, que está asociada a una mayor inflamación, engrosamiento de la túnica interna y la destrucción de la matriz extracelular (ME) por enzimas presentes en ella (Newby, 2005).

La ruptura de la placa pueden presentar diferentes complicaciones, que dependen del órgano dañado, como son: la enfermedad arterial coronaria, trombosis cerebral o infarto intestinal (Lusis, 2000; Libby, 2002; Newby, 2005). La figura 2 representa los cambios que ocurren en el proceso aterosclerótico.

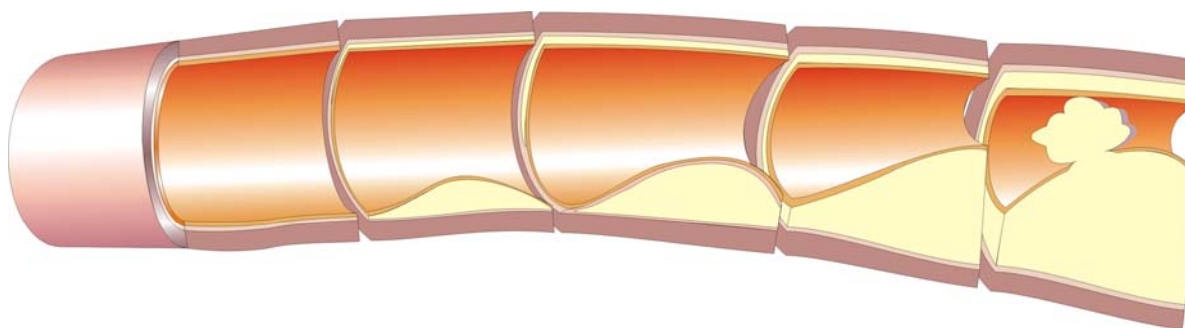


Figura 2: Esquema del desarrollo de la aterosclerosis. Se aprecia cómo es que la túnica interna se va haciendo más gruesa conforme avanza la lesión aterosclerótica, hasta llegar a obstruir la arteria por completo.

FORMACIÓN DE PLACA ATEROSCLERÓTICA

En el proceso de formación de la placa aterosclerótica intervienen diferentes mecanismos, producto de la acción de diferentes tipos celulares. La mayoría de los autores mencionan 3 ó 4 etapas del desarrollo de la placa; 1) la formación de la estría grasa, 2) la formación de la capa fibrosa, 3) la placa inestable y finalmente, 4) la ruptura o formación de trombo. A continuación se describen los eventos principales que ocurren en estas etapas.

1) Daño endotelial y formación de la estría grasa

El daño endotelial, puede ser el resultado de diferentes factores, como se ha mencionado anteriormente, los factores de riesgo pueden ser la respuesta a una infección, agentes químicos (sustancias vasoconstrictoras) o lesiones mecánicas (mecanismos de estrés).

Nota: Se ha visto por diferentes estudios sugieren que la infección con el virus herpes simplex, la *Chlamydia pneumoniae*, el citomegalovirus, la *Helicobacter pylori* y el virus de hepatitis A, favorecen el desarrollo de aterosclerosis (Geisler y Bhatt, 2004; de Winther y cols., 2005).

El endotelio, actúa como una barrera selectivamente permeable entre la sangre y los tejidos; además, genera moléculas efectoras que regulan el desarrollo de la trombosis, la inflamación, el tono y la remodelación vascular (Lusis, 2000; Cunningham y Gotlieb, 2005). La sensibilidad al flujo que tienen las células endoteliales vasculares, les permite llevar a cabo su función (algunos de los procesos influyen en el desarrollo de la aterosclerosis) (Mazzag y cols., 2003; Cunningham y Gotlieb, 2005).

En mecanismos de estrés tangencial (conocido también como “shear stress”; producido en gran parte por hipertensión), la fuerza del flujo sanguíneo se ejerce directamente en el endotelio, modulando su estructura y función, activando elementos respuesta y factores de transcripción que cambian la expresión de genes (Cunningham y Gotlieb, 2005). Estas fuerzas son sumamente importantes en el desarrollo de la placa aterosclerótica, sobre todo cuando las condiciones del flujo son modificadas por una disminución u oscilaciones del shear stress, ya que se asocia con la disminución de la función vascular por la producción de la óxido nítrico sintasa endotelial (NOSe), la vasodilatación y la reparación de células endoteliales, acompañados de un incremento en las especies reactivas de oxígeno (ROS), la permeabilidad endotelial a las lipoproteínas, leucocitos y CMLV (Cunningham y Gotlieb, 2005). Sin

embargo, se cree que el primer paso en el desarrollo de la aterosclerosis es la acumulación de lípidos que forman la estría grasa (Lusis, 2000; de Winther y cols., 2005).

La figura 3 representa un esquema de algunas moléculas implicadas en el daño endotelial.

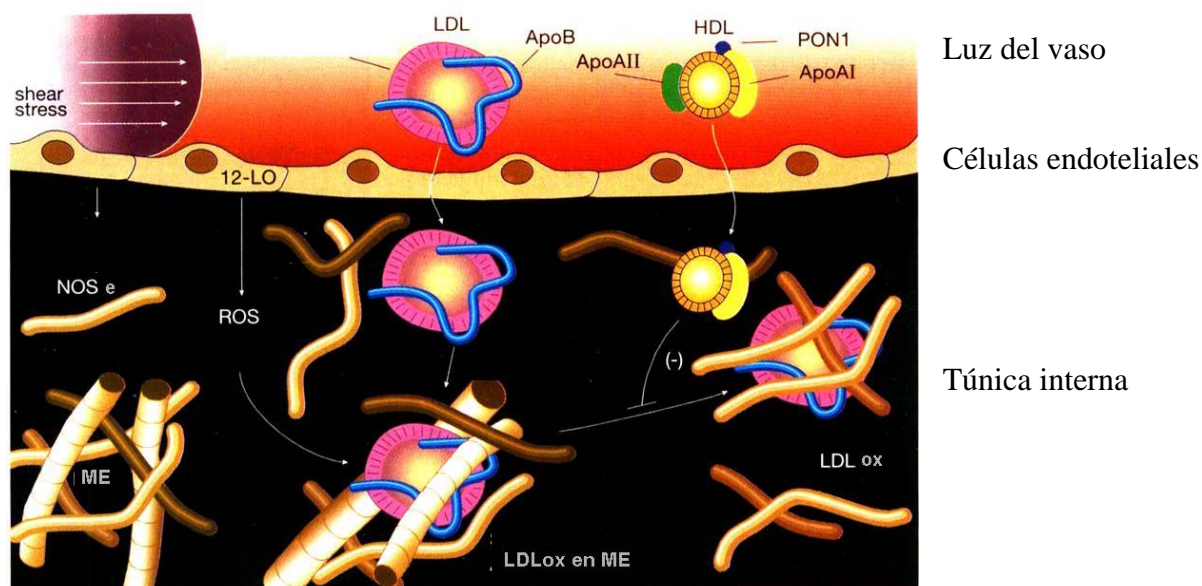


Figura 3: Daño endotelial. En este esquema se representan algunas de las moléculas implicadas en el daño endotelial. Se puede apreciar cómo el shear stress y las LDL intervienen para que las células endoteliales expresen NOS_e y 12/15 lipo-oxigenasas (12-LO). La acción de las 12/15 LO producen ROS, las cuales intervienen en la oxidación de las LDL, que a su vez interactúan con la ME. Además se representa cómo es que las HDLs regulan de forma negativa la oxidación de las LDLs. Tomada de Lusis (2000).

Formación de la estría grasa e inflamación

Posterior al daño endotelial, se inicia la formación de la estría grasa. Esta etapa se caracteriza por la presencia de monocitos y leucocitos, además de las LDL que empiezan a oxidarse por la acción de enzimas como la mieloperoxidasa (presente en las lesiones ateroscleróticas, las cuales generan ROS) y el efecto del shear stress alterado, los cuales inducen a las células endoteliales a producir moléculas proinflamatorias, como son las moléculas de adhesión (la molécula de adhesión intercelular 1; ICAM-1 y la molécula de adhesión celular vascular 1; VCAM-1) y factores de crecimiento como el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y a sobre-regular factores de transcripción pro-inflamatorios como son el factor nuclear κ B (NF- κ B); lo que inhibe la producción del óxido nítrico (NO),

que es un mediador químico con múltiples propiedades anti-aterogénicas como la vasodilatación) (Lusis, 2000; Libby, 2002; Cunningham y Gotlieb, 2005). El NF- κ B regula enzimas implicadas en la modificación de las LDLs, en la formación de mediadores lipídicos inflamatorios como la ciclo oxigenasa 2 (COX2), y regula al M-CSF. Se cree que la ausencia de M-CSF, impide el desarrollo de aterosclerosis (de Winther y cols., 2005).

Los monocitos entran en la túnica interna de la arteria mediante la unión a selectinas E y P, así como las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1, unidos a ligandos de carbohidratos, tanto las selectinas como las moléculas de adhesión están presentes en la superficie de las células endoteliales y son reguladas por el NF- κ B, (Lusis, 2000; libby, 2002; Geisler y Bhatt, 2004; de Winther y cols., 2005). Los linfocitos T, penetran a la túnica interna mediante la interacción de integrinas VLA-4 con VCAM-1 (cuya expresión es mediada por NF- κ B) y la fibronectina CS-1 presentes en las células endoteliales (Lusis, 2000; Libby, 2002; de Winther y cols., 2005). Tanto los monocitos como los linfocitos T, atraviesan hacia la túnica interna influenciados por factores quimioatrayentes como la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), que se une al receptor CCR2 regulado por el NF- κ B, y quimioatrayentes selectivos para linfocitos (Libby, 2002; Geisler y Bhatt, 2004; de Winther y cols., 2005). Entre los quimioatrayentes para linfocitos T, se encuentran: el interferón gamma (INF- γ) inducible, la familia CXC que incluye a la proteína-10 inducible, la monocina inducible por INF- γ (Mig) y el quimioatrayente α de las células T INF- γ inducible (I-TAC), que se unen a receptores CXCR3 expresados en las células T (Libby, 2002).

Dentro de la túnica interna, los monocitos son estimulados por las citocinas M-CSF para proliferar y diferenciarse en macrófagos y al mismo tiempo, expresar receptores barredores (mejor conocidos como receptores scavenger) de clase A (SR-A) y CD36, los cuales reconocen las LDLox y permiten su internalización en el macrófago con la ayuda de la esfingomielinasa; la cual promueve la agregación lipoproteínica e influye en su retención en el macrófago (Lusis, 2000; Libby, 2002; Geisler y Bhatt, 2004; de Winther y cols., 2005).

Los macrófagos por su parte, se convierten en células espumosas, al internalizar las LDLox rápidamente y además secretan citocinas pro-inflamatorias como las ROS que amplifican la respuesta inflamatoria local en la lesión (Lusis, 2000; Libby, 2002).

Nota: los macrófagos activos secretan apoE, la cual promueve la salida de colesterol a través de las HDL, inhibiendo la transformación a células espumosas (Lusis, 2000).

Dentro del proceso inflamatorio, también intervienen citocinas proinflamatorias que son reguladas por el NF- κ B como son: el factor de necrosis tumoral α (TNF α), interleucinas 1 β , 6, 10, 12 y el interferón γ (IL-1 β , IL6, IL10, IL12 e IFN γ); la expresión de IL10 es regulada por TNF α (de Winther y cols., 2005). La figura 4 representa un esquema de las moléculas y células implicadas en esta etapa y la figura 5 muestra la formación de la estría grasa.

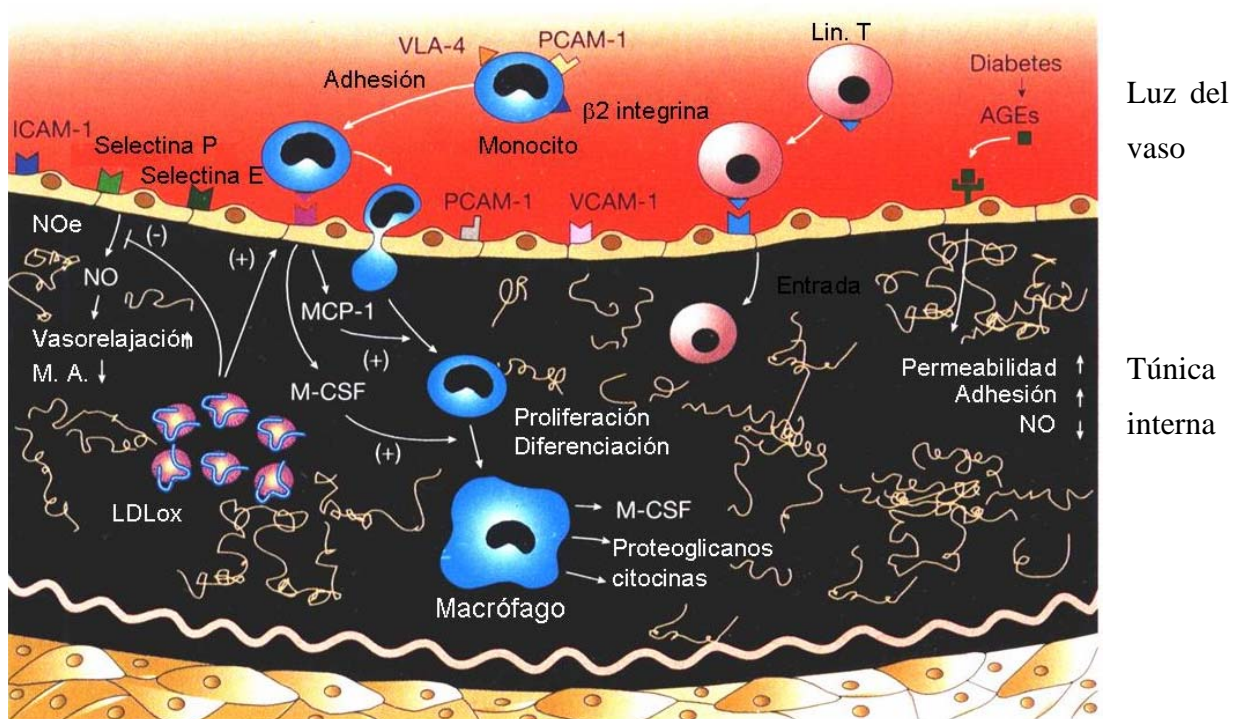


Figura 4: La inflamación como desencadenante de la aterosclerosis. En este esquema se pueden apreciar algunas de las moléculas de adhesión expresadas por las células endoteliales son: ICAM-1, selectinas P y E, PCAM-1 y VCAM-1. Dentro de la túnica interna se puede apreciar que existen agregados de LDLox y cómo la expresión de NO origina cambios en la permeabilidad y vasodilatación. Además, se muestra cómo los monocitos atraviesan la túnica interna y se diferencian a macrófagos que a su vez expresan citocinas. Tomada de Lusis (2000).

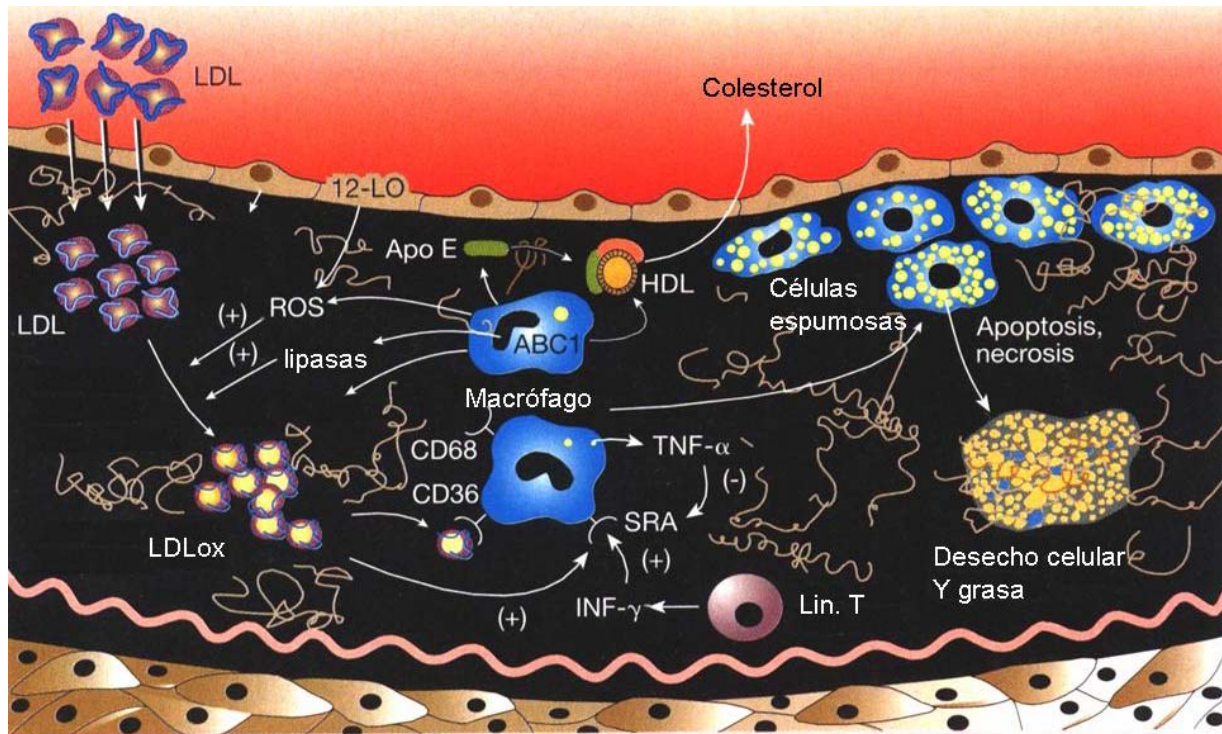


Figura 5: Representación de la formación de la estría grasa. En este esquema se pueden apreciar las diferentes moléculas involucradas en la formación de la capa fibrosa. Se ve, cómo las ROS estimulan la oxidación de las LDLs y cómo por otro lado, los macrófagos liberan Apo E que estimula a las HDLs a sacar el colesterol de la tónica interna. Además, se aprecia cómo es que los macrófagos internalizan LDLox y se convierten en células espumosas que posteriormente mueren. Tanto los linfocitos T como los macrófagos expresan citocinas que contribuyen a la expresión de ME (capa fibrosa). Tomada de Lusis (2000).

2) Formación de la capa fibrosa

La capa fibrosa se caracteriza por el crecimiento de la tónica interna por la acumulación de lípidos, células inflamatorias, CMLV y la matriz extracelular derivada de las CMLV. Las CMLV son estimuladas por citocinas y factores de crecimiento liberados por células endoteliales, macrófagos, plaquetas y linfocitos T, para migrar, proliferar y producir ME, un ejemplo de estos es el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Lusis, 2000; Libby, 2002; Geisler y Bhatt, 2004). Entre las moléculas de la matriz extracelular se encuentran: el colágeno intersticial (tipo I y III), las fibras de colágena, la elastina y sus fibras elásticas, los proteoglicanos, los glicosaminoglicanos, la fibronectina, la laminina, la vitronectina, el versican y la tenascina C, las cuales forman la capa fibrosa, la cual contribuye a la estabilidad de la lesión aterosclerótica (de Winther y cols., 2005; Newby, 2005).

Por otro lado, la presencia de proteasas de la matriz extracelular como la matriz metaloproteinasas 9 (MMP9, regulada por el NF- κ B), la cual facilita la migración de las células tanto inflamatorias como las CMLV hacia la túnica interna, ya que degradan el colágeno y otros elementos de la matriz extracelular (Libby, 2002; de Winther y cols., 2005).

Otros factores que contribuyen al desarrollo de la capa fibrosa son: los niveles elevados de homocisteína, la hipertensión y algunas hormonas, ya que los niveles elevados de homocisteína dañan a las células endoteliales, permitiendo la migración de las CMLV. La angiotensina II causa el incremento del flujo sanguíneo y estimula de forma directa a las CMLV para proliferar y producir ME (vease figura 6). Las infecciones (por ejemplo por citomeganovirus) inactivan a la proteína p53 y de esta manera están involucrados en la patogenia de la aterosclerosis y restenosis (Lusis, 2000). La figura 6, representa esta etapa.

Nota: la inhibición de p53 interviene en la proliferación de CMLV y acelera la aterosclerosis (2000).

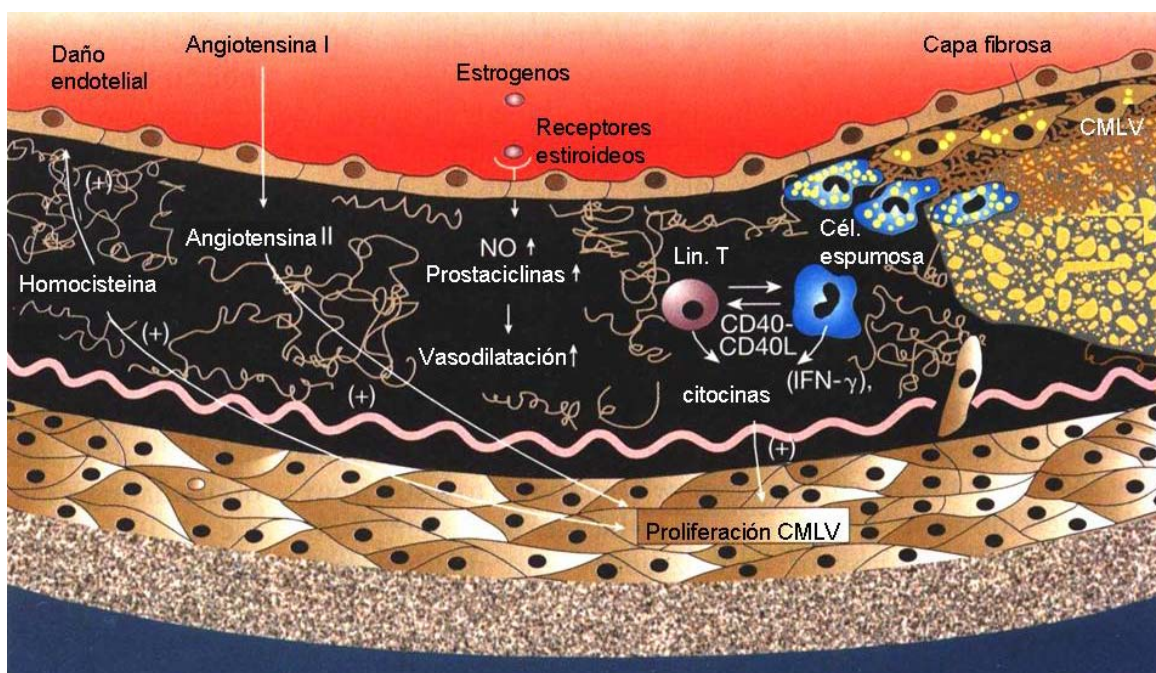


Figura 6: Representación de la capa fibrosa. En este esquema se puede observar el centro necrótico, cubierto por la capa fibrosa y CMLV conteniendo LDLox. Se pueden apreciar diferentes vías por las cuales las CMLV son estimuladas para proliferar y migrar hacia la túnica interna. Tomada de Lusis (2000).

3) Formación de la placa inestable

Conforme avanza la lesión, la placa puede hacerse más vulnerable ya que la capa fibrosa es más delgada y se incrementa el número de células inflamatorias (Lusis, 2000). Esta disminución de la capa fibrosa se debe al balance entre la producción y la digestión excesiva

de ME influenciada por los productos inflamatorios (en este caso, la digestión es mayor). Por ejemplo, aunque las CMLV expresen proteínas de ME como respuesta a la estimulación de citocinas, la presencia del IFN- γ (producido por linfocitos T), inhibe la producción de ME. Además, las colagenasas, gelatinasas (matriz metaloproteínas; MMP's) y estromolinas producidas por los macrófagos, degradan la ME (Lusis, 2000; Libby, 2002; Geisler y Bhatt, 2004).

La estabilidad de la placa está determinada por las células espumosas, ya que al morir (por necrosis o apoptosis) forman el centro necrótico. Si la muerte es por apoptosis, hay liberación de factores que incrementan la formación de trombo mediante la activación de plaquetas, lo cual se asocia con el sitio de ruptura de la placa aterosclerótica (Libby, 2002; Winther y cols., 2005).

La placa inestable puede estabilizarse si la capa fibrosa logra engrosarse antes de romperse (por ejemplo, si el balance entre producción y degradación de matriz extracelular es el adecuado).

4) Ruptura y formación de trombo

Se ha determinado que el 80% de las zonas de ruptura de la placa, ocurren en regiones con alto shear stress y donde hay poco colágeno (y por consiguiente, adelgazamiento). La destrucción de ME ocurre a pH neutro y es causada por la actividad de MMP's (Newby, 2005).

La ruptura de la placa ocurre conforme envejece la lesión y adquiere muchas más células espumosas. Se ha considerado que la calcificación y la neovascularización de la arteria también intervienen en la ruptura de la lesión. La neovascularización en la placa aterosclerótica, sirve como un sitio de hemorragia y trombosis, además de nutrir a la arteria, promueve el crecimiento de la placa (Lusis, 2000; Libby, 2002).

La capa fibrosa sirve para secuestrar o mantener el centro trombótico rico en lípidos. Si ocurre una ruptura de la capa fibrosa entran en contacto el factor tisular (principal estímulo pro-trombótico, expresado por las células endoteliales) con los factores de coagulación derivados de plaquetas y otras células inflamatorias, lo que desencadena el proceso trombótico (Libby, 2002).

El trombo conduce a la formación de trombina la cual además de degradar la fibrina, activa las MMP's de modo que junto con la disminución de la matriz extracelular en la túnica interna, potencian la migración y proliferación de CMLV. La trombina también estimula la liberación de PDGF por las plaquetas que a su vez, estimulan a las CMLV. Al mismo tiempo, la activación de las plaquetas estimula la expresión del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) que estimula la producción de colágeno intersticial por las CMLV haciendo que la placa crezca (Libby, 2002).

Se ha visto que existen zonas de descamación de células endoteliales que permiten la acumulación de plaquetas que forman trombos, en donde la activación de plaquetas es mediada por el factor Von Willebrand expresado por las células endoteliales. La descamación de células endoteliales es influenciada por la muerte celular que es el resultado de la inflamación y erosión de la túnica interna (Libby, 2002). En la figura 7 se representan parte de las moléculas y células implicadas en la ruptura de la placa, así como los cambios que ocurren en la túnica interna.

