

# Angiogénesis y arteriogénesis: terapias del tercer milenio

MARTIN DONATO<sup>1</sup>

Como es conocido, las células del músculo liso vascular y las células endoteliales de las arterias coronarias son mitóticamente inactivas en situación fisiológica. Sin embargo, durante el desarrollo de los órganos y en determinadas condiciones patológicas (hipoxia, isquemia e inflamación), estas células comienzan a dividirse y a formar nuevos vasos. Los cambios moleculares y celulares requeridos para este proceso son complejos y no están dilucidados completamente.

Los vasos sanguíneos se forman de acuerdo con dos procesos: la vasculogénesis, en la que los precursores de las células endoteliales, llamados angioblastos, forman la primitiva red vascular durante el desarrollo embrionario y la angiogénesis o neovascularización, en la que los vasos preformados generan brotes capaces de formar nuevos vasos. (1) Además, el desarrollo de arterias con capa muscular, en el contexto de una situación de isquemia o de hipoxia, se conoce como neoarteriogénesis. Mientras que la angiogénesis y la arteriogénesis son procesos distintos y con diferentes mecanismos de regulación, ambos persiguen el mismo objetivo, que es el de incrementar la perfusión en el lecho previamente isquémico.

Históricamente, la inhibición de la angiogénesis se utilizó como una estrategia para retardar la diseminación de las neoplasias. (2) Sin embargo, en la última década hubo un renovado interés en el estudio de la angiogénesis y de la arteriogénesis como herramientas terapéuticas en el tratamiento de desórdenes vasculares coronarios y periféricos.

La angiogénesis en el corazón frecuentemente se asocia con oclusiones crónicas de las arterias coronarias. Si estas oclusiones ocurren en forma gradual, existe tiempo suficiente para que se desarrolle un sistema de vasos colaterales que disminuyen el grado de isquemia miocárdica. La formación de nuevos vasos es un proceso complejo que puede ser estimulado por múltiples factores mecánicos, químicos y moleculares. Además, la angiogénesis involucra una serie de pasos que pueden resumirse de la siguiente manera: (3) a) disolución de la membrana basal, b) migración, adhesión y proliferación de las células endoteliales y c) formación y maduración de estructuras tubulares.

Se han identificado y relacionado en forma directa con el proceso de angiogénesis tumoral numerosos fac-

tores de crecimiento; muchos de estos péptidos también participan en la formación de nuevos vasos en el corazón. Entre ellos ha recibido particular interés el estudio del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en el contexto de la isquemia miocárdica.

Así, en un modelo canino de oclusión crónica por colocación de un ocluidor coronario progresivo, (4) la administración en forma intravascular de VEGF mejoró el flujo sanguíneo colateral y aumentó la densidad de vasos intramiocárdicos en comparación con los animales control. En un estudio similar, pero en el que el VEGF se administró a través de la aurícula izquierda, no se logró demostrar un aumento en el desarrollo de colaterales. (5) Un trabajo más reciente, (6) en el que se inyectó en forma intramiocárdica un vector adenoviral que incluye el ADN para el VEGF mostró una mejoría en la perfusión miocárdica, con aumento de la circulación colateral e incremento de la contractilidad.

Sin embargo, los trabajos mencionados (4, 6) no demostraron presencia de arteriolas. Por lo tanto, el estudio de Vera Janavel y colaboradores (7) extiende el conocimiento del tema al describir la presencia de arteriogénesis miocárdica en cerdos con isquemia crónica y tratados con VEGF. Es interesante observar cómo los autores, utilizando una metodología correcta, describen la presencia y el incremento (número y longitud) de pequeños vasos coronarios con músculo liso en su túnica media. La presencia de arteriogénesis en este tipo de estudios ha sido cuestionada por otros autores; sin embargo, los resultados de este trabajo y de otros avalan un potencial efecto arteriogénico para el VEGF. Es importante destacar la trascendencia del hallazgo de este grupo de investigadores argentinos, ya que, como ellos mencionan en su trabajo, los vasos con capa muscular lisa poseen ventajas sobre los capilares al intervenir directamente en la regulación del flujo coronario.

Un hecho interesante del trabajo es que no se ha encontrado mejoría en la función ventricular a las 5 semanas postratamiento con VEGF, a pesar del aumento significativo en la red de arteriolas colaterales. Los autores mencionan que pudo haber existido cierto grado de atontamiento miocárdico en el momento de la evaluación de la función. Sin embargo, del protocolo experimental utilizado no se desprende que los animales hayan sufrido un episodio isquémico con posterior reperusión, que justificaría la hipótesis del

<sup>1</sup> Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

atontamiento cardíaco. Sin embargo, al analizar los resultados obtenidos por otros autores que evaluaron el efecto de la administración del VEGF sobre la función miocárdica observamos que también son controvertidos. De esta manera, la asociación entre flujo y función no siempre se da en este tipo de protocolo y modelo experimental. Por lo tanto, se necesitan más estudios funcionales para dilucidar por qué el aumento de flujo colateral no se acompaña, en este modelo experimental, de la esperada mejoría de la función ventricular.

Si bien los datos obtenidos en animales de experimentación deben extrapolarse con extrema cautela al ser humano, los hallazgos de Vera Janavel y colaboradores (7) son de gran trascendencia y podrían representar una interesante propuesta terapéutica, no sólo en aquellos casos en los cuales las técnicas de reperfusión como angioplastia o cirugía de revascularización no son eficaces, sino también como terapéutica agregada a dichos procedimientos. En este contexto, la neovascularización del lecho previamente isquémico se presenta en el tercer milenio como un tratamiento innovador para la cardiopatía isquémica. Como siempre ocurre en el campo científico cuando se contesta una pregunta, inmediatamente surgen nuevos interrogantes. En este caso particular, y ante un hallazgo de la trascendencia de lo mostrado en el trabajo de Vera Janavel y colaboradores, (7) surge el

interrogante de cómo se evita que una arteriogénesis controlada no se transforme en un estímulo para el desarrollo de neoplasias preexistentes.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Robbins. Patología estructural y funcional. 6ª ed. McGraw-Hill Interamericana; 1999. p. 110-2.
2. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182-6.
3. Ware JA, Simons M. Angiogenesis in ischemic heart disease. *Nat Med* 1997;3:158-64.
4. Banai S, Jaklitsch MT, Shou M, Lazarous DF, Scheinowitz M, Biro S, et al. Angiogenic-induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs. *Circulation* 1994;89:2183-9.
5. Lazarous DF, Shou M, Scheinowitz M, Hodge E, Thirumurti V, Kitsiou AN, et al. Comparative effects of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor on coronary collateral development and the arterial response to injury. *Circulation* 1996;94:1074-82.
6. Hariawala MD, Horowitz JR, Esakof D, Sheriff DD, Walter DH, Keyt B, et al. VEGF improves myocardial blood flow but produces EDRF-mediated hypotension in porcine hearts. *J Surg Res* 1996;63:77-82.
7. Vera Janavel G, Laguens R, Cabeza Meckert P, del Valle H, Negroni J, Lascano E y col. Inducción de arteriogénesis mediante la transferencia génica de factor de crecimiento de endotelio vascular de 165 aminoácidos en cerdos crónicamente isquémicos. *Rev Argent Cardiol* 2003;71:23-30.