



Papel del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en la protección de las células endoteliales

F. R. González-Pacheco, M. A. Castilla, M. V. Álvarez-Arroyo, J. J. P. Deudero, F. Neria, A. J. de Solís, S. Yagüe y C. Caramelo

Laboratorio de Nefrología e Hipertensión. Clínica de la Concepción. Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica (IRSIN). Madrid.

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) se ha situado como el principal de los factores angiogénicos, por su potencia y su implicación en múltiples mecanismos.

VEGF: Un único gen para VEGF-A (región cromosómica 6p21.3) da lugar, por «splicing» alternativo del ARNm, a cinco isoformas distintas que corresponden a proteínas de 121, 145, 165, 189 y 206 aa¹. Se han identificado otras moléculas estructuralmente relacionadas con el VEGF y que se unen a sus mismos receptores, como PLGF (Factor de crecimiento placentario), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y el homólogo viral de VEGF, VEGF-E.

El VEGF₁₆₅, de solubilidad y afinidad por la matriz extracelular intermedias entre el VEGF₁₂₁ y el VEGF₁₈₉, es la isoforma más abundante, y es producido por una gran cantidad de tipos celulares². Estructuralmente, el VEGF₁₆₅ es una glicoproteína homodímera de 45 KDa, básica y con dominios de unión a heparina, siendo por lo tanto en parte soluble y en parte retenida en la superficie celular y matriz extracelular.

La tensión de oxígeno tiene un papel crítico en la regulación de la expresión génica del VEGF. El factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1) se ha identificado como el regulador principal de la respuesta transcripcional debida a hipoxia³, aunque otros factores de transcripción, como AP-1, SP-1 y NFκB, tienen sitios de unión en la región del promotor de VEGF⁴. Además, hay citoquinas y alteraciones oncogénicas que pueden activar la expresión de VEGF, como por ejemplo, mutaciones del gen *ras*, la inactivación del gen supresor de tumores von Hippel-Lindau, o mutaciones en el gen supresor de tumores *p53*.

El VEGF se une, al menos, a tres receptores de tipo tirosina quinasa y a una proteína de membrana llamada neuropilina. Los 3 receptores se denominan VEGFR1 (Flt-1), VEGFR2 (KDR/Flk-1) y VEGFR3 (Flt-4). Los dos primeros se encuentran en el endotelio vascular y el último se expresa exclusivamente en vasos linfáticos. La señal de VEGF transmitida a través de estos receptores es capaz de fos-

forilar al menos 11 proteínas en células endoteliales (CE)¹. El VEGFR1 presenta una respuesta débil de fosforilación y aparentemente media señales que regulan la migración celular. La interacción del VEGF con el VEGFR2 activa proliferación, migración, supervivencia y reorganización del citoesqueleto en CE. Además, el VEGF no sólo activa un programa de proliferación en el endotelio, también pone en marcha propiedades citoprotectoras, descritas hasta ahora en capilares en desarrollo, con un papel crítico de la vía PI3K/Akt. Esta propiedad es fundamental

en múltiples situaciones, incluyendo entre otras isquemia/reperfusión, neoplasia, inflamación, perfusión de órganos destinados al trasplante, shock y reendotelización de superficies denudadas. Trabajos recientemente finalizados y en curso de nuestro Laboratorio y de otros grupos, han revelado nuevas propiedades relacionadas con el VEGF.

VEGF y regulación de HIF-1 y NFκB: El VEGF, así como otros factores de crecimiento (por ej IGF-1) es un regulador positivo de la expresión de factores transcripcionales como HIF-1 y NFκB. Estos datos indican la existencia de respuestas de retroalimentación entre el producto del gen de VEGF y sus propias señales de transcripción.

VEGF y ciclosporina A (CsA): El VEGF tiene un importante papel en la protección celular ante la toxicidad inducida por CsA. Este efecto abarca no solo a CE⁵, sino también a células tubulares renales⁶. En términos más generales, el VEGF puede ser un elemento clave en la protección renal ante diversos tipos de agresiones⁷.

VEGF y tumores: El VEGF-A es considerado el principal factor angiogénico tumoral, actuando en conjunto con otras moléculas relacionadas, como el VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y PLGF que, siendo menos potentes, tienen la capacidad de activar sus mismos receptores. Además, algunas de estas moléculas, como el VEGF-C y el VEGF-D, no solo promueven angiogénesis del endotelio normal, sino también del linfático, afectando doblemente a la

diseminación del tumor. En el último año, hemos visto que el medio condicionado de células tumorales posee efectos citoprotectores, activadores y fenotípicos sobre las CE, que están mediados en una parte importante por VEGF. De interés especial, el bloqueo de VEGF desencadena una respuesta de muerte celular endotelial más intensa, aportando un nuevo elemento de interpretación para los efectos antiangiogénicos del antagonismo de VEGF.

Una visión colectiva de los resultados enunciados indica que el VEGF cumple un papel singular en la unificación de señales citoprotectoras en CE en situación quiescente y, por lo tanto, análoga a la que existe en la pared vascular normal. Aunque predecible, la coordinación de los diferentes mecanismos expuestos constituye el trasfondo de una respuesta que, aunque posee una serie de elementos comunes, es flexible y diferenciada para cada tipo diferente de agresión. Basados también en los datos presentes, debemos resaltar la notable complejidad de la respuesta citoprotectora en un tipo de células que, como las endoteliales, se encuentran en una situación anatómica particularmente accesible a la agresión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrara N: Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med* 77: 527-543, 1999.
2. Houck KA, Ferrara N, Winer J, Cachianes G, Li B, Leung DW: The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol Endocrinol* 5: 1806-1814, 1991.
3. Wang GL, Semenza GL: Characterization of hypoxia-inducible factor 1 and regulation of DNA binding activity by hypoxia. *J Biol Chem* 15: 21513-21518, 1993.
4. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, Silva M, Gospodarowicz D, Fiddes JC, Abraham JA: The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem*. 266: 11947-11954, 1991.
5. Álvarez-Arroyo MV, Yagüe S, Wenger RM, Pereira DS, Jiménez S, González-Pacheco FR, Castilla MA, Deudero JJ, Caramelo C: Cyclophilin-mediated pathways in the effect of cyclosporin A on endothelial cells: role of vascular endothelial growth factor. *Circ Res* 91: 202-209, 2002.
6. Alvarez Arroyo MV, Suzuki Y, Yagüe S, Lorz C, Jiménez S, Soto C, Barat A, Belda E, González-Pacheco FR, Deudero JJ, Castilla MA, Egido J, Ortiz A, Caramelo C: Role of endogenous vascular endothelial growth factor in tubular cell protection against acute cyclosporine toxicity. *Transplantation* 74: 1618-1624, 2002.
7. Caramelo C, Álvarez-Arroyo MV, Yagüe S, Suzuki Y, Castilla MA, Velasco L, González-Pacheco FR, Tejedor A: Cyclosporin A toxicity, and more: vascular endothelial growth factor (VEGF) steps forward. *Nephrol Dial Transplant* (in press), 2003.