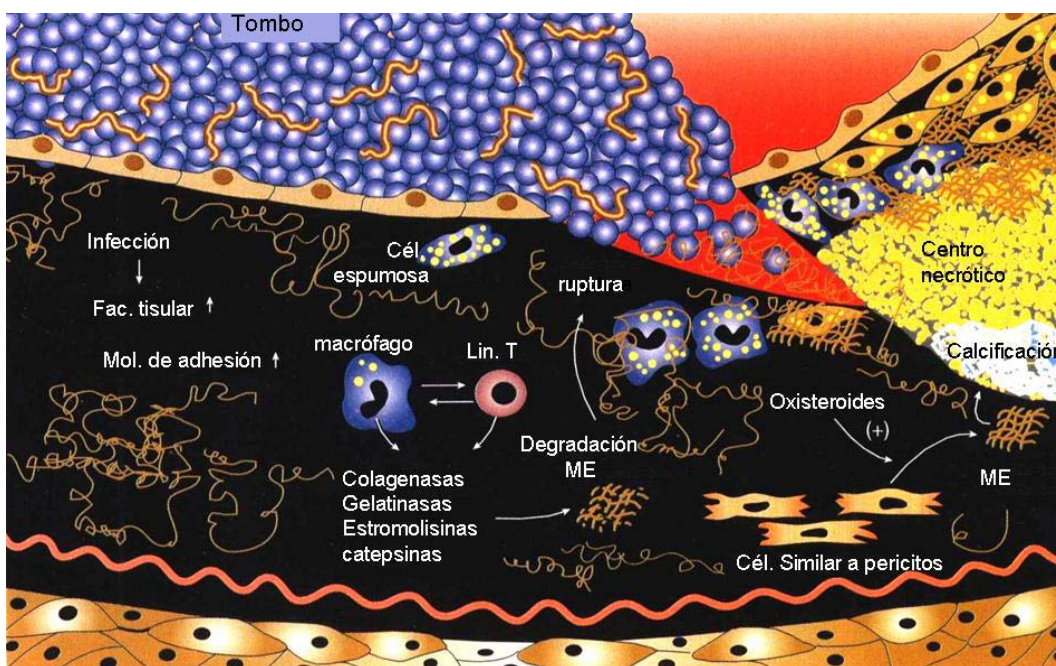


Figura 7: Representación esquemática de la ruptura de la placa aterosclerótica y formación del trombo. En este esquema se pueden apreciar las moléculas implicadas en el desarrollo del trombo y ruptura de la placa. Se ve como la infección puede incrementar el factor tisular que a su vez, estimula la expresión de moléculas de adhesión. Y cómo es que las MMP's degradan las fibras. También se pueden apreciar las zonas de calcificación, el centro necrótico y el trombo. Tomada de Lusis (2000).

En términos generales, se puede decir que los eventos ateroscleróticos después del daño endotelial, ocurren principalmente en la túnica interna, en la cual los cambios que ocurren en la ME son muy importantes, por lo que una forma de estudiar estos procesos, es mediante el conocimiento de los cambios moleculares que ocurren en la ME, lo cual se describe a continuación.

MATRIZ EXTRACELULAR

La matriz extracelular es una red compleja de polisacáridos y proteínas. Los principales componentes de la ME, son los glucosaminoglicanos (GAGs), GAGs unidos covalentemente a proteínas para formar proteoglicanos, y proteínas fibrosas de colágeno, elastina, fibronectina y laminina, las cuales tienen tanto funciones estructurales como adhesivas. Los componentes de la ME son producidos principalmente de forma local por las células presentes en ella. En muchos tejidos conectivos estos componentes son secretados por los fibroblastos. La ME es degradada en forma controlada al igual que ocurre en el recambio celular en los diferentes tejidos; también es degradada como un mecanismo propio en procesos de reparación tisular o cuando las células del sistema inmunológico tienen que atravesar la lámina basal (LB) de un vaso sanguíneo hacia el tejido como respuesta a una infección (Alberts y cols., 2002).

La elastina es la proteína de la ME predominante en las arterias, representa el 50% de la materia seca. Una deficiencia de esta proteína en ratón o humano causa un estrechamiento de las arterias y una proliferación excesiva de las CMLV (Alberts y cols., 2002).

La túnica interna de las arterias está compuesta de ME rica en el GAG hialuronano con escasas CMLV. Contiene colágeno tipo IV, laminina y heparán sulfatos como el perlacano y el sindecano. Posterior a la túnica interna, se encuentra la túnica media, la cual contiene CMLV rodeadas de membrana basal, pocos macrófagos y posiblemente fibroblastos. La ME en la túnica media contiene colágeno tipo I y III, glucoproteínas como la fibronectina, la vitronectina, la tenascina C y trombospondina, condroitin/dermatán sulfato como el versicano. La túnica adventicia o externa, contiene fibroblastos, pequeños vasos sanguíneos y grasa (Newby, 2005).

En condiciones normales, la ME continuamente es modificada por las células residentes y se adapta a cambios del medio ambiente. A diferencia de esto, en enfermedades como osteoartritis y aterosclerosis, el balance entre la síntesis y degradación de la ME no es el adecuado. La comprensión de la base molecular de las interacciones que controlan el ensamblaje de la ME, particularmente a nivel estructural, son importantes para el entendimiento del retorno a la homeostasis de la ME, tanto en condiciones normales como patológicas (Lundell y cols., 2004).

Dentro de los mecanismos de remodelación de la ME, se encuentra la degradación de la elastina, y la re-expresión de moléculas de la ME, por ejemplo la tenascina C (TNC). En diferentes padecimientos ateroscleróticos, además, se ha visto que ocurre una calcificación de la ME, la cual está asociada a la re-expresión de tenascina C y MMP's. Los estudios realizados por Bailey y colaboradores en el 2004, mostraron que en ratas juveniles la inducción de calcificación de la elastina está asociada con una regulación a la alta del mRNA de las MMP's, específicamente las gelatinasas (MMP-9 y 2). En ese estudio utilizaron zimografía (ensayo de actividad enzimática) de gelatina para demostrar que la actividad enzimática de MMP-9 y MMP-2 se incrementa en los estados tempranos de calcificación de la elastina y que muestra un patrón dependiente del tiempo de expresión de TNC y fosfatasa alcalina (Bailey y cols., 2004).

Además, se ha visto que el incremento en TGF- β 1 (el cual activa la expresión de TNC) induce apoptosis (parte del proceso de regeneración) en la placa aterosclerótica y disfunción coronaria, lo que contribuye al desarrollo de infarto agudo al miocardio. Esto se comprobó con estudios realizados en 1998 por Fukumoto y colaboradores en pacientes con infarto agudo al miocardio (IMA) y diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI), en el cual mostraron que la aterosclerosis coronaria en los pacientes diabéticos se acompaña de cambios asociados con un incremento de las tenascinas (TNs; familia de la TNC). Además de que en pacientes con ambos padecimientos IMA y DMNDI, el incremento del TGF- β 1 (implicado en la formación de la placa aterosclerótica) induce apoptosis en el ateroma y la disfunción coronaria, lo que contribuye al desarrollo de IMA.

Como se mencionó anteriormente, los mecanismos de remodelación de la ME involucran la actividad de MMP's y el incremento en la expresión de TNC, está relacionado con procesos de pérdida de elasticidad de las arterias (degradación y calcificación de la

elastina) y pueden desencadenar el proceso aterosclerótico (IMA y aterosclerosis en pacientes con DMNDI). Para comprender mejor el papel de la TNC y su implicación en el desarrollo de la aterosclerosis, es importante conocer su estructura, así como sus características funcionales y su regulación.

TENASCINA C

La TNC ha recibido diferentes nombres, como son: Tenascina-citotactina, proteína de la ME glial/mesenquimal (GMEM), antígeno miotendinoso, hexabraquión, citotactina, J1_{220/200}, tenascina C y neuronectina (Imai y cols., 1994; Jones y Jones, 2000). Se ha visto implicada en diferentes aspectos celulares: en el desarrollo y la biología de tumores, así como en la adhesión y repulsión celular, guía la ruta de migración celular, el redondeo de las células epiteliales, marca los límites de los tejidos y estimula el crecimiento celular (Imai y cols., 1994). La TNC, juega un papel morforregulador durante el desarrollo embrionario (neurogénesis, vasculogénesis y esqueletogénesis), en la remodelación de tejidos y en las enfermedades por regulación de la adhesión celular y propiedades de señalización de las células neurales y no neurales (Jones y cols., 1989; Joester y Faissner, 1999; Jones y Jones, 2000).

Jones y Jones (2000), mencionan que Ericsson e Iglesias en 1984, describieron a la TNC como un oligómero unido con enlaces disulfuro de subunidades de 190-300 KDa (la cual es visible en imágenes de microscopia electrónica usando sombreado rotatorio), con una estructura altamente simétrica llamada hexabraquión. La proteína tiene 6 ramas que se desprenden de una proteína central, la porción proximal de las ramas es delgada y rígida, la porción distal es gruesa y flexible y al final de la rama tiene una partícula globular gruesa (ver figura 8) (Jones y cols., 1989; Jones y Jones, 2000). En la TNC, las 6 cadenas polipeptídicas están unidas a su amino terminal vía un dominio que ensambla la tenascina llamado dominio TA. Esta porción de la rama, está compuesta de un arreglo lineal de repeticiones que se asemejan al factor de crecimiento epidermal (EGFL), la porción gruesa está formada por una serie de dominios de fibronectina tipo III (FN-III) y el brazo terminal está compuesto de un

dominio globular que se parece a la porción c-terminal de las cadenas β y γ del fibrinógeno (FG) (Jones y Jones, 2000).

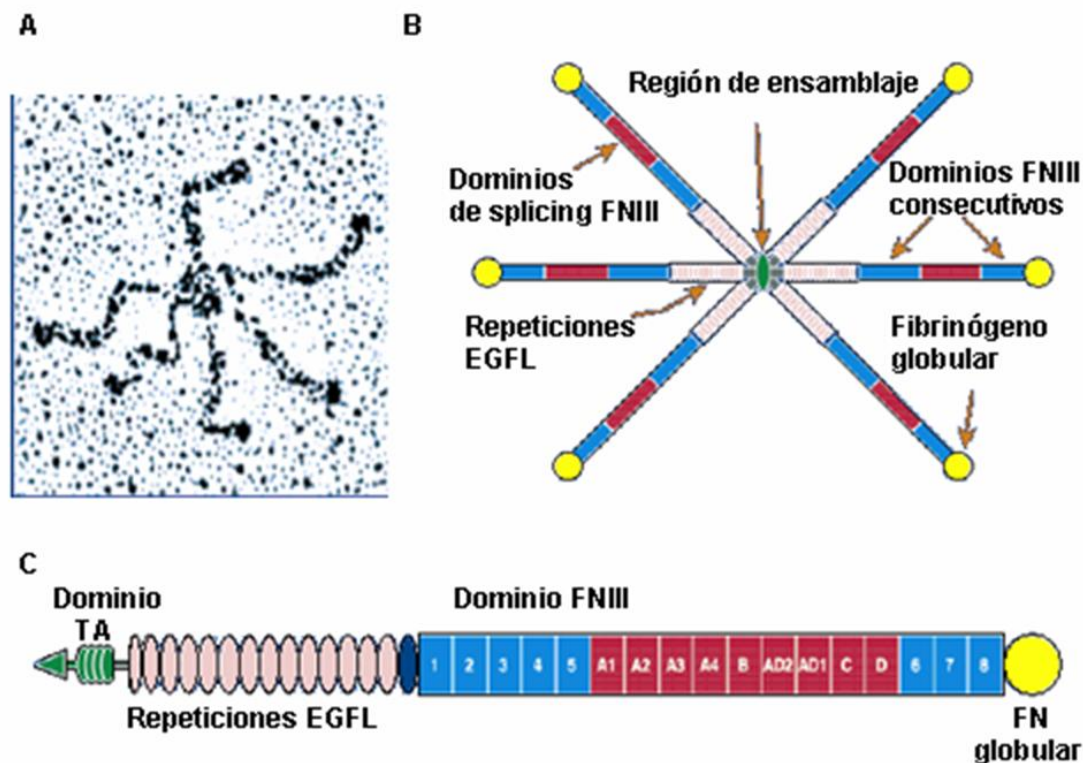


Figura 8: Estructura de la TNC. **A** Imagen de microscopía electrónica usando sombreado rotatorio, muestra una molécula de TNC de ratón, en donde se pueden apreciar los 6 brazos de la molécula. **B** Modelo de la TNC. Mostrando el dominio de unión TN de la TNC con sus 6 cadenas. **C** Representación esquemática de los dominios de la proteína de TNC. Mostrando la secuencia de cada uno de los dominios de la proteína incluyendo la región de splicing del dominio FN-III. Modificada de Jones y Jones (2000).

Dominio de ensamblaje de Tenascina (TA)

El dominio TA contiene residuos de cisteína y entre 3 y 4 repeticiones de α -hélice que hace que los dominios amino terminal de los péptidos de TN puedan ser unidos a una estructura oligomérica. El ensamblaje de TNC se lleva a cabo en 2 pasos, que involucran la formación de trímeros y cada uno de estos se unen a otro trímero para formar un hexámero (ver figura 8B y 8C) (Jones y Jones, 2000).

Conjunto de repeticiones que se asemejan al factor de crecimiento epidermal (EGFL)

Las 14.5 repeticiones de EGFL son de 31 aminoácidos (aa) de longitud y contienen 6 residuos de cisteína que participan en enlaces disulfuro entre las cadenas (Pearson y cols., 1988; Siri y cols. 1995; Jones y Jones, 2000).

El conjunto de EGFL es codificado por un solo exón (Jones y Jones, 2000). La TNC tiene una secuencia consecutiva de EGFL, FN-III y el dominio FG que está presente en vertebrados y no en invertebrados (Jones y Jones, 2000). Sin embargo, se han encontrado dominios parecidos al dominio EGFL en proteínas extracelulares y receptores transmembrana que están implicados en el desarrollo de los hemisferios del cerebro y cerebro-medio; lo que indica que los dominios de EGFL juegan un papel en la migración neuronal y formación de vías axonales durante el desarrollo (Ver figura 8B y 8C) (Jones y cols. 1988; Jones y Jones, 2000).

Dominios de fibronectina tipo III (FN-III)

Los 17 dominios de la FN-III tienen aproximadamente 90 aa, que se extienden en estructuras globulares compuestas de 7 hebras organizadas en 2 hojas β (ver figura 8B y 8C) (Pearson y cols., 1988; Jones y Jones, 2000). Los dominios FN-III son altamente elásticos, y susceptibles a degradación proteolítica en la remodelación de la ME. Dependiendo de la isoforma de la TNC, los dominios FN-III son degradados por MMP's (MMP1, 3 y 7) y proteasas séricas (catepsin G y leucocito elastasa). Estos dominios no son degradados por MMP 2, 9 y trombina (Imai y cols., 1994; Siri y cols., 1995; Jones y Jones, 2000).

