



ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR EN EL HÍGADO DE RATONES JÓVENES Y ADULTOS BAJO DISTINTAS CONDICIONES EXPERIMENTALES.



Fernández Blanco, A¹.; Andrini, L¹.; Inda, A.^{1,2} y Errecalde, A.¹

¹Cátedra de Citología, Histología y Embriología "A". Facultad de Ciencias Médicas. UNLP. ²CIC, Buenos Aires, Argentina.
E-mail: ayelenfblanco@med.unlp.edu.ar

INTRODUCCIÓN

La división celular es una propiedad fundamental de los organismos vivos y es el principal mecanismo de crecimiento de órganos y tejidos. Así mismo, la proliferación celular que lleva al crecimiento normal depende del balance entre el índice mitótico y la muerte celular programada o apoptosis. Por lo tanto, para que se produzcan procesos de proliferación celular, tanto en tejidos normales como tumorales, es necesaria la formación de vasos sanguíneos. Este complicado proceso se denomina angiogénesis y es estimulado principalmente por el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y es un requerimiento fundamental para la regeneración hepática y formación de tumores. Por otro lado, en la regeneración hepática, la formación de nuevos capilares a partir de la microvasculatura existente es un requerimiento fundamental, lo que convierte al hígado remanente a una hepatectomía parcial, en un excelente modelo experimental para estudiar algunos de los mecanismos involucrados en la cronobiología de la angiogénesis.

OBJETIVO

El presente trabajo estudia la evolución del índice de expresión del VEGF a lo largo de un período circadiano en los hepatocitos de ratones de 28 y de 90 días de edad durante la regeneración hepática, y el efecto que ejerce la portación de un hepatocarcinoma sobre dicho índice.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron ratones machos de 28 (grupo I) y 90 (grupo II) días de edad de la cepa C3HS endocriados y estandarizados para análisis de periodicidad. Los ratones de ambos grupos fueron divididos en lotes de 6 a 8 animales. A la mitad de los animales de ambos grupos (I y II) se les injertó el hepatocarcinoma ES2, estableciéndose así animales portadores y no portadores del tumor. Todos los animales fueron sometidos a una hepatectomía parcial del 70% y sacrificados desde las 12 hs y cada 4 horas hasta las 08/46 hora del día/horas poshepatectomía (HD/HPH). Muestras de hígado fueron procesadas para la técnica de inmunohistoquímica para la detección del VEGF. A partir de los registros individuales se estableció un índice de expresión del VEGF para cada animal. Se calculó la $X \pm ES$ de cada lote y grupo. Los resultados se expresaron en porcentaje de células marcadas positivamente las que se analizaron estadísticamente mediante Anova y las diferencias significativas se determinaron con el Test de Tuckey. (Figura 1).

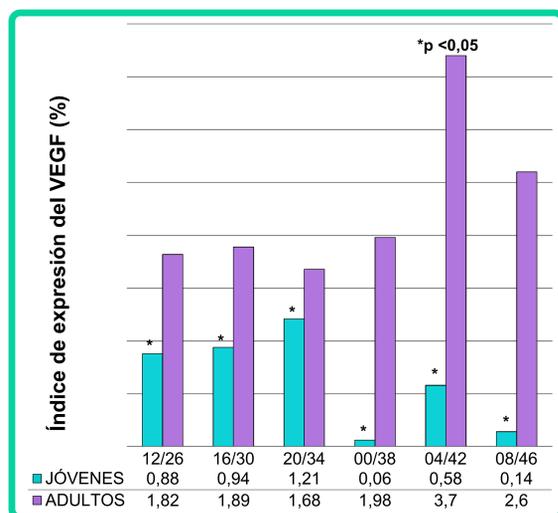


Gráfico 1. Comparación de los índices de expresión del VEGF entre los ratones hepatectomizados de 28 y 90 días.

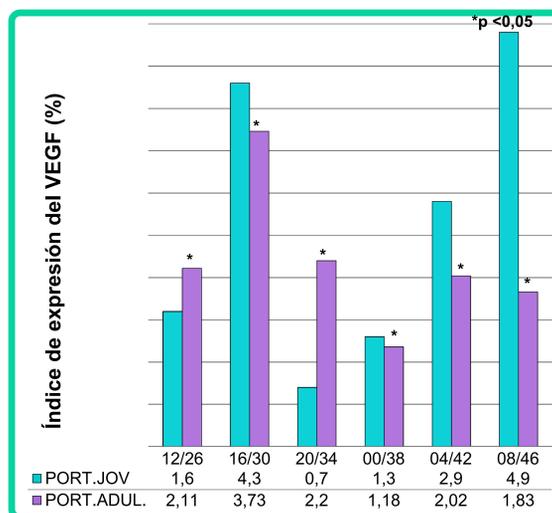


Gráfico 2. Comparación de los índices de expresión del VEGF entre los ratones portadores de 28 y 90 días.

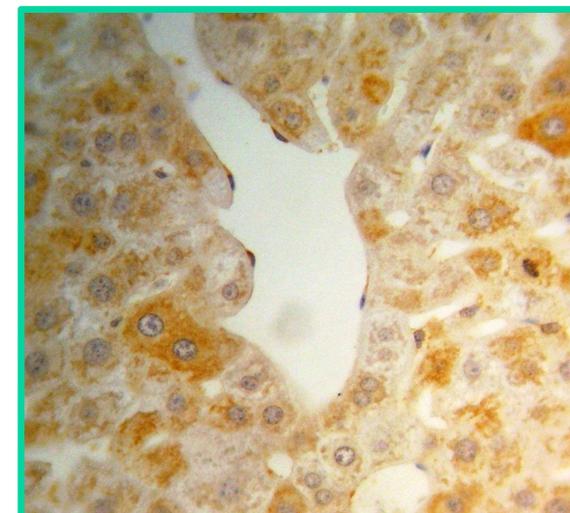


Figura 1. Hepatocitos marcados con el anticuerpo primario VEGF (450X).

RESULTADOS

Los resultados muestran ritmos circadianos evidentes en ambos grupos, con valores promedio de expresión del VEGF superiores en adultos no portadores (valor máximo observado a las 04/42 HD/HPH) (Gráfico1). Así mismo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los lotes de todos los puntos horarios del mismo con respecto a los animales jóvenes no portadores (Gráfico 1). Por otro lado, en los animales portadores del tumor los valores promedio superiores se observaron en ratones de 28 días de edad, con un valor máximo a las 08/46 HD/HPH presentando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) con los lotes del grupo de ratones adultos (Gráfico 2).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

En base a los resultados podemos concluir que el aumento de la expresión del VEGF se encuentra aumentado en animales adultos que se corresponde al crecimiento observado en la hiperplasia compensadora del hígado en donde los hepatocitos experimentan signos de hiperplasia e hipertrofia. Por otro lado, la portación del tumor ES2 genera cambios en la intensidad (ya sea inhibiendo o estimulando) y distribución temporal en la expresión del VEGF de los hepatocitos del hígado en ambos grupos.