



Efecto de radicales libres de oxígeno sobre las células de la pared vascular

C. Caramelo, M. V. Álvarez Arroyo, M. A. Castilla, F. R. González Pacheco y S. Yagüe

Laboratorio de Nefrología e Hipertensión. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

La angiogénesis es un proceso estrechamente regulado, que involucra un considerable número de factores de crecimiento y de hormonas que actúan como reguladores positivos o negativos. En diversas situaciones patológicas ocurren alteraciones de la angiogénesis, ya sea por neovascularización excesiva o por déficit de desarrollo vascular. A modo de ejemplo citaremos las lesiones vasculares en la diabetes mellitus, la aterosclerosis, la patología inflamatoria vascular y glomerular y la hipertensión arterial¹. Las células del endotelio vascular (CE) están programadas para crecer según un patrón de monocapa. En condiciones estables, este comportamiento prácticamente no tiene excepciones e implica la existencia de inhibición por contacto, que bloquea el crecimiento de las CE una vez alcanzado el estado de confluencia, con el resultado de una tasa de recambio de las CE *in vivo* extremadamente baja. La importancia de la inhibición por contacto es crítica para comprender tanto los mecanismos de reparación como la proliferación vascular acelerada que ocurre en la neovascularización neoplásica, inflamatoria o de las retinitis proliferativas. Sin embargo, a pesar de que el fenómeno de inhibición por contacto se conoce desde antiguo, su mecanismo específico aún no se ha aclarado.

El recambio fisiológico de las CE se ejerce por medio de mecanismos apoptóticos. La propia modalidad de crecimiento en monocapa del endotelio implica la necesidad de que una población de células de recambio tenga que ser descartada en forma sistemática para evitar el crecimiento superpuesto). La interrupción de la proliferación de las CE producida por la inhibición por contacto implica el bloqueo de los factores de crecimiento endotelial (factores angiogénicos). Las principales fuentes de factores angiogénicos son las células vecinas con contacto físico con el endotelio, tales como las plaquetas o las células del músculo liso vascular (CMLV), que actúan sobre la pared endotelial a través de interacciones paracrinas. Estudios recientes, hechos *in vivo*, muestran que las CMLV reaccionan frente al daño vascular sintetizando factores antiangiogénicos. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es el principal regulador de los procesos angiogénicos tanto patológicos como fisiológicos identificado

hasta la actualidad². Experiencias realizadas en nuestro laboratorio como parte del proyecto FISS 97/0341 han demostrado que la expresión y producción de VEGF por parte del CMLV se estimula en presencia de radicales libres de O₂³. Este VEGF es biológicamente activo, ocasionando un incremento en la proliferación endotelial en cocultivos de CE y CMLV. Este resultado indica que la capa de CMLV responde a una agresión oxidativa similar a la que ocurre por ej. tras denudamiento de la capa endotelial en una angioplastia, en la isquemia/reperfusión o en el estrés de cizallamiento de la hipertensión o las lesiones microvasculares en diversas entidades patofisiológicas, produciendo un factor de crecimiento con acción sobre las CE vecinas. