

Angiogénesis gástrica e infección por *Helicobacter pylori*

I. D. Pousa y J. P. Gisbert

Servicios de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

RESUMEN

La formación de nuevos vasos sanguíneos observada en enfermedades comúnmente asociadas a la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), como la gastritis, la úlcera péptica y el carcinoma gástrico, lleva a pensar en la posible relación entre la colonización de la mucosa por este microorganismo y el proceso angiogénico.

H. pylori, directa o indirectamente, provoca el daño de las células endoteliales, lo que induce diversas alteraciones en la microvasculatura de la mucosa gástrica. En las entidades asociadas a *H. pylori*, es decir, gastritis, úlcera péptica y carcinoma gástrico, existe un aumento en las concentraciones de factores angiogénicos y, subsecuentemente, una formación de nuevos vasos sanguíneos. Sin embargo, en los pacientes con úlcera péptica, esta angiogénesis inicial, que se activaría para la reparación de la mucosa gástrica, se ve posteriormente inhibida, produciéndose así el retraso de la cicatrización ulcerosa. Esto puede ser debido a la acción antiproliferativa que la bacteria parece ejercer sobre las células endoteliales. Parece que mientras que en los pacientes infectados con úlcera péptica el proceso angiogénico se ve inhibido, en aquellos con gastritis o cáncer gástrico permanece activado. Este hecho apoyaría el concepto sugerido por diversos estudios de que la úlcera péptica y el cáncer gástrico son patologías excluyentes entre sí. En el caso del cáncer gástrico, la neoangiogénesis favorecería el abastecimiento de nutrientes y oxígeno a las células cancerígenas y, por tanto, el crecimiento tumoral y la diseminación metastásica.

Palabras clave: Angiogénesis. Células endoteliales. *Helicobacter pylori*. Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Gastritis. Úlcera péptica. Cáncer gástrico.

INTRODUCCIÓN

La angiogénesis, es decir, la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes, es un concepto que actualmente está adquiriendo gran interés tanto en el ámbito de la medicina clínica como en el de la investigación básica. Esto es debido a su posible implicación en la patogénesis de diversas enfermedades cardiovasculares (1), de la inflamación crónica de las vías respiratorias causada por algunos microorganismos (2), de la artritis reumatoide y de la retinopatía diabética (3), además de en el crecimiento tumoral y en la consiguiente diseminación metastásica (4).

En condiciones fisiológicas, el proceso de angiogénesis tiene lugar en el crecimiento y maduración de los hue-

sos, en el ciclo menstrual o en la cicatrización de las heridas. Y para que este proceso se lleve a cabo es esencial la proliferación y la supervivencia, o la inhibición de la apoptosis, de las células endoteliales (CE). Entre los mediadores más importantes encargados del desarrollo adecuado de este proceso destacan los miembros de la familia génica del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el factor de crecimiento fibroblástico y las angiopoyetinas, entre otros, que desempeñan su función tras la interacción con sus correspondientes receptores transmembranales tirosin cinasa presentes principalmente en las CE.

La bacteria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) coloniza de manera no invasiva el epitelio gastrointestinal, principalmente del estómago (5). Esta infección es la causa fundamental de gastritis crónica, úlcera péptica y cáncer gástrico (6). Debido a la implicación de la formación de nuevos vasos en el crecimiento tumoral y, aparentemente, en la peor evolución de diversas enfermedades, en estos últimos años se está estudiando cada vez más intensamente la relación entre la infección por *H. pylori* y el proceso angiogénico.

En esta revisión se pretende aunar lo que hasta la fecha se conoce acerca de la relación entre la angiogénesis y *H. pylori*. Para ello se ha efectuado una búsqueda bibliográfica en Internet hasta octubre de 2005 empleando el motor de búsqueda PubMed. Se emplearon los siguientes descriptores o palabras clave (en todos los campos de búsqueda): *pylori AND (angiogenesis OR microvascular OR "endothelial cell" OR "vascular endothelial growth factor")*. Se seleccionaron aquellos estudios en los que se evaluaba el efecto de la presencia de *H. pylori* sobre las CE y la formación de nuevos vasos sanguíneos, así como aquellos estudios experimentales que determinaban la expresión de mediadores, tras la infección por la bacteria, que influyen y regulan cualquiera de los mecanismos biológicos que se llevan a cabo en el proceso angiogénico, es decir, diferenciación, proliferación, supervivencia, migración, invasión y adhesión de las CE.

¿CÓMO SE DESARROLLA EL PROCESO ANGIOGÉNICO?

Para entender el posible efecto de *H. pylori* en la formación de nuevos vasos sanguíneos tras su infección se

debe conocer primero cuáles son los mecanismos biológicos que tienen lugar en la angiogénesis. En general, se asume que en un primer paso se produce un detonante angiogénico (hipoxia, acidosis) que provoca una alteración de los mediadores en el microambiente del organismo o de la zona afectada, de modo que tanto las moléculas pro como antiangiogénicas se expresan de forma irregular (Tabla I). Estas son las moléculas que “decidirán” si el vaso se va a expandir, si va a permanecer igual o por el contrario se verá sometido a una regresión (7). Normalmente existe un equilibrio entre ambos grupos de mediadores, pero tras dicho detonante angiogénico la balanza se inclina hacia uno de los dos lados (Fig. 1).

Tras la activación angiogénica existe una vasodilatación de los vasos sanguíneos que permite la extravasación de metaloproteasas (MMP), las cuales degradan la

matriz extracelular y la membrana basal del endotelio vascular. A su vez, gracias a determinados factores de crecimiento y citocinas, entre los que destacan los miembros de la familia génica del VEGF y las angiopoyetinas, las CE se diferencian y proliferan. Seguidamente, estas CE migran por el espacio que resulta tras la disgregación de las proteasas y se reordenan para dar lugar a pequeños brotes que evolucionarán, si las condiciones son favorables, a nuevos vasos. Finalmente, la maduración de la red vascular se lleva a cabo gracias a los pericitos y diversas citocinas, como el factor derivado de células estromales y su receptor, o el factor de crecimiento derivado de plaquetas (8) (Tabla I).

Una vez que se conoce cómo se desarrolla el proceso angiogénico, es importante discernir la angiogénesis fisiológica de la patológica (Fig. 1). La angiogénesis fisio-

Tabla I. Mecanismos biológicos implicados en el proceso angiogénico

<i>A. Detonante angiogénico</i>	
<i>Suceso</i>	<i>Efecto</i>
Hipoxia	Disminución de la presión de oxígeno. Estimula la activación del factor inducible por hipoxia, que da lugar a la transcripción de diversos genes que participan en la angiogénesis, como el VEGF y receptores.
<i>B. Vasodilatación</i>	
Óxido nítrico/ VEGF Ang-1	Ambos dan lugar a una vasodilatación de los vasos e incrementan su permeabilidad. Inhibe la permeabilidad.
<i>C. Degradación de la membrana basal</i>	
Angiogenina MMP	Contribuye a la lisis de la membrana basal. Endopeptidasas que degradan la matriz extracelular y la remodelan.
<i>D. Diferenciación y proliferación de las CE (formación del brote del nuevo vaso)</i>	
VEGF Ang-2 FGFb	Regula la diferenciación y proliferación cuando interacciona con VEGFR-2. En presencia de VEGF facilita el brote del nuevo vaso sanguíneo. Promueve la síntesis de VEGF en las CE y actúa de forma sinérgica con el VEGF, favoreciendo la proliferación de CE. Modula la diferenciación celular.
<i>E. Migración de las CE</i>	
FGFb Angiogenina Moléculas de adhesión	Acción quimiotáctica para las CE. Facilita la migración y adhesión de las CE a la matriz extracelular. Median la interacción física con la matriz extracelular iniciando así la señalización necesaria para la adhesión celular, migración y posición.
<i>F. Reorganización y estabilización de la red vascular</i>	
PD-ECGF VEGF	Promueve la estabilización de la vasculatura mediante la atracción de pericitos al endotelio. Tras su interacción con VEGFR-1 interviene en la maduración y reestructuración de los vasos neoformados. Además, regula el diámetro de la luz del vaso formado.
Ang-1	Ligando de Tie-2, remodela los vasos neoformados y estabiliza los vasos maduros mediante su interacción con tejidos circundantes, contribuyendo así a su supervivencia. En exceso, este mediador está implicado en la estrechez de los vasos y la inhibición del brote del nuevo vaso sanguíneo.
Ang-2	En ausencia de VEGF y unido a su receptor Tie-2 desestabiliza los vasos neoformados, causa la muerte de CE conduciendo a la regresión del vaso. En presencia de VEGF desestabiliza los vasos ya existentes e induce la remodelación vascular.
SDF-1	A través de su receptor CXCR4 (expresado en células epiteliales de colon humano normal), se encarga de la maduración de la red vascular recién formada. Inhibe la formación y estabilización de los nuevos vasos.

VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; Ang-1: angiopoyetina-1; Ang-2: angiopoyetina-2; FGF: factor de crecimiento fibroblástico; MMP: metaloproteasas de la matriz; PD-ECGF: factor de crecimiento de las células endoteliales derivado de plaquetas; SDF-1: factor derivado de células estromales.

lógica es un proceso estrictamente regulado por una gran variedad de citocinas, y tiene lugar en la reparación de heridas, en el crecimiento y desarrollo de los huesos y en el ciclo menstrual. Una vez que la angiogénesis ha cumplido su cometido, los factores angiogénicos vuelven a su normalidad, es decir, a su estado de equilibrio habitual.

De alguna forma, aún por elucidar, en ocasiones estos factores no retornan a dicho equilibrio, de manera que existe una formación excesiva o escasa de vasos que podrían conducir o favorecer la patogenia de diversas enfermedades, como la artritis reumatoide, psoriasis, retinopatía proliferativa y aterosclerosis, entre otras (1,3,9,10).

Existe una gran diversidad de factores angiogénicos, que se podrían clasificar en: a) proangiogénicos, que inducen la angiogénesis; y b) antiangiogénicos, que inhiben la formación de nueva vasculatura (Tabla I). Dentro del grupo de los proangiogénicos, los genes de la familia del VEGF, el factor de crecimiento fibroblástico y las angiopoyetinas parecen tener un papel específico y esencial para la formación de nuevos vasos sanguíneos (11).

LA MUCOSA GÁSTRICA TRAS LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*: INFLAMACIÓN Y MICROCIRCULACIÓN (Fig. 2)

Es sobradamente conocido que la infección por *H. pylori* es la causa fundamental de gastritis, úlcera péptica y cáncer gástrico, aunque el mecanismo preciso por el cual esta bacteria contribuye a su desarrollo únicamente en determinados individuos está todavía por dilucidar.

Normalmente la infección por *H. pylori* está acompañada de una intensa inflamación, posiblemente como resultado de una respuesta inmune desmesurada, en los pacientes genéticamente predispuestos, frente a proteínas de la bacteria que el mismo huésped reconoce como antígenos (Fig. 2). De hecho, algunos estudios *in vitro* demuestran que las proteínas de la superficie bacteriana actúan de forma quimiotáctica para células inflamatorias como los neutrófilos y los monolitos (12).

En el proceso inflamatorio, los leucocitos activados se caracterizan por un incremento en la síntesis de diversas citocinas y radicales libres de oxígeno. Aunque en un principio estos mediadores, la mayoría de ellos proinflamatorios, se dirigen a la defensa del organismo ante la bacteria, dichos productos tóxicos pueden, de manera no intencionada, dañar las células epiteliales, reduciendo la resistencia de la mucosa al ácido gástrico (13). De manera que la propia respuesta inmune del organismo anfitrión, la inflamación y las alteraciones en el pH podrían, en conjunto, dar lugar a desórdenes gástricos, como la gastritis, la úlcera péptica o el carcinoma gástrico.