La TNC tiene al menos 9 dominios diferentes de FN-III que son diferencialmente excluidos o incluidos por *splicing* alternativo del ácido ribonucleico (RNA), lo cual origina una amplia gama de isoformas (Siri y cols., 1995; Jones y cols., 1989; Jones y Jones, 2000). Algunas variantes de la TNC se presentan a distintas frecuencias durante el desarrollo del sistema nervioso, en músculo liso, riñón y córnea (Jones y Jones, 2000). Usando reversotranscripción y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) se identificaron 27 diferentes isoformas de TNC durante el desarrollo del cerebro de ratón (Joester y Faissner, 1999). La selección de variantes de *splicing* alternativo particulares de TNC es modulada por el estado proliferativo de la célula, el pH extracelular y factores de crecimiento polipeptídicos como TGF- β 1 (Zhao y Young, 1995; Jones y Jones, 2000).

EXPRESIÓN DE LA TNC Y SU IMPORTANCIA EN PROCESOS ATEROSCLERÓTICOS

La TNC es una glicoproteína multifuncional implicada en la proliferación celular, en la migración, en la diferenciación y en la apoptosis (Jones y Rabinovitch, 1996; Kajiwara y cols., 2004).

Durante el desarrollo del pulmón, se localiza en la interfase epitelio-mesenquimal (Imai y cols., 1994). Después del nacimiento, la expresión de esta proteína desaparece casi por completo, se mantiene presente (con muy baja expresión), en tendones y uniones miotendinosas en el pericondrio y periostio, así como en el músculo liso (Pearson y cols., 1988). En la piel, la expresión de TNC es inducida debajo de las uniones dermal-epidermal durante la migración y proliferación de la epidermis, en los sitios de neovascularización y durante la cicatrización de heridas (Ekblom y cols., 1993; Mackie y cols., 1988; Jones y Jones, 2000). La TNC es también sobre-regulada durante condiciones patológicas incluyendo hipertensión vascular (por estrés mecánico, explorado en cultivo y en vivo) y alrededor del estroma de tumor, durante su formación y metástasis (Mackie y cols., 1988; Imai y cols., 1994; Jones y cols., 1997; Jones y Jones, 2000).

La TNC es co-expresada con otros miembros de la familia de las TNs en diferentes tejidos, incrementando la posibilidad de tener combinaciones de TNs con diferentes efectos biológicos (migración celular, inhibición de la migración, activación de la proliferación celular, etc). Por ejemplo, la TNC y la TNX son co-expresados en tejido conectivo, tendones, dermis, corazón, riñón y músculo liso vascular en condiciones normales; en el desarrollo embrionario de la piel y del tracto digestivo y por astrocitos y células de Schwann durante el desarrollo neural (Matsumoto y cols., 1994; Geffrotin y cols., 1995; Jones y Jones, 2000).

La expresión de TNC es regulada por diferentes factores, dentro de los cuales están, los factores de crecimiento, factores de transcripción, regulación por componentes de ME y regulación biomecánica (Jones y Jones, 2000).

Control de la expresión de tenascinas por factores de crecimiento

La expresión de tenascinas en el desarrollo y en la enfermedad es inducida por una variedad de factores de crecimiento. Los primeros estudios mostraron que la síntesis de TNC

por fibroblastos de embrión puede ser sobre-regulada por suero fetal bovino y TGF β -1 (Jones y Jones, 2000). Otro factor de crecimiento involucrado en la activación de la expresión de TNC durante el desarrollo del sistema nervioso es el factor de crecimiento básico de fibroblastos (BFGF) (Joester y Faissner, 2001). Estudios más recientes, realizados por Jinnin y cols., (2004), mostraron que la respuesta al TGF- β involucra la interacción de TGF- β con un complejo transcripcional que activa al promotor de la TNC el cual contiene los factores de transcripción reguladores, Smad3/4, Sp 1, Ets 1 y CBP/p 300.

Factores de transcripción que controlan la expresión del gen de la TNC

Se cree que el elemento respuesta TRE/AP-1 y las proteínas Fos/Jun (Sp 1) juegan un papel importante en la activación de la TNC por factores de crecimiento. Jones y Jones, (2000), mencionan que los estudios realizados por Angel y cols. (1987) y Curran y Franza (1988), demostraron que en presencia de factores de crecimiento, el promotor de la TNC es activado por Evx-1 (producto de un gen homeótico de ratón) y por Fos/Jun. Demostrando que dichos factores interaccionan con el elemento TRE/AP-1 del promotor del gen.

También, se han encontrado otros elementos reguladores dentro del promotor de TNC, incluyendo los sitios de unión para proteínas POU-homeodominios, para factor nuclear 1, NF- κ B, para AP-1, que ya se mencionó, para proteínas Krox/EGR-1, y un motif ATTA, inmediatamente corriente arriba de la caja TATA que se une a Antennapedia (morfogén) y una proteína homeodominio (de la familia “paired-related”) (Jones y Jones, 2000).

Los glucocorticoides regulan de forma negativa la expresión de la TNC, mediante un sitio de unión de los receptores de glucocorticoides en la secuencia -985 bp del promotor de TNC de pollo (Ekblom y cols., 1993; Jones y Jones, 2000).

Además se cree que los promotores de la TNC pueden ser especie-específicos, ya que se han encontrado sitios de unión a 2 proteínas homeodominio de la clase bicoide, Otx1 y Otx2, presentes sólo en la región proximal del promotor de TNC humano (Gherzi y cols., 1997; Jones y Jones, 2000).

Los sitios de unión a proteínas homeodominio en el promotor de TNC juegan un papel vital en la inducción de la expresión de TNC durante la remodelación vascular pulmonar y otras enfermedades. Además de ser importantes en la agregación endotelial, desarrollo y diferenciación de tejidos y vasculogénesis. Estudios realizados por Dettman y Steinhorn en el

2004, mostraron que Prx1 (gen homeótico pair-related), interviene en la vasculogénesis en el mesodermo distal del pulmón. También la actividad de Prx1 incrementa la expresión de proteínas endoteliales específicas (molécula de adhesión plaqueta endotelial 1; PECAM-1, factor Von Willebrand y VE-caderinas) importantes en la agregación endotelial.

Nota: se ha visto que Prx1 y Prx2 se expresan en el endocardio y en el epicardio durante el desarrollo del corazón, así como en las grandes arterias y venas durante la vasculogénesis, donde actúan como promotores de la diferenciación celular. A pesar de esto, se sabe que muchos tipos celulares expresan Prx1 durante el desarrollo embrionario, pero no se diferencian a vasos sanguíneos, lo que sugiere que el embrión requiere además, de otras moléculas para inducir la vasculogénesis (Jones y Jones, 2000).

Regulación recíproca de MMPs y TNC

En el desarrollo y remodelación de los tejidos en el adulto (incluidas las válvulas cardíacas, las arterias elásticas y la angiogénesis de los vasos sanguíneos), la presencia de la TNC coincide con la expresión y actividad de MMP's, lo que sugiere que tanto la TNC como las MMP's pueden tener una función de apoyo entre sí, por ejemplo que la actividad de las MMP's contribuya a la motilidad, crecimiento, sobrevivencia, diferenciación, adhesión y vías de señalización celulares, reguladas por la TNC y viceversa (Tremble y cols., 1994; Jones y Jones, 2000). En apoyo a esto, se ha encontrado que en células redondas con citoesqueleto de actina intacto, la TNC en estado sólido (mediante la interacción de la séptima u octava repetición de FN-III), junto con fibronectina, sobre-regulan la expresión de colagenasas, estromelisina, MMP-9, y c-fos y de manera similar, la expresión del mRNA de MMP-2 es inducida en sustratos de colágeno tipo I y TNC mezclados, pero no con colágeno, lo que significa que la inducción de la expresión de MMP-2 depende de la presencia de la TNC (Tremble y cols. 1994; Jones y Jones 2000).

Además de la función de apoyo entre las MMP's y la TNC, la TNC puede tener una función en la modificación de los filamentos de actina del citoesqueleto. La acción de la TNC sobre la actina, origina la modificación de las adhesiones focales y estructuras asociadas que incluyen receptores a factores de crecimiento e integrinas (todos estos, elementos involucrados en la proliferación y migración celular). Jones y Jones (2000), mencionan que los estudios llevados a cabo por Li y cols. (1999), demostraron el incremento de la expresión de MMP-2 (vía la acción de la TNC), en células intersticiales de la válvula cardíaca; dicho incremento fue acompañado de un incremento en la propagación celular (eventos que incluyen la acción de

MMP's para degradar ME y polimerización de los filamentos de actina). La proliferación celular fue reducida por la timosina $\beta 4$, que es una proteína que impide la polimerización de los monómeros de actina y se sabe que es un elemento relevante en los procesos de angiogénesis y cicatrización de heridas epidermales. El estudio de la acción de la TNC en estos procesos, podrían ser muy importante en la regulación de la proliferación.

La TNC no sólo induce la expresión de MMP's, sino también hay una retroalimentación ya que se ha visto que las MMP's regulan al promotor de la TNC mediante un ligando de integrina $\beta 1$. Esto es demostrado cuando se suprime o induce la expresión de TNC en sustratos de colágeno, nativo o desnaturalizado, lo cual mimetiza el colágeno degradado o no por MMP's (Jones y Jones, 2000).

La forma en la que las MMP's regulan la expresión de la TNC en el colágeno desnaturalizado, es mediante la fosforilación de receptores tirosino cinasas que activan señales intracelulares de proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK) 1 y 2 (ERK1 y ERK2) que a su vez activan elementos respuesta a 122 pares de bases (pb) del promotor de TNC (Jones y Jones, 2000). Además, se ha visto que el colágeno desnaturalizada induce la expresión de Prx1 y Prx2 que se une al motif ATTA, mencionado con anterioridad y localizado en la posición - 57 pb del promotor de TNC (ver figura 10) (Jones y Rabinovitch, 1996; Lu y cols., 1999; Jones y Jones, 2000).

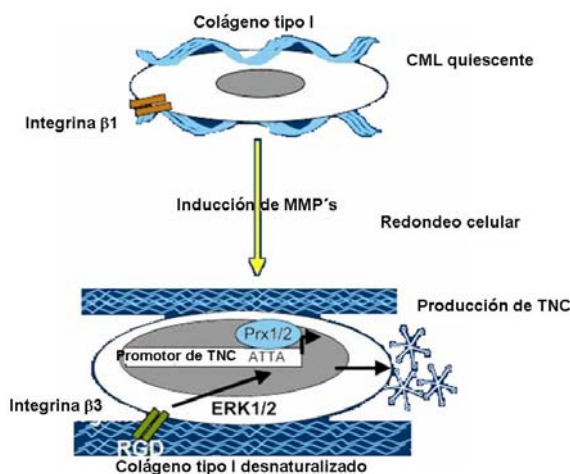


Figura 10: Representación de la activación del promotor de TNC por efecto de las MMP's. El colágeno nativo interactúa con la integrina $\beta 1$ de la célula de músculo liso, mientras que la actividad de MMP's, originan colágeno tipo I desnaturalizado, el cual se une a la célula mediante la integrina $\beta 3$ que manda la señal al núcleo a través de ERK1/2, para activar la expresión de Prx1/2 que se une al motif ATTA en el promotor de la TNC, lo que activa su expresión. Modificada de Jones y Jones (2000).

Las proteínas homeodominio “paired-related” que normalmente se usan en el contexto de programación genética durante el desarrollo embrionario, también, responden a cambios mediados por MMP’s en la ME vascular de adultos y de esta forma incrementa la producción de TNC (Jones y Jones, 2000).

Regulación biomecánica de la TNC

El estrés hemodinámico por incremento en la presión arterial induce la expresión de TNC (Wallner y cols., 1999; Jones y Jones, 2000). Las evidencias que demuestran que la expresión del gen de TNC es mecanosensitivo son los estudios realizados en fibroblastos de embrión de pollo, donde las CMLV y el conjunto de arterias pulmonares cultivadas en colágeno tipo I, donde se ha demostrado que producen niveles más altos de TNC que aquellos tejidos cultivados en geles de colágeno mecánicamente relajados (Chiquet-Ehrismann y cols., 1994; Jones y cols., 1997; Cowan y cols., 1999; Jones y Jones, 2000). Además se ha visto que la eliminación de estrés mecánico en uniones osteotendinosas, suprime la expresión de TNC por los fibroblastos y condrocitos (Jrvinen y cols., 1999; Jones y Jones, 2000).

Diversos estudios muestran que el control de la expresión de TNC por factores mecánicos ocurre a nivel del promotor del gen y que pueden ser usados diferentes motifs del promotor y factores de transcripción, dependiendo del tipo celular y las condiciones de cultivo usadas (Jones y Jones, 2000). Por ejemplo, se ha mostrado la sobre-regulación de TNC en fibroblastos de embrión cultivado en geles de colágeno estresado, en el cual se presenta un nuevo y conservado elemento respuesta al estrés (GAGACC) (Chiquet y cols., 1996; Chiquet, 1999; Jones y Jones, 2000).

La inducción biomecánica de la TNC puede ocurrir vía los factores de transcripción Krox-24/Egr-1, como un evento posterior (downstream) de la acción de las MMP’s y de los productos de estrés celular. Esto se puede comprobar en cardiomiocitos y fibroblastos, donde la inducción de TNC por tensión mecánica y la producción de MMP’s dependen del factor nuclear kB (NF-kB) y especies reactivas de oxígeno (Yamamoto y cols., 1999; Jones y Jones, 2000). Además, se ha visto que el promotor de la TNC contiene un sitio de unión para los Krox-24/Egr-1 y otros factores de transcripción con dominios de dedos de zinc, los cuales son inducidos por factores mecánicos como el estrés de tensión y tensión cíclica (Khachigian y

cols., 1997; Jones y Jones, 2000). También, se ha encontrado que el incremento del flujo sanguíneo pulmonar en cerdos recién nacidos y en cultivos de células de músculo liso (CML), cultivadas en colágeno tipo I desnaturalizado, aumenta la expresión de MMP-2 y 9 e incrementa la cantidad del mRNA y de la proteína TNC mediante la actividad de Krox-24/Egr-1 (Jones y cols., 1999; Jones y Jones, 2000).

Así mismo, se ha demostrado en fibroblastos de embrión en cultivo con membranas de silicona, que la regulación de la TNC por el estrés cíclico ocurre independientemente de los mediadores solubles y vía MAPK; además requiere de la señalización de GTPasas celulares como Rho/ROCK que controlan el ensamblaje y desensamblaje de los filamentos de actina (Chiquet y cols., 2004). Además, los niveles de expresión de TNC están directamente correlacionados con el estrés aplicado de manera externa y de la tensión del citoesqueleto mediada por cinasas dependientes de RhoA/RhoA (Sarasa-Renedo y Chiquet, 2005).

Función de la TNC: interacción de dominios con ligandos y efectos en las células

La TNC tiene actividades adhesivas y contra-adhesivas que coexisten en las moléculas nativas, uniéndose con gran afinidad a proteínas y carbohidratos. Los receptores de superficie celular a la TNC, incluyen miembros de integrinas ($\alpha 9\beta 1$), moléculas de adhesión celular (CAMs), un receptor transmembrana, una proteína tirosina fosfatasa llamada fosfacan/RPTP ζ/β y anexina II. La TNC y la tenascina R (TNR) también interactúan con otras proteínas extracelulares, incluyendo fibronectina y lecticanos (agregano, versicano, brevicano y neurocano). Además de ser digeridas por MMP's y proteínas séricas, también interactúan con ellas (Jones y Jones, 2000).

Jones y Jones (2000), mencionan que la actividad funcional de la TNC puede ocurrir a través de interacciones directas con receptores de superficie celular o indirectamente a través de la modulación de otras proteínas de ME y CAMs. Por otro lado, la expresión diferencial de uno o más *splicing* alternativos puede determinar la vía de interacción con otras moléculas. Como ejemplo, se menciona que la región A-D (ver figura 8, modelo de la TNC) se une a anexina II (Chung y Ericsson, 1994; Jones y Jones, 2000). La forma de la TNC con 190KDa en la cual se elimina la región AD del dominio de FN-III durante el *splicing*, se une a una molécula de adhesión (F11/contactina) vía el segmento ininterrumpido de los dominios 5 y 6 de FN III, además de que, la forma de 190KDa, también se une a fibronectina con alta afinidad

en tejidos ricos en ME (Chiquet-Ehrismann y cols., 1991; Jones y Jones, 2000). Las variantes largas de la TNC están correlacionadas con la migración celular y el desarrollo de carcinomas invasivos, lo cual habla de la gama de interacciones de la TNC con elementos de la superficie celular y de ME (Jones y Jones, 2000).

Regeneración de tejidos y mecanismos de control del crecimiento y migración celular por TNC

En la regeneración de tejidos, como es el caso de la involución de las glándulas mamarias después del embarazo y lactancia, se ha observado una sobre-expresión de la TNC junto con una expresión positiva y negativa de reguladores del ciclo celular (AP-1, c-myc, p53, y TGF- β) (Jones y cols., 1995; Strange y cols., 1992; Marti y cols., 1994 y 1999; Jones y Jones, 2000).

En la remodelación del tejido vascular adulto, la TNC puede actuar como, **factor de crecimiento y factor de sobrevivencia** ya que estudios con knockout de TNC mediante moléculas antisentido, han mostrado la supresión del crecimiento e inducción de apoptosis celular tanto en arterias pulmonares hipertrofiadas como en cultivo de CMLV (Cowan y cols., 2000; Cleek y cols., 1997; Jones y Jones, 2000). Estas funciones de la TNC pueden llevarse a cabo mediante la activación del promotor de TNC. Dicha activación es mediada por la interacción de TNC con integrinas $\alpha v \beta 3$ y de las integrinas con actina fibrilar (F-actina), y por otro lado, por la interacción de receptores al factor de crecimiento epidermal (EGF) y la consecuente fosforilación de la tirosina cinasa de adhesión focal (FAK) (Jones y cols., 1997; Jones y Jones, 2000).

En estudios realizados por McKean y cols. (2003), mostraron que la TNC puede promover la **migración** de fibroblastos, dicha migración depende de que la TNC interaccione con la FAK, al mismo tiempo la FAK induce la expresión de Prx 1 (proteína de unión al promotor de la TNC, previamente mencionada), de modo que se lleva a cabo un mecanismo de retroalimentación positiva de la expresión de TNC además de la inducción de migración celular.

Se cree que la TNC puede actuar para **inhibir la proliferación** de las células libres en tejidos con remodelación activa, y por consiguiente le permite a los tejidos restablecer la homeostasis después de una fase de crecimiento. Se ha visto que la TNC rompe la adhesión focal

y el citoesqueleto de actina, induciendo a las células a tomar su forma redondeada, por lo que puede ser **considerada contra-adhesiva** (Chung y cols., 1996; Fischer y cols., 1997; Murphy-Ullrich y cols., 1991; Prieto y cols., 1992; Jones y Jones, 2000). La TNC es capaz de inhibir la proliferación celular, vía efectos en el pH intracelular y redondeo celular (Krushel y col., 1994; Crossin, 1991; Jones y Jones, 2000).

Estudios más recientes, realizados por Orend y cols. (2003), mostraron que la TNC **bloquea la progresión del ciclo celular** de fibroblastos dependientes de anclaje en la fibronectina e inactiva la cinasa dependiente de ciclina 2 (cdk2; implicada en el control del ciclo celular eucariótico) tal efecto se lleva a cabo porque interfiere con las interacciones entre la fibronectina y el sindecán-4 (un proteoglicano transmembranal).

Se ha visto que las diferentes isoformas de la TNC aparecen en diferentes estados del desarrollo embrionario y en diferentes fases del ciclo celular. Entonces, las diferentes isoformas junto con los diferentes receptores para la TNC, le permiten a la TNC tener diferentes efectos en la morfología y crecimiento celular, de tal modo que la TNC interviene en el crecimiento celular tejido-dependiente y tiene efectos diferentes en las distintas fases del ciclo celular gracias a dicha variabilidad de expresión. (Meiners y Geller, 1997; Yokosaki y cols., 1996; Jones y Jones, 2000).

Reparación de tejido

La TNC promueve el reclutamiento de miofibroblastos en los estados tempranos de reparación miocárdica por estimulación de la migración y la diferenciación celular. Esto con base a estudios realizados por Tamaoki, y cols. (2005). Con un modelo en ratas, demostraron que la TNC se expresa durante el estado agudo después de un infarto al miocardio, y origina la diferenciación de células de músculo liso (α actina positivas; α -CML) y miofibroblastos. Además de que en cultivo de fibroblastos cardiacos, la TNC acelera la migración celular, la diferenciación de α -CML y la contracción en geles de colágeno, pero no la proliferación. También demostraron que los dominios FN-III y el dominio de fibrinógeno globular, son los responsables de la diferenciación de α -CML.

Degradación y calcificación de elastina

Se ha visto que la degradación y calcificación de la elastina ocurre en muchos padecimientos cardiovasculares, en los cuales se incluye elastocalcinosis arterial medial, aterosclerosis, y mineralización bioprostética de la válvula cardiaca (Vyavahare y cols., 2000; Bailey y cols., 2004). Se cree que la TNC está involucrada en estos procesos ya que se ha observado que en estados tempranos de la calcificación de la elastina, se incrementa la actividad de MMP's (como se describió con anterioridad, la presencia de la TNC, aumenta la expresión de MMP's) (Bailey y col., 2004). Además, en estudios llevados a cabo en el proceso de calcificación en re-estenosis aórtica se observó que la TNC puede ser inducida por citocinas tales como IL-2 y TNF α y por colágeno desnaturalizado. Se observó que esta inducción es célula y tejido específico y que la TNC sobre-regula MMP-2 alrededor de las regiones calcificadas (Jian y cols., 2001). Vyavahare y cols. (2000), encontraron también que tanto la TNC como la MMP-2 y la fosfatasa alcalina están asociados al proceso inicial de calcificación, ya que al implantar fibras de elastina de manera subdermal en ratas (para promover su calcificación), encontraron niveles muy altos de TNC y MMP-2 a los 7 días post-implantación; más aún. Ellos inhibieron la expresión de MMP-2 y encontraron que la TNC también deja de expresarse.

Formación de la placa

La TNC puede tener funciones específicas en la formación de la placa coronaria y puede estar involucrada en su patogénesis. Estudios realizados por Kajiwara y cols. En el 2004, mostraron que la expresión de la TNC se incrementa en el sitio de la placa coronaria en especímenes de aterectomía de individuos con síndrome coronario agudo (ACS). Además, se vio mayor cantidad de TNC, en sitios de la placa con mayor acumulación de macrófagos y linfocitos.

Desarrollo de la aterosclerosis

Fukumoto y cols. (1998), en un estudio de individuos con infarto agudo al miocardio y con diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI) encontraron lesiones ateroscleróticas con baja cantidad de CMLV, gran cantidad de macrófagos y gran cantidad de células TUNEL-positivas (células muertas por apoptosis); todo esto asociado con una gran

cantidad de TNC y TGF β 1, comparado con individuos control. Sugirieron que en estos pacientes, puede haber cambios ateroscleróticos extensivos asociados con incremento de tenascina y que el incremento de TGF- β 1 puede inducir apoptosis en el ateroma y disfunción coronaria, contribuyendo al desarrollo de infarto agudo al miocardio.

Según Kijiwara y cols. (2004), se ha visto que la TNC incrementa su expresión en la placa aterosclerótica coronaria humana, en la arteria pulmonar con hipertensión pulmonar, en aneurismas aórticos abdominales y en infarto al miocardio. Además, previamente Wallner y cols. (1999) demostraron que la expresión de TNC incrementa cuando se incrementa la inestabilidad de la placa, o cuando hay ruptura de la placa, todo esto en arterias coronarias humanas obtenidas de pacientes sometidos a trasplante cardíaco. Con esto demostraron que la inducción de la TNC está asociada con la acumulación progresiva de macrófagos en la placa coronaria.

DISCUSIÓN

Diferentes autores concuerdan con el hecho de que la TNC es una proteína multifuncional, implicada en el desarrollo embrionario como morforregulador (neurogénesis, vasculogénesis y esqueletogénesis), en la remodelación de tejidos (neovascularización y cicatrización de heridas) y que está implicada en la proliferación, migración, diferenciación y apoptosis celular (Dettman y Steinhorn, 2004; Kajiwara y cols., 2004; Mackie y cols., 1988; Jones y Jones, 2000). La TNC también se considera como una molécula con propiedades adhesivas y contra-adhesivas. Se conocen algunas de las moléculas con las cuales interactúa (fibronectina, integrina $\alpha9\beta1$, MMP's) (Jones y Jones, 2000). Se sabe también que puede expresarse en gran cantidad de isoformas, además se ha visto que la TNC es coexpresada junto con otros miembros de la familia de las TNs en diferentes tejidos, incrementando la posibilidad de tener muchas combinaciones con diferentes efectos biológicos cada una (Matsumoto y cols., 1994; Geffrotin y cols., 1995; Jones y Jones, 2000). También se sabe que se expresa en respuesta a diferentes factores como son: el estado proliferativo de la célula, el pH extracelular, el estrés mecánico y por factores de crecimiento (Chiquet-Ehrismann y cols., 1994; Zhao y Young, 1995; Jones y cols., 1997; Wallner y cols., 1999; Cowan y cols., 1999; Jones y Jones, 2000; Jinnin y cols., 2004). Se sabe que en el adulto se expresa en condiciones normales en tendones e uniones miotendinosas en el pericondrio y periostio, así como en músculo liso, CMLV, tejido conectivo, dermis, corazón, riñón (Pearson, 1988; Matsumoto y cols., 1994; Geffrotin y cols., 1995; Jones y Jones, 2000). Por lo que no se puede decir que, la TNC tenga una función en particular, sino que su función depende del tejido donde se encuentre, los estímulos recibidos para su expresión, la vía usada para activar al promotor, las moléculas que interactúan con ella y la isoforma, entre otros.

La regulación de la TNC, como ya se mencionó anteriormente, responde a diferentes factores, entre ellos: factores de crecimiento, glucocorticoides, MMP's, estrés, y por activación de promotor mediante proteínas homeodominio y factores de transcripción tempranos. A la TNC se le han atribuido diferentes funciones, como son: la remodelación vascular pulmonar, otras enfermedades vasculares, angiogénesis, migración de fibroblastos, cicatrización de heridas epidermales y agregación endotelial (Jones y Jones, 2000; Jinnin y

cols. 2004; Dettman y Steinhorn, 2004). Sin embargo, sólo en algunas se conoce la vía exacta desde el estímulo hasta la activación del promotor y los efectores.

La TNC se ha visto implicada en numerosos padecimientos relacionados con la aterosclerosis; en vivo se ha demostrado que es parte de la placa aterosclerótica (Fukumoto, 1998; Wallner y cols., 1999; Vyavahare y cols., 2000; Kajiwara y cols., 2004), sin embargo actualmente aún existen diferentes dudas por resolver, una de ellas es; ¿Cuál es el tipo celular implicado en la expresión de TNC en la placa aterosclerótica?, Hasta la fecha existen estudios que demuestran la expresión de TNC por diferentes tipos celulares, *in vitro*, pero no se sabe con seguridad cual es el tipo celular que expresa a la TNC durante el proceso aterosclerótico. Wallner y cols. (1999), demostraron que los macrófagos en cultivo tienen la capacidad de expresar el gen de TNC sugiriendo que son los macrófagos los que expresan TNC en la placa aterosclerótica. Por otro lado, Zagzag y cols. (1996), sugirieron que la expresión de TNC puede estar asociada a la activación de células endoteliales, y puede ser importante en la angiogénesis. También los estudios realizados por Bailey y cols. (2004), sugieren que la expresión de TNC puede ser originada en monocitos y fibroblastos, a diferencia de lo que se tenía conocido, que las CMLV son las que expresan TNC en respuesta a la estimulación por macrófagos activados.

Otra pregunta importante es ¿Cuál es el papel particular que tiene la TNC en la placa aterosclerótica?. Se cree que su expresión es la respuesta al daño endotelial por tensión mecánica (Yamamoto, 1999); se cree también que la TNC está implicada con la vulnerabilidad y ruptura de la placa aterosclerótica en pacientes con síndrome coronario agudo (Kajiwara y cols., 2004); además se cree que puede tener un papel importante en el proceso de inflamación ya que se demostró que la TNC incrementa junto con las células inflamatorias en tejidos con reestenosis (Imanaka y cols., 2001); la TNC puede estar involucrada en la ruptura de la placa ya que se observó mayor expresión de TNC en estos eventos (Wallner y cols., 1999); también se ha observado mayor expresión de TNC en la calcificación y degradación de la elastina, así como en las paredes de los vasos sanguíneos hiperplásicos en astrocitomas humanos (Zagzag y cols., 1996). Por lo anterior, se puede decir que la TNC se ha visto involucrada al principio de la formación de la estría grasa, en el proceso inflamatorio durante la formación de la placa, en la calcificación y degradación de la elastina y en la placa inestable.

Otro punto importante al respecto, es que; se sabe que la TNC puede ser expresada en respuesta a diferentes factores y de manera diferente en cada tipo celular (Jones y Jones, 2000), por lo que podríamos encontrar la expresión de TNC en diferentes localizaciones o estados de desarrollo de la placa aterosclerótica y en forma diferente en cada padecimiento por muy similares que sean.

CONCLUSIONES

La aterosclerosis es un proceso natural que se lleva a cabo en las paredes de las arterias, el cual puede estar influenciado por diferentes factores, principalmente altas concentración de LDLs e hipertensión, entre otros.

El mecanismo involucrado en el proceso aterosclerótico, es muy complejo; sin embargo, en él, intervienen múltiples moléculas y vías de señalización; una de ellas es la modificación de la ME en la túnica interna de la arteria, la cual se ve afectada por la acumulación del centro lipídico y la red de colágena y otras moléculas de ME que se sobre-expresan como respuesta al daño endotelial. Entre las moléculas de ME, se encuentra la TNC, la cual es una molécula multifuncional altamente conservada, implicada en el desarrollo embrionario y en regeneración de tejidos, en el adulto.

La TNC, se ha visto implicada en diferentes padecimientos relacionados con aterosclerosis y se ha visto que se sobre-expresa en las placas ateroscleróticas, sin embargo aún no es clara su función, así como el tipo celular que la expresa, la isoforma que está implicada y las moléculas con las cuales interactúa para llevar a cabo su efecto.

La TNC, es una molécula compleja, en el sentido de que tiene múltiples funciones en los padecimientos ateroscleróticos, lo que la hace un blanco de estudio importante para determinar su papel en la aterosclerosis.

PERSPECTIVAS

La TNC tiene la característica de modular las interacciones de la célula con la ME, de tal manera que promueve o inhibe la motilidad al mismo tiempo que influencia otras funciones celulares. Esta proteína es muy importante durante el desarrollo embrionario, pero más en procesos patológicos, tal es el caso de la formación de tumores y daño tisular (daño endotelial en aterogénesis) donde ocurre una regeneración o modulación del tejido.

El tema que a nosotros nos interesa estudiar es el papel de la TNC en el proceso aterosclerótico, por lo que las perspectivas están enfocadas en este sentido.

Como se había discutido anteriormente, aún no se conoce el tipo celular que expresa la TNC en la placa aterosclerótica y posiblemente estén implicados varios tipos de células, por lo que un trabajo a futuro puede ser el determinar cual es el tipo celular que expresa la TNC en cada una de las etapas de la aterosclerosis. Las técnicas de histoquímica podrían ser de utilidad para resolver esta pregunta, ya que podemos utilizar anticuerpos específicos para la TNC y anticuerpos específicos para el tipo celular (CMLV, monocitos, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos) en una misma preparación y de esta forma, poder distinguir la presencia de la TNC con el tipo celular. Además, podemos usar la técnica de hibridación *in situ* para determinar la presencia del mRNA de la TNC directamente en la célula que lo expresa.

Otra interrogante es, ¿Cuál es el tipo de isoforma que se expresa en la placa aterosclerótica?, puede ser que en condiciones normales se exprese una isoforma y otra diferente en respuesta a una patología crónica, como la aterosclerosis, como sabemos el efecto que tendría la expresión de una isoforma diferente, es la especificidad de la señal que se envía hacia dentro de la célula. Para resolver esta pregunta se puede hacer uso de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) con *primers* específicos de intrones y con ello poder diferenciar una isoforma de otra. También pudieran conocerse las moléculas con las cuales interactúa para determinar la vía que utiliza para llevar a cabo su función.

Con el fin de conocer cuál es su función dentro de la placa; se puede inhibir la expresión de TNC y evaluar los cambios estructurales en la placa o a nivel de la expresión de genes con técnicas como el RT-PCR (reverso transcripción-PCR) tiempo real para un gen en

particular o análisis de macroarreglos con múltiples genes. Además, se pudiera adaptar otro tipo de técnicas para determinar su función con respecto a las moléculas con las cuales interactúa, tales técnicas pudieran ser: la cromatografía de afinidad e inmunoprecipitación, la utilización de proteínas de fusión, la expresión del gen en un sistema heterólogo, entre otros.

Dentro de los diferentes tratamientos que se han usado para controlar el desarrollo de la placa aterosclerótica, se encuentran diferentes moléculas o fármacos, los cuales actúan de manera específica a diferentes niveles en el desarrollo de la placa. Actualmente, la biología molecular permite el desarrollo de terapias génicas que están encaminadas a modificar no sólo la actividad de una molécula, sino vías completas en las que intervienen uno o más genes específicos.

Como ejemplos de terapias génicas, se encuentran la utilización de iRNAs, los cuales inhiben la expresión de proteínas. Estos iRNAs, pueden ser diseñados para un tipo celular específico. Usando modelos animales, se pueden determinar las ventajas que tiene un iRNA en el desarrollo de la placa aterosclerótica, y determinar su viabilidad en el empleo de humanos, para interrumpir el avance de la aterosclerosis o contrarrestar los efectos que tiene en el organismo.

La aterosclerosis puede ser atacada desde diferentes puntos en el desarrollo de la lesión, sin embargo es importante conocer los mecanismos que permiten su avance para poder diseñar fármacos o tratamientos que impidan el paso a la siguiente fase, tal es el caso del conocimiento de la actividad de la TNC en la evolución de la placa aterosclerótica.

BIBLIOGRAFIA

- Alberts B, Jonson A, Lewis J, Raff M, Roberts K y Walter P. Molecular biology of The cell. 4^a edición. 2002. Garland Science. USA.
- Bailey M, Pillarisetti S, Jones P, Xiao H, Simionescu D, y Vyavahare N. Involvement of matrix metalloproteinases and tenascin-C in elastin calcification. *Cardiovasc Pathol*. 2004; 13(3):146-155.
- Chiquet-Ehrismann R, Matsuoka Y, Hofer U, Spring J, Bernasconi C, y Chiquet M. Tenascin variants: differential binding to fibronectin and distinct distribution in cell cultures and tissues. *Cell Reg* 1991; 2:927–938.
- Chiquet-Ehrismann R, Tannheimer M, Koch M, Brunner A, Spring J, Martin D, Baumgartner S, y Chiquet M. Tenascin-C expression by fibroblasts is elevated in stressed collagen gels. *J Cell Biol* 1994; 127:2093–2101.
- Chiquet M. Regulation of extracellular matrix gene expression by mechanical stress. *Matrix Biol* 1999; 18:417– 426.
- Chiquet M, Matthisson M, Koch M, Tannheimer M, y Chiquet-Ehrismann R. Regulation of extracellular matrix synthesis by mechanical stress. *Biochem Cell Biol* 1996; 74:737–744.
- Chiquet M, Sarasa-Renedo A, y Tunc-Civelek V. Induction of tenascin-C by cyclic tensile strain versus growth factors: distinct contributions by Rho/ROCK and MAPK signaling pathways. *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1693(3):193-204.
- Chung CY, y Erickson HP. Cell surface annexin II is a high affinity receptor for the alternatively spliced segment of tenascin-C. *J Cell Biol* 1994; 126:539 –548.
- Chung CY, Murphy-Ullrich JE, y Erickson HP. Mitogenesis, cell migration, and loss of focal adhesions induced by tenascin-C interacting with its cell surface receptor, annexin II. *Mol Biol Cell* 1996; 7:883– 892.
- Cleek RL, Rege AA, Denner LA, Eskin SG, y Mikos AG. Inhibition of smooth muscle cell growth in vitro by an antisense oligodeoxynucleotide released from poly(DL-lactic-co-glycolic acid) micro-particles. *J Biomed Mater Res* 1997; 35:525–530.
- Cowan KN, Jones PL, y Rabinovitch M. Regression of hypertrophied rat pulmonary arteries in

- organ culture is associated with suppression of proteolytic activity, inhibition of tenascin-C, and smooth muscle cell apoptosis. *Circ Res* 1999; 84:1223–1233.
- Cowan KN, Jones PL, y Rabinovitch M. Elastase and matrix metalloproteinase inhibitors induce regression, and tenascin-C antisense prevents progression of vascular disease. *J Clin Invest* 2000; 105: 21–34.
- Crossin KL. Cytotactin binding: inhibition of stimulated proliferation and intracellular alkalinization in fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88:11403–11407.
- Cunningham KS, y Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Laboratory Investigation*. 2005; 85: 9–23.
- Dettman RW, y Steinhorn RH. Connecting the Cells. Vascular Differentiation via Homeobox Genes and Extracellular Matrix in the Distal Lung. *Circ Res*. 2004; 94:1406-1407.
- de Winther MPJ, Kanters E, Kraal G, y Hofker MH. Nuclear factor- κ B signaling in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25:904-914.
- Eklom M, Faessler R, Tomasini-Johansson B, Nilsson K, y Eklom P. Downregulation of tenascin expression by glucocorticoids in bone marrow stromal cells and in fibroblasts. *J Cell Biol* 1993; 123:1037– 1045.
- Fischer D, Brown-Ludi M, Schulthess T, y Chiquet-Ehrismann R. Concerted action of tenascin-C domains in cell adhesion, anti-adhesion and promotion of neurite outgrowth. *J Cell Sci* 1997; 110:1513–1522.
- Fukumoto H, Naito Z, Asano G, y Aramaki T. Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 1998; 5(1):29-35.
- Geisler T, y Bhatt DL. The role of inflammation in atherothrombosis: current and future strategies of medical treatment. *Med Sci Monit*. 2004; 10(12): RA308-316.
- Geffrotin C, Garrido JJ, Tremet L, y Vaiman M. Distinct tissue distribution in pigs of tenascin-X and tenascin-C transcripts. *Eur J Biochem* 1995; 231:83–92.
- Gherzi R, Briata P, Boncinelli E, Ponassi M, Querze G, Viti F, Corte G, y Zardi L. The human homeodomain protein OTX2 binds to the human tenascin-C promoter and trans-represses its activity in transfected cells. *DNA Cell Biol* 1997; 16:559 –567.

- Imai K, Kasakabe M, Sakakura T, Nakanishi I, y Okada Y. (1994). Susceptibility of tenascin to degradation by matrix metalloproteinases and serine proteinases. *FEBS letters*. 1994; 351: 216-218.
- Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Nishikawa T, Ishiyama S, Shimojo T, y Ohta Y. Tenascin-C modulates adhesion of cardiomyocytes to extracellular matrix during tissue remodeling after myocardial infarction. *Lab Invest*. 2001; 81: 1015– 1024.
- Jian B, Jones PL, Li Q, Mohler III ER, Schoen FJ, y Levy RJ. (2001). Matrix Metalloproteinase-2 Is Associated with Tenascin-C in Calcific Aortic Stenosis. *Am J Pathol*. 2001; 159:321–327.
- Jinnin M, Ihn H, Asano Y, Yamane K, Trojanowska M, y Tamaki K. Tenascin-C upregulation by transforming growth factor-beta in human dermal fibroblasts involves Smad3, Sp1, and Ets1. *Oncogene*. 2004; 23(9):1656-1667.
- Joester A, y Faissner A. Evidence for Combinatorial Variability of Tenascin-C Isoforms and Developmental Regulation in the Mouse Central Nervous System. *The Journal of Biological Chemistry* 1999; 274(24):17144–17151.
- Jones FS, Burgoon MP, Hoffman S, Crossin KL, Cunningham BA, y Edelman GM. A cDNA clone for cytotactin contains sequences similar to epidermal growth factor-like repeats and segments of fibronectin and fibrinogen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:2186 –2190.
- Jones FS, Hoffman S, Cunningham BA, y Edelman GM. A detailed structural model of cytotactin: Protein homologies, alternative RNA splicing, and binding regions. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1989; 86:1905-1909.
- Jones PL, Boudreau N, Myers CA, Erickson HP, y Bissell MJ. Tenascin-C inhibits extracellular matrix-dependent gene expression in mammary epithelial cells: localization of active regions using recombinant tenascin fragments. *J Cell Sci* 1995; 108:519 –527.
- Jones PL, Cowan KN, y Rabinovitch M. Tenascin-C, proliferation and subendothelial fibronectin in progressive pulmonary vascular disease. *Am J Pathol* 1997; 150:1349 –1360.
- Jones, FS, y Jones PL. The tenascin family of ECM glycoproteins: structure, function, and regulation during embryonic development and tissue remodeling. *Dev. Dyn*. 2000; 218: 235– 259.
- Jones PL, Morabito L, Baldwin HS, Raff G, Vitvitsky E, Spray TL, y Gaynor JW. Extracellular matrix remodeling with increased pulmonary blood flow: a potential role for

- Egr-1 in the transcriptional control of tenascin-C. *Circulation* 1999; 100:3970–3971.
- Jones PL, y Rabinovitch M. Tenascin-C is induced with progressive pulmonary vascular disease in rats and is functionally related to increased smooth muscle cell proliferation. *Circ Res* 1996; 79:1131–1142.
- Jrvinen TA, Jozsa L, Kannus P, Jrvinen TL, Kvist M, Hurme T, Isola J, Kalimo H, y Jrvinen M. Mechanical loading regulates tenascin-C expression in the osteotendinous junction. *J Cell Sci* 1999; 112: 3157–3166.
- Kajiwara K, Hironori U, Hideya Y, Michinori I, Yasuhiko H, y Nobuoki K.. (2004). Tenascin-C is Associated With Coronary Plaque Instability in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circ J*. 2004; 68: 198–203.
- Khachigian LM, Anderson KR, Halnon NJ, Gimbrone MA Jr, Resnick N, y Collins T. Egr-1 is activated in endothelial cells exposed to fluid shear stress and interacts with a novel shear-stress-response element in the PDGF A-chain promoter. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:2280–2286.
- Krushel LA, Prieto AL, Edelman GM, y Crossin KL. Differential effects of cytotactin/tenascin fusion proteins on intracellular pH and cell morphology. *J Cell Physiol* 1994; 161:508–518.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420:868-874.
- Lu MF, Cheng HT, Kern MJ, Potter SS, Tran B, Diekwisch TG, y Martin JF. prx-1 functions cooperatively with another paired-related homeobox gene, prx-2, to maintain cell fates within the craniofacial mesenchyme. *Development* 1999; 126:495–504.
- Lundell A, Olin AI, Mörgelin M, al-Karadaghi S, Aspberg A, y Logan DT. Structural basis for interactions between tenascins and lectican C-type lectin domains: evidence for a crosslinking role for tenascins. *Structure*. 2004; 12: 1495-1506.
- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000; 407:233-241.
- Mackie EJ, Halfter W, y Liverani D. Induction of Tenascin in Healing Wounds. *The Journal of Cell Biology*. 1988; 107(6):2757-2767.
- Marti A, Jehn B, Costello E, Keon N, Ke G, Martin F, y Jaggi R. Protein kinase A and AP-1 (c-Fos/JunD) are induced during apo-ptosis of mouse mammary epithelial cells: *Oncogene* 1994; 9:1213–1223.
- Marti A, Lazar H, Ritter P. y Jaggi R. Transcription factor activities and gene expression during mouse mammary gland involution. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1999; 4:145–

152.

Matsumoto K, Saga Y, Ikemura T, Sakakura T, y Chiquet-Ehrismann R. The distribution of tenascin-X is distinct and often reciprocal to that of tenascin-C. *J Cell Biol* 1994; 125:483–493.

Mazzag BM, Tamaresis JS, y Barakat AI. A model for Shear Stress sensing and transmission in vascular endothelial cells. *Biophysical Journal*. 2003; 84:4087–4101.

McKean DM, Sisbarro L, Ilic D, Kaplan-Albuquerque N, Nemenoff R, Weiser-Evans M, Kern MJ, y Jones PL. FAK induces expression of Prx1 to promote tenascin-C-dependent fibroblast migration. *J Cell Biol*. 2003; 161(2):393-402.

Meiners S. y Geller HM. Long and short splice variants of human tenascin differentially regulate neurite outgrowth. *Mol Cell Neurosci* 1997; 10:100 –116.

Murphy-Ullrich JE, Lightner VA, Aukhil I, Yan YZ, y Erickson HP. Focal adhesion integrity is downregulated by the alternatively spliced domain of human tenascin. *J Cell Biol* 1991; 115:1127–1136.

Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (Matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol Rew* 2005; 85:1-31.

Orend G, Huang W, Olayioye MA, Hynes NE, y Chiquet-Ehrismann R. Tenascin-C blocks cell-cycle progression of anchorage-dependent fibroblasts on fibronectin through inhibition of syndecan-4. *Oncogene*. 2003; 22(25):3917-26.

Pearson CA, Pearson D, Shibahara S, Hofsteenge J, y Chiquet-Ehrismann R. Tenascin: cDNA cloning and induction by TGF-beta. *EMBO J*. 1988; 7: 2977-2981.

Prieto AL, Andersson-Fisone C, y Crossin KL. Characterization of multiple adhesive and counteradhesive domains in the extracellular matrix protein cytotactin. *J Cell Biol* 1992; 119:663– 678.

Saini HK, Xu Y-J, Arneja AS, Tappia PS, y Dhalla N. S. Pharmacological basis of different targets for the treatment of atherosclerosis. *J. Cell. Mol. Med*. 2005; 9(4):818-839.

Sarasa-Renedo A, y Chiquet M. Mechanical signals regulating extracellular matrix gene expression in fibroblasts. *Scand J Med Sci Sports*. 2005; 15(4):223-30

Siri A, Knauper V, Veirana N, Caocci F, Murphy G, y Zardi L. Different susceptibility of small and large human tenascin-C isoforms to degradation by matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1995; 270:8650–8654.

- Strange R, Li F, Saurer S, Burkhardt A, y Friis RR. Apoptotic cell death and tissue remodelling during mouse mammary gland involution. *Development* 1992; 115:49–58.
- Tamaoki M, Imanaka-Yoshida K, Yokoyama K, Nishioka T, Inada H, Hiroe M, Sakakura T, y Yoshida T. Tenascin-C Regulates Recruitment of Myofibroblasts during Tissue Repair after Myocardial Injury. *Am J Pathol.* 2005; 167(1):71-80.
- Tremble P, Chiquet-Ehrismann R, y Werb Z. The extracellular matrix ligands fibronectin and tenascin collaborate in regulating collagenase gene expression in fibroblasts. *Mol Biol Cell.* 1994; 5:439–453.
- Vyavahare N, Jones PL, Tallapragada S, y Levy RJ. Inhibition of Matrix Metalloproteinase Activity Attenuates Tenascin-C Production and Calcification of Implanted Purified Elastin in Rats. *Am J Pathol.* 2000; 157:885–893.
- Wallner K, Li C, Shah PK, Fishbein MC, Forrester JS, y Kaul S. Tenascin-C is expressed in macrophage-rich human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation.* 1999; 99:1284–1289.
- White D M, Mikol DD, Espinosa R, Weimer B, Le Beau MM, y Stefansson K. Structure and chromosomal localization of the human gene for a brain form of prostaglandin D-2 synthase. *J. Biol. Chem.* 1992; 267: 23202-23208.
- Xu X, y Doolittle RF. Presence of a vertebrate fibrinogen-like sequence in an echinoderm. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1990; 87:2097-2101.
- Yamamoto K, Dang QN, Kennedy SP, Osathanondh R, Kelly RA, y Lee RT. Induction of tenascin-C in cardiac myocytes by mechanical deformation. *J Biol Chem* 1999; 274:21840 – 21846.
- Yokosaki Y, Monis H, Chen J, y Sheppard D. Differential effects of the integrins alpha9beta1, alphavbeta3, and alphavbeta6 on cell proliferative responses to tenascin: roles of the beta subunit extracellular and cytoplasmic domains. *J Biol Chem* 1996; 271:24144– 24150.
- Zagzag D, Friedlander DR, Dosik J, Chikramane S, Chan W, y Greco MA. Tenascin-C expression by angiogenic vessels in human astrocytomas and by human brain endothelial cells in vitro. *Cancer Res* 1996; 56: 182 – 189.
- Zhao Y, y Young SL. TGF-beta regulates expression of tenascin alternative-splicing isoforms in fetal rat lung. *Am J Physiol.* 1995; 268(2):173-80.

GLOSARIO

Anexina II: Anexina II es un producto de un oncogén y la proteína tirosina cinasa asociada a un factor de crecimiento. Anexina II, incrementa su expresión en diferentes tipos de cáncer, recientemente se ha visto implicada en síntesis de DNA y proliferación celular.

Angiotensina II (Ang II): Octapéptido circulante en la sangre con efecto vasoconstrictor, tiene diferentes funciones, entre ellas, regula la presión arterial.

Antioxidantes: son un conjunto heterogéneo de sustancias formado por vitaminas, minerales, pigmentos naturales y otros compuestos vegetales y enzimas, que bloquean el efecto dañino de los radicales libres.

AP-1: Es un factor de transcripción, es un factor nuclear requerido para mediar la transcripción inducida por los promotores de tumores de ester de forbol. Es un factor canónico que consiste en un dímero de dos subunidades, codificado por los genes *c-jun* y *c-fos*, que activa a los genes cuyos promotores o potenciadores presentan un sitio de unión a AP-1.

Aterectomía: La aterectomía coronaria direccional (ACD) es una técnica en la que un catéter con una pequeña cuchilla mecánica recorta la placa aterosclerótica de las arterias y la acumula en una cámara recolectora. La placa se extrae de la arteria al retirar el dispositivo.

c-fos: proto-oncogen que codifica proteínas que en ocasiones se asocian a AP-1 para unirse a un promotor y regular la expresión de genes.

c-myc: Oncogén que cooperan en la transformación celular y están frecuentemente alterados en cáncer, La expresión del gen c-myc depende de factores de crecimiento y se incrementa con la entrada de las células al ciclo celular. Las alteraciones del gen c-myc se correlacionan frecuentemente con sobre-expresión de la proteína c-Myc.

CBP/p 300: Complejo coactivador que regula la actividad transcripcional de factores de transcripción. CBP y p300 tienen actividad enzimática de acetil transferasa de histonas y pueden relacionarse en forma estable o transitoria con un gran número de factores transcripcionales, incluyendo el receptor esteroideo. Además, el CBP forma un complejo estable con la RNA polimerasa II.

Cinasas de adhesión focal (FAK): Tirosino cinasa citoplásmica presente en las uniones matriz-célula (adhesión focal) en asociación con las colas citoplásmicas de integrinas.

Cinasa dependiente de ciclina (cdk2): Es un miembro de las cinasas dependientes de ciclinas implicadas en el control del ciclo celular eucariótico. Cada fase del ciclo es caracterizada por la expresión de diferentes complejos CDK-ciclina que fosforilan y regulan los sustratos corriente arriba. Para tener actividad, CDK2 requiere de la asociación con una ciclina y la fosforilación por una cinasa activadora de CDK (CAK) en una treonina conservada (T160).

Citocinas: Proteína sintetizada por las células moduladoras de la inflamación (linfocitos, monocitos, macrófagos, neutrófilos) que regula y en general aumenta la respuesta inflamatoria. El factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-1 (IL-1) son dos de las más importantes.

Colagenasas: Las colagenasas son enzimas que degradan colágeno. En el caso del colágeno tipo I, II y III, son degradados por una familia de colagenasa, mientras los tipos III y IV son degradados por otra familia de colagenasas. Las colagenasas presentes en vertebrados contienen zinc y requieren iones de calcio para su actividad. Los fibroblastos son la fuente principal de colagenasas aunque otras células, entre ellas los macrófagos, las células epiteliales y las células del endotelio vascular las producen.

Colágeno: Proteína fibrosa rica en glicina y prolina, es el mayor componente de la matriz extracelular y tejidos conectivos. Existe en muchas formas: Tipo I, es el más común presente en piel, tendones y hueso; tipo II presente en cartílago; tipo IV presente en la lámina basal.

Elastocalcinosis: Es un término que se emplea para la pérdida de elasticidad y calcificación de las arterias.

Elastina: Proteína hidrofóbica que forma fibras extensivas extracelulares (fibras elásticas) que le hacen al tejido estrecho y resistente.

Especies reactivas de oxígeno: Son compuestos químicos que contienen oxígeno altamente reactivo; algunas de las especies más importantes son los radicales libres capaces de existir independientemente con uno o más electrones no apareados en su último orbital, los cuales, reaccionan con otras moléculas y captan sus electrones, modificándolas.

Estroma: Es la armazón o trama de un tejido, que sirve para sostener entre sus mallas los elementos celulares. Del griego *stor-/ster* [(extenderse (strôma tapiz) (sternón esternón)] + *ma* (gr.).

Estromelisinina: Es una metaloproteasa secretada por macrófagos, que degrada matriz extracelular.

Ets 1: Ets-1 es un factor de transcripción implicado en muchos procesos fundamentales del desarrollo y la diferenciación celular.

F11/contactina: Contactina/F11 (presente en pollo) es una molécula de adhesión celular neuronal de la superfamilia de inmunoglobulina, compuesta de 6 dominios de Ig C2 y 4 repeticiones de fibronectina tipo III (FN-III). Es muy importante en la formación de vías axonales en el desarrollo del embrión.

Factor de crecimiento: Molécula señal polipeptídica extracelular que puede estimular una célula para crecer o proliferar. Por ejemplo, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epidermal (EGF), Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1).

Factor de crecimiento transformante β (TGF- β): Es un péptido multifuncional que controla la proliferación, diferenciación, y otras funciones en muchos tipos celulares. TGF- β actúa sinérgicamente con el TGF α para inducir la transformación. Éste también actúa como un factor de crecimiento autocrino negativo. La desregulación de la activación y señalización de TGF- β puede resultar en apoptosis. Muchas células sintetizan TGF- β y todas tienen receptores específicos para este péptido. TGF β 1, TGF β 2, y TGF β 3 funcionan a través del mismo receptor en el sistema de señalización.

Factor de necrosis tumoral α (TNF α): Es una citocina, se expresa en macrófagos y monocitos, y modula la expresión génica de varios factores crecimiento y citocinas; en linfocitos T y B, modula factores de transcripción, receptores de superficie celular; en Neutrófilos, modula las defensas del huésped; en Células endoteliales, modula el crecimiento tumoral, estimula la producción hepática de proteínas de fase aguda y pirógeno endógeno.

Factor de transcripción de respuesta temprana al crecimiento (Krox-24/EGR-1): EGR1 es un gen de respuesta al crecimiento temprano que proyecta una inducción cinética en fibroblastos, células epiteliales y linfocitos similar a FOS, seguida de una estimulación mitogénica.

Factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF): Los factores estimulantes de colonias son proteínas necesarias para la sobrevivencia, proliferación, y diferenciación de

células progenitoras hematopoyéticas. Los factores estimulantes de colonias son llamados por las células a las cuales estimulan.

Factor nuclear 1: El factor nuclear I es un dímero de 47-kD de unión al DNA, reconoce la secuencia TGG(C/A)N(5)GCCAA, presente en los genomas de virus de DNA y en el genoma humano. El factor nuclear 1 estimula la iniciación de la replicación de DNA en adenovirus in vitro y es capaz de estimular la transcripción de genes en cooperación con otros factores, como el receptor de estrógeno.

Factor nuclear κ B (NF- κ B): Es un factor de transcripción, codificado por el oncogén *rel*. Es un dímero de dos subunidades, p65 y p50, anclados en el citoplasma a través de un regulador, I- κ B, el cual al fosforilarse se degrada y libera a NF- κ B, que entra en el núcleo y activa la transcripción de los genes blanco cuyo promotor o potenciadores contiene el motif κ B. NF- κ B es uno de los factores de transcripción más pleiotrópicos.

Factor tisular: El factor tisular tiene una estructura típica de receptor de membrana. Consta de 263 aminoácidos, de los cuales 219 están fuera de la célula, 23 son transmembrana y 21 de anclaje citoplásmico. El agonista de este "receptor" es el factor VII. El FT es una lipoproteína integrante de diversas membranas celulares y entre ellas, de la célula endotelial y los monocitos. En situación basal es poca la proporción de FT expuesto a la circulación, pero por la acción de pequeños estímulos físicos o químicos (citocinas, inmunocomplejos, endotoxinas, interleucina-1, etc.) favorece su expresión lo que sugiere su participación en los procesos inflamatorios y trombogénicos.

Factor Von Willebrand (FVW): es una proteína sintetizada y liberada por la célula endotelial y los megacariocitos. Su función consiste en formar puentes de unión entre el colágeno o moléculas del subendotelio con los receptores de membrana plaquetaria (glicoproteínas). El FVW promueve el fenómeno de adhesión plaquetaria al fomentar la unión de proteínas adhesivas a la glicoproteína Ib -el primer receptor de membrana descrito en las plaquetas y también propicia la unión del fibrinógeno y la fibronectina a la glicoproteína IIb-III_a, receptor que promueve la agregación plaquetaria. El FVW actúa como proteína transportadora del FVIII, aparentemente favoreciendo su estabilización.

Fibras de colágeno: Estructura extracelular formada por un conjunto entre sí de subunidades de colágeno fibrilar secretado. Un constituyente abundante de matriz extracelular en muchos tejidos animales.

Fibrinógeno: El fibrinógeno es una glicoproteína plasmática sintetizada en el hígado. Está compuesta de 3 subunidades estructuralmente diferentes: alfa (FGA), beta (FGB), y gama (FGG).

Fibronectina: Proteína de matriz extracelular involucrada en la adhesión de células a la matriz y la guía de células migratorias durante la embriogénesis. Las integrinas en la superficie celular son los receptores para fibronectina.

Fos/Jun: Proto-oncogenes, involucrados en la regulación de la proliferación celular, que pueden ser convertidos en oncogenes mediante una mutación.

Fosfatasa alcalina: La fosfatasa alcalina es una enzima que se encuentra en todos los tejidos. Las mediciones de fosfatasa alcalina en suero pueden ser anómalas en muchas condiciones que incluyen la enfermedad ósea y la enfermedad hepática. También se eleva en algunas circunstancias normales (por ejemplo, durante el crecimiento normal del hueso) o como respuesta a diversas drogas.

Genes homeóticos: Genes implicados en la regulación del desarrollo del embrión. Son genes que se han definido por mutaciones, los cuales convierten una parte corporal en otra.

Genes Pair-rule: Genes de segmentación, cuya mutación causan deleciones que afectan los segmentos alternados, resultando en un embrión con la mitad de los segmentos usuales. Dentro de los genes mutados se encuentran *even-skipped*, *fushi tarazu* y *hairy*.

Glicoproteína Ib: La glicoproteína Ib es una glicoproteína de superficie de membrana de las plaquetas, que funciona como un receptor para el factor von Willebrand. La primer porción del receptor es un heterodímero compuesto de 2 cadenas polipeptídicas, una cadena alfa y una beta unidas con puentes disulfuro.

Glicosaminoglicanos: Cadena de polisacáridos presentes en la matriz extracelular. Puede estar solo o unido a otro para formar proteoglicanos.

Glucocorticoides: Hormonas corporales que son liberadas durante el ejercicio o como respuesta a señales del hígado para incrementar la producción de glucosa a partir de aminoácidos y otras moléculas pequeñas.

Hexabraquion: Gen que codifica para Tenascina C, fue localizado en el cromosoma 9 brazo q 32-34 por Gulcher y cols. (1990) y Rocchi y cols. (1991). Gulcher y cols. (1991) reportó el gen con una región codificadora de 80 KD con 27 exones separados por 26 intrones. Nies y cols. (1991) la expresan como una proteína de 2, 203 amino ácidos y como un arreglo lineal

de dominios reafirmados discretos. Un dominio con 210 amino ácidos con el extremo carboxi-terminal similar al de fibrinógeno.

Homeodominios (proteínas homeóticas): Es una secuencia presente en el DNA que codifica un dominio de 60 aa presente en las proteínas de muchos o casi todos los eucariotas, puede estar combinada con otras secuencias motif del DNA. Por ejemplo POU, situado corriente arriba del motif de homeodominio. Las proteínas homeóticas se caracterizan por tener un dominio conservado de helice-vuelta-helice.

Homocisteinemia: Incremento en la homocisteína (aminoácido), por arriba de 15 $\mu\text{mol/l}$. La homocisteína es un factor de daño vascular, ya que es auto-oxidable.

Inmunoglobulinas (Ig): Molécula de anticuerpo. Principalmente de vertebrados, son 5 clases, IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, cada una con una función diferente en la respuesta inmune.

Interferón gama (IFN- γ): citocina secretada por ciertos tipos de células T después de la activación, las cuales incrementan la respuesta anti-viral y la activación de macrófagos.

Interleucina 1 (IL-1): Se expresa en monocitos y macrófagos, estimula la proliferación de linfocitos T y B; en neutrófilos, aumenta la expresión del receptor IL-2; en Linfocitos T y B, activa células NK; en fibroblastos, activa células endoteliales; en células musculares lisas, induce respuestas de fase aguda; en Células endoteliales, actúa como pirógeno endógeno, tiene una gran variedad de efectos sobre el sistema nervioso, central y el sistema endocrino.

Interleucina 4 (IL-4): La expresión en Linfocitos T (Th2), modula las funciones de los macrófagos; en eosinófilos, interviene en la diferenciación de las células T; en basófilos, induce la producción de IgE, regula la adhesión endotelial, e inhibe la producción de TFN- γ , IL-1 β , IL-6, ICAM-1 y NO.

Interleucina 6 (IL-6): En monocitos, induce el ciclo de células progenitoras primitivas hematopoyéticas; en neutrófilos, estimula la maduración de megacariocitos y la producción de plaquetas; en eosinófilos, estimula el crecimiento y maduración de linfocitos; en linfocitos T y B, estimula la producción hepática de proteínas de fase aguda; en fibroblastos, actúa como pirógeno endógeno; en hepatocitos y células endoteliales, no se conoce su función.

Interleucina 10 (IL-10): Se expresa en macrófagos, suprime la actividad funcional de los macrófagos; en linfocitos T y B, inhibe la producción de citocinas proinflamatorias por parte

de monocitos y macrófagos, aumenta la proliferación de linfocitos B y la secreción de inmunoglobulinas.

Quimocinas (MCP-1; Proteína 1 quimiattractante de monocitos, MCSF): Son atrayentes quimiotácticos presentes en la superficie endotelial de la superficie vascular en el sitio de inflamación. Estimulan los glóbulos blancos para migrar dentro del tejido dañado.

Laminina: Proteína de matriz extracelular localizada en la lamina basal, donde forma una red en forma de lámina.

Lipoproteína a (LP [a]): Es la principal lipoproteína de las HDL y es relativamente abundante en plasma con una concentración de 1.0-1.5 mg/ml. Es una sola cadena polipeptídica. La LP [a] promueve el eflujo de colesterol de las células.

Metástasis: Propagación de células cancerígenas de su sitio de origen a otro sitio del cuerpo.

Molécula de adhesión intercelular 1(ICAM1): Es un ligando para los antígenos asociados a la función linfocítica.

Morfogén: Molécula señal que puede imponer un patrón en un campo de células haciendo que las células adopten diferentes fases en diferentes lugares.

NO (Óxido nítrico): También denominado monóxido de nitrógeno. Desde los trabajos de Moncada se le ha podido identificar por factor relajante derivado del endotelio, un radical libre muy activo que actúa como neurotransmisor, vasodilatador antiagregante plaquetario, miocardiodepresor, neurotóxico e infinidad de acciones fisiológicas y patológicas en el organismo. Se sintetiza a partir del L-arginina a través de la NOS, que convierte L-arginina y oxígeno en NO y L-citrulina. En el sistema vascular, actúa como inhibidor de crecimiento y migración celular, expresión de moléculas proinflamatorias y adhesión.

NOS: Óxido nítrico sintasa I. Convierte L-arginina y oxígeno en NO y L-citrulina. NOS se expresa en macrófago y células inflamatorias y puede ser inducida por IL1, IL6, TNF y factores de crecimiento.

NOS_e (Óxido nítrico sintasa III): constitutiva de células endoteliales, se expresa en condiciones normales.

Paraoxonasa: Esterasa acarreada en las HDLs capaz de degradar ciertos fosfolípidos oxidados biológicamente activos.

Proteína C reactiva: Reacciona con receptores de la superficie celular, facilitando la opsonización y fagocitosis. Asimismo, activa la vía clásica del complemento, se liga a

fragmentos de cromatina, inhibe el crecimiento de células tumorales y su diseminación metastásica y, finalmente, modula las funciones celulares de los polimorfonucleados.

Reestenosis: Formación de estenosis después de la eliminación de la misma.

RhoA: La familia Rho de pequeñas GTPasas (RhoA, Rac-1, y Cdc42) controlan la organización y el ensamblaje del citoesqueleto de actina y complejos de adhesión asociados. Las Rho GTPasas también regulan la transducción de cascadas de señalización que activan a diferentes factores de transcripción en forma directa. Se sabe que es estimulado por la IL-1.

Selectinas E Y P: Moléculas de adhesión leucocito endotelial 1, expresadas por células endoteliales activados por citocinas. Son responsables de la acumulación de leucocitos en el sitio de inflamación para mediar la adhesión de las células al recubrimiento celular. Estas moléculas exhiben características estructurales como la presencia de lectinas y el dominio similar al factor de crecimiento epidermal seguido de un dominio de repetición consenso corto.

Sindican: Es un proteoglicano, tiene una proteína core embebida en la membrana. El dominio extracelular tiene 3 cadenas condroitin sulfato y heparan sulfato. Se localiza en la superficie de muchos tipos celulares, sirve como receptor de proteínas de matriz extracelular.

Tirosina fosfatasa (Fosfacan/RPTP ζ/β): La fosforilación de proteínas en residuos tirosina juegan un papel en la señalización del crecimiento celular, diferenciación, y transformación. Después, la fosforilación es controlada por el balance entre la acción de las proteínas tirosinoquinas y proteínas tirosino fosfatasa presentes en la célula. La tirosina fosfatasa zeta (RPTP ζ) es una proteína transmembrana con 2 dominios citoplasmáticos de fosfo-tirosin-fosfatasa y dominios de 1,616-amino ácidos extracelulares.

VE-caderinas: Las Caderinas son proteínas adhesivas calcium-dependientes que median la interacción célula a célula. Son una familia de receptores involucrados en la organización funcional y estructural de las células en varios tejidos. Dentro de los miembros se encuentran la caderina epithelial (E-caderina), la caderina neural (N-caderin), la caderina placentar (P-caderin), la caderina muscular (M-caderin), y la caderina vascular endotelial (VE-caderin, o CDH5). Cada tipo de caderina tiene un único patrón de distribución en el tejido. La expresión no es restringida a 1 tipo celular, pueden presentarse más de 1 caderina en la superficie de una célula particular. Sin embargo solo la VE-caderina es expresada

específicamente en las células endoteliales. La VE-caderina esta asociada con uniones intercelulares, donde N-caderina permanece difundida en las membranas celulares.

Versican: Se expresa en fibroblastos, queratinocitos, células de músculo liso vascular, cerebro y células mesangiales del riñón. Contiene 12-15 cadenas de Condroitin Sulfato. El gen en humanos consiste de 15 exones. Tiene un dominio similar al EGF, lectina y a la proteína reguladora complementaria en el extremo C-terminal de la proteína central. Por la presencia de estos dominios se sugiere que participa en interacciones célula-célula y célula-matriz, pudiendo unirse a manosa, galactosa, fucosa y N-acetilglucosamina en una forma dependiente de calcio. El dominio similar al EGF se une a fibulina-1, una glicoproteína extracelular que incrementa su expresión en los tejidos cuando se expresa Versican.

Vitronectina: Es una glicoproteína cuyo peso molecular es de 78 000 daltons y posee una concentración plasmática entre 0,25 y 0,45 mg/mL. Sus principales acciones son: promover la adhesión plaquetaria y modular el sistema de complemento. La vitronectina actúa como activadora de la coagulación a través de su acción inactivadora de algunos inhibidores de enzimas de la coagulación sanguínea.