Uno de los componentes más importantes de la inflamación gastrointestinal son las alteraciones en la estruc-

tura y en la función vascular. Esta afirmación se ve apoyada por hallazgos endoscópicos e histológicos relacionados con la infección por *H. pylori*, que incluyen eritema, edema y vasodilatación, así como también infiltración de células inflamatorias (14). Diversos autores han observado estas alteraciones en la microcirculación gástrica en presencia de *H. pylori* tanto en humanos (15-17) como en roedores *in vivo* (13,18). Se desconoce la causa exacta de dichos trastornos vasculares, aunque un posible candidato podría ser la propia inflamación relacionada con la presencia del microorganismo.

Así, una pregunta que cabría plantearse es el modo en que la inflamación puede afectar a la estructura y función vascular. En trabajos relativamente recientes, con el uso de fluorescencia *in vivo* o microscopia intravital, se ha evidenciado la importante función de la adherencia leucocitaria, que está asociada al proceso inflamatorio, en los desórdenes gástricos microvasculares en presencia de *H. pylori* (19). También las plaquetas parecen desempeñar un papel importante en la inflamación y en los subsiguientes desórdenes vasculares gástricos que se producen tras la infección por *H. pylori*. Así, se ha sugerido que las plaquetas pueden, junto con la bacteria, generar formas altamente tóxicas del oxígeno como el anión superóxido y radical hidroxilo que provocan la agregación plaquetaria, lo cual podría derivar en desórdenes microvasculares, aunque en un principio fueran dirigidos a la defensa del huésped (20). Además, las plaquetas activadas expresan P-selectina en su superficie, que facilita su adhesión no sólo a monocitos y neutrófilos, sino que también los prepara para la subsecuente respuesta inmune, de manera que incrementa la inflamación (21).

Por otra parte, se ha observado que en condiciones de inflamación o aterosclerosis existe apoptosis de las CE, lo que produciría la pérdida de sus propiedades anticoagulantes y, de este modo, circularían como cuerpos coagulantes de la misma forma que las plaquetas (22).

Así, tanto la adherencia leucocitaria como la agregación plaquetaria, o la apoptosis de las CE podrían dar lugar a pequeños trombos que ocluirían los vasos, alterando el flujo sanguíneo (19). Estas alteraciones podrían favorecer los desórdenes microvasculares gástricos tras la infección por *H. pylori*.

La mucosa gástrica requiere un flujo sanguíneo adecuado para mantener la viabilidad del tejido y para llevar a cabo su principal actividad fisiológica. Una disminución del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica permite la acumulación intramucosa de protones, lo que acompañado de otros factores pueden alterar el pH con el consiguiente daño celular (19).

De este modo, podría decirse que tras la infección por *H. pylori* se ve alterada una amplia diversidad de componentes de la microcirculación, como el flujo sanguíneo, el diámetro de los vasos, la velocidad de sedimentación, la actividad de los leucocitos y de las plaquetas e incluso de las CE (19).

¿CÓMO ACTÚA LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI* SOBRE LAS CE?

Las CE son una diana potencial de gran variedad de mediadores y un elemento clave en el proceso angiogénico. Esto se debe a que la diferenciación, proliferación, migración e invasión de las CE constituyen etapas esenciales para que dicho proceso tenga lugar. Así, es importante el estudio de las CE en presencia de *H. pylori*, aunque no existe una extensa literatura sobre este tema.

La activación de las CE pueden favorecer la inflamación crónica tras la infección por *H. pylori*, ya que permiten el aumento de la permeabilidad vascular. A su vez, la bacteria puede alterar las funciones biológicas de estas células, ya sea su proliferación y apoptosis o su migración e invasión.

Varios han sido los grupos de investigación que se han centrado en el estudio de la proliferación y apoptosis de las células epiteliales (23-27), pero existe escasa literatura acerca de estos mecanismos biológicos en las CE en concreto (13,28,29). Diversos trabajos *in vitro*, utilizando extractos acuosos de *H. pylori*, coinciden en demostrar un efecto antiproliferativo independiente del genotipo bacteriano VacA y cagA de la bacteria sobre las CE (13,28-31). Parece que en presencia de *H. pylori* disminuyen las CE en fase S del ciclo celular, lo cual sugiere un bloqueo de la fase de transición G1-S (29). Se ha observado que esta acción antiproliferativa sobre las CE puede ser invertida tras la adición de anticuerpos monoclonales del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lo que sugiere que esta citocina está implicada en dicha citostasis inducida por *H. pylori* (31). Este mitógeno se sintetiza en la mucosa gástrica, especialmente tras el daño producido por *H. pylori*, y atenuaría a nivel del ciclo celular la proliferación de las CE (32).

El equilibrio entre el proceso de apoptosis y proliferación celular es importante para el mantenimiento de la homeostasis gástrica, y una pérdida de dicho equilibrio podría conducir al desarrollo de procesos tumorales gástricos, que se ha asociado a la infección por *H. pylori* (33,34).

Existe evidencia de apoptosis de las CE ante estímulos como los lipopolisacáridos o el TNF- α (13,35). En trabajos recientes *in vitro* se ha observado apoptosis de las CE del cordón umbilical humano (HUVEC) tras añadir a un cultivo celular de dichas células extractos acuosos de *H. pylori* (28). Sin embargo, otros autores no han podido confirmar estos hallazgos (30). Cabe pensar que tal controversia podría deberse a diferencias en la cantidad del inóculo bacteriano que se añadió a los cultivos celulares o a las diferentes técnicas utilizadas para determinar la tasa de apoptosis. El primer estudio (28) se basó en el estudio de proteínas íntimamente ligadas al proceso apoptótico, p21 y p53, y en el segundo (30) se cuantificó la muerte celular con el uso del ensayo de lactato deshidrogenasa.

Se ha demostrado que en condiciones de inflamación, que ocurren invariablemente tras la infección por *H. pylori*, el aumento de la tasa apoptótica del endotelio microvascular podría conllevar a un aumento del estado de coagulación y a un incremento de permeabilidad, lo cual podría alterar el flujo sanguíneo y favorecer la extravasación de mediadores que alteran el organismo huésped. Todo ello podría, a su vez, afectar a la pérdida del equilibrio existente entre moléculas pro- y antiangiogénicas (17,22,36).

H. pylori, además de inducir la citostasis y modular la apoptosis de las CE, puede tener efectos citotóxicos, que podrían conducir a una activación de leucocitos y otras células inflamatorias, dando lugar al daño del epitelio y a la formación de úlceras (13). Por otro lado, no se ha observado quimiotaxis o migración de las CE en presencia de la bacteria, lo cual podría sorprender, teniendo en cuenta que un paso crítico para el proceso angiogénico es la migración de dichas células para la formación del nuevo vaso (29).

LA ANGIOGÉNESIS EN LA GASTRITIS ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*

La gastritis atrófica es considerada como una lesión precursora del cáncer gástrico tipo intestinal, que se acompaña de hipergastrinemia y la consecuente inducción de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), cuyos productos parecen ser responsables de la ralentización de la apoptosis y de la angiogénesis en el cáncer gástrico (37). La COX-2 es inducible en las respuestas inflamatorias y parece que estimula la expresión de NF κ B, que a su vez activa las citocinas proinflamatorias (IL-8, IL-6 e IL-1) y especies reactivas de oxígeno (37). Se ha observado que la COX-2 podría tener un papel crítico en algunas enfermedades gástricas relacionadas con la infección por *H. pylori*, ya que diversos estudios han demostrado que la erradicación de la bacteria se sigue de un descenso en la expresión génica de COX-2 (38,39).

Con respecto al proceso angiogénico, se ha evidenciado una mayor densidad de vasos sanguíneos en muestras de mucosa gástrica de pacientes con gastritis *H. pylori* positiva en comparación con muestras de aquellos con gastritis *H. pylori* negativa (40). Estos valores se correlacionaron significativamente con la expresión del factor indudible por hipoxia 1-alfa (40). Dichos resultados tendrían su lógica, ya que a mayor expresión del factor inducible por hipoxia 1-alfa, mayor estimulación en la transcripción de algunos genes angiogénicos que se traducirían en proteínas que favorecen el proceso angiogénico.

En otro estudio muy reciente se ha constatado una relación directa entre las concentraciones de VEGF y el nuevo desarrollo de vasos sanguíneos, y además se observó que la neovascularización de la mucosa gástrica era significativamente más elevada en el antro de pacientes

con gastritis *H. pylori* positiva que en aquellos no infectados (41). Esta neovascularización también parecía ocurrir en el cuerpo gástrico pero no con diferencias estadísticamente significativas (41). Esto podría deberse a que las células G, principalmente localizadas en el antro gástrico, se encargan de la síntesis y liberación de gastrina (41). A su vez, la gastrina parece estimular la expresión de COX-2 (42,43) y esta puede conducir a un aumento de la expresión de VEGF (44,45).

Otro grupo de investigación ha observado un incremento de la expresión de VEGF tanto de proteína como de ARNm en la mucosa gástrica normal de pacientes infectados por *H. pylori* en comparación con aquellos que no estaban infectados (41). En contraste con estos resultados, otros autores no han comprobado dichas diferencias a nivel de ARNm en pacientes con gastritis en función de que estuvieran o no infectados por *H. pylori* (8). Estas discrepancias podrían deberse a la inflamación por sí misma, ya que uno de los grupos compara mucosa normal en pacientes con y sin infección por *H. pylori* (41), mientras que el otro incluye pacientes con gastritis crónica (8).

El VEGF induce la mayoría de sus efectos angiogénicos tras su interacción con un receptor transmembranal tipo tirosin cinasa, el VEGFR-2 (46). Parece que existe un decremento de la expresión de este receptor tanto en cultivos celulares de HUVEC en presencia de *H. pylori* (30) como en mucosa gástrica infectada por el microorganismo (8). Sin embargo, existen otros trabajos en los que no se observa dicho decremento (41). Estas discordancias podrían deberse a la metodología utilizada para determinar la expresión de los receptores de VEGF o a diferencias en la población control seleccionada (41).

De los trabajos previamente mencionados podría concluirse que los factores angiogénicos, en general, se encuentran sobreexpresados en la mucosa gástrica de los pacientes infectados por *H. pylori* y que probablemente en estos individuos tenga lugar un incremento del proceso angiogénico.

LA ANGIOGÉNESIS EN LA ÚLCERA PÉPTICA ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*

Una vez que la úlcera péptica se ha desarrollado, lo lógico sería pensar que se activa el proceso de angiogénesis con el fin de ayudar a la cicatrización ulcerosa y reparación del tejido epitelial. Este proceso es imprescindible, ya que facilita el transporte de oxígeno y nutrientes al lugar de la herida y además es requerido para eliminar el tejido necrótico, facilitando así los mecanismos de reparación (29,30,47).

Sin embargo, diversos estudios experimentales demuestran un retraso de la cicatrización ulcerosa en presencia de la bacteria y, en general, lo relacionan con una posible inhibición del proceso angiogénico (30,48-53). Por un lado, este retraso de la cicatrización ulcerosa atenuaría la reparación tisular y, por otro lado, el continuo contacto con los an-

tígenos derivados de la presencia bacteriana podría acrecentar el daño epitelial. Ambos sucesos podrían conducir al desarrollo de úlceras crónicas, y no sólo a la aparición de lesiones agudas de la mucosa gastroduodenal (52,54,55).

Algunas citocinas, como la interleucina 8 (IL-8), la IL-6 y el TNF- α , se ven estimuladas por *H. pylori* como parte de su mecanismo patológico, lo cual podría actuar en detrimento de la cicatrización ulcerosa a través de un efecto atenuador de la angiogénesis (31). Así como las IL no parecen afectar a la proliferación y apoptosis de las CE, el TNF- α sí está implicado en la citostasis de las CE inducida por *H. pylori* (29-31).

Se ha estudiado la expresión de factores proangiogénicos, como el VEGF, la endotelina-1 o el óxido nítrico, en úlceras *H. pylori* positivas en distintos estados de evolución: úlcera activa, en fase de cicatrización y cicatrizada (56). Una mayor expresión de dichos factores en los estados de úlcera activa y en fase de cicatrización parece predominar sobre la expresión en el estado de úlcera ya cicatrizada, lo que sugiere que estos factores participan en la angiogénesis, remodelación vascular y regeneración de la mucosa durante la cicatrización ulcerosa (56). Por otro lado, investigaciones posteriores *in vitro* utilizando otras técnicas de biología molecular han sugerido que no existen tales cambios en la producción del VEGF y de angiopoyetinas en presencia de *H. pylori* (30). En cuanto a la expresión de ARNm de VEGF, sin embargo, no se han observado diferencias significativas entre pacientes con úlcera activa, en fase de cicatrización y con úlcera ya cicatrizada (8), y tampoco parecía que *H. pylori* influyera sobre su regulación (30). Lo mismo ocurriría con otros factores, como las angiopoyetinas, que tampoco se veían influenciados por la bacteria (30).

Con respecto a los receptores de VEGF, KDR y Flt-1, se ha observado un aumento significativo de ambos ARNm durante la fase activa de las úlceras en comparación con los valores de estos en la fase de cicatrización y una vez cicatrizadas (8). Sin embargo, en pacientes infectados con úlceras pépticas, la expresión proteica y de ARNm de estos receptores de VEGF se ve disminuida (8,30).

Así, se podría concluir que posiblemente existe una activación del proceso angiogénico al comienzo del desarrollo de la úlcera, y que este proceso se inhibe posteriormente en presencia de la bacteria; de modo que posiblemente la formación de nuevos vasos esté finalmente inhibida en pacientes infectados con úlcera péptica.

En resumen, parece que la infección por *H. pylori* induce una deficiencia de angiogénesis en las úlceras asociadas, es decir, que tiene un efecto antiangiogénico además de antiproliferativo sobre las CE en dichos pacientes.

LA ANGIOGÉNESIS EN EL CÁNCER GÁSTRICO ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*

La infección por *H. pylori* representa un factor muy relevante en la patogénesis del cáncer gástrico (37). Esto

podría ser debido, al menos en parte, a que la presencia de esta bacteria estimula la expresión de genes implicados en la defensa de la mucosa, en la respuesta inflamatoria, en la modulación de la angiogénesis y en la supresión de tumores (57). Existen dos tipos de cáncer gástrico histológicamente diferenciados –intestinal y difuso– que difieren en las combinaciones de las múltiples alteraciones genéticas y epigenéticas implicadas en las distintas fases del proceso de carcinogénesis del estómago humano (58). Tanto uno como otro parece que están asociados a la infección por *H. pylori* de forma similar (58).

En pacientes con carcinoma gástrico infectados por *H. pylori* existe una mayor densidad de vasos sanguíneos que en aquellos con este tumor después de la erradicación de *H. pylori* (59). Por ello, se ha sugerido que la erradicación de *H. pylori* podría influir en la vascularización tumoral del carcinoma gástrico (59).

Los resultados de algunos estudios sugieren que la cepa de *H. pylori* *cagA*⁺ puede tener un papel crítico no sólo en la remodelación de tejidos, angiogénesis o cicatrización de heridas, sino también en el proceso de degradación de la matriz extracelular, invasión tumoral y diseminación metastásica (37,60,61). Esto puede ser debido a que las células gástricas cancerígenas en presencia de *H. pylori* *cagA*⁺ estimulan la expresión del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa y de su receptor (60). Este aumento de la expresión se ve alterado tras el tratamiento con un inhibidor de NFκB, de modo que estos hallazgos sugieren que las células cancerígenas varían la expresión de determinados mediadores implicados en la neoangiogénesis a través del factor de transcripción NFκB (60).

El factor de crecimiento derivado de plaquetas es proangiogénico y se encuentra abundantemente expresado en el carcinoma gástrico (62), aunque parece que esta expresión es independiente de la infección por *H. pylori* una vez desarrollado el tumor (63). Sin embargo, la infección por esta bacteria provoca un aumento de células inflamatorias no específicas, lo que puede aumentar la expresión del factor de crecimiento derivado de plaquetas en lesiones premalignas, como la metaplasia intestinal, que podría ayudar a crear un microambiente favorable para el desarrollo tumoral (63).

Parece que, además, la proteína apoptótica nuclear p53 está relacionada con la vasculatura del carcinoma gástrico y se correlaciona con la expresión de la COX-2 (64,65). A su vez, la COX-2 en presencia *H. pylori* está implicada en la sobreexpresión de VEGF en el cáncer gástrico humano (66,67). Cocultivos *in vitro* de células de carcinoma gástrico con *H. pylori* inducen un aumento de la expresión del ARNm de IL-8, de VEGF, de angiogenina, de activador de plasminógeno tipo uroquinasa y de MMP-9 en dichas células (34) (Tabla I). Algunos estudios sugieren que *H. pylori* podría inducir la expresión de MMP-9 y VEGF y promover la invasión de las células gástricas a través de vías mediadas por COX-2 y el factor de transcripción NFκB (33). Asimismo, la inhibición de

COX-2 conduce a un decremento de los factores angiogénicos y a cambios en las actividades de las MMP (68).

En resumen, parece que la COX-2 es inducible en respuesta a citocinas, mitógenos, factores de crecimiento y la presencia de *H. pylori*, y podría inducir la carcinogénesis a través de mecanismos de inhibición de apoptosis, aumento de la proliferación celular e incremento de la angiogénesis (64).

CONCLUSIONES

La infección por *H. pylori* parece tener una importante influencia sobre el proceso angiogénico gástrico, debido a que:

1. Influye sobre la expresión de diversos factores angiogénicos (34,69-71) y puede activar directamente rutas proangiogénicas en la mucosa gástrica (72).

2. Su colonización de la mucosa gástrica da lugar a una inflamación, la cual puede producir desórdenes en la microvasculatura (13,18).

3. La presencia de infección se asocia con una mayor densidad de vasos sanguíneos en entidades clínicas como la gastritis y el cáncer gástrico (40,41,59).

4. La erradicación de *H. pylori* acelera la cicatrización ulcerosa (73,74). Esto podría indicar que en presencia de la bacteria existen alteraciones en la expresión o en la regulación de ciertos mediadores angiogénicos que impiden la reparación de la úlcera.

La primera conclusión que se puede extraer del contenido de esta revisión es que dependiendo de la entidad clínica asociada a *H. pylori* existe un efecto estimulador o inhibidor del proceso angiogénico. De este modo, las entidades, como la gastritis y el cáncer gástrico, estarían asociadas a una acción proangiogénica, mientras que en la úlcera péptica dicha acción se encontraría atenuada. Así, la bacteria parece inhibir tanto el detonante angiogénico como la maduración de los vasos en el estado de cicatrización ulcerosa (30); sin embargo, se observa neoformación de vasos sanguíneos en pacientes infectados por *H. pylori* con gastritis (40,41) y con carcinoma gástrico (59).

En los pacientes infectados por *H. pylori* y con úlcera péptica se produce una activación angiogénica inicial, en respuesta a la hipoxia local, que se va atenuando por alguna razón aún por elucidar, aunque estudios recientes apuntan a la alteración de mediadores implicados en la neoformación de vasos sanguíneos en el huésped (30,53).

AGRADECIMIENTOS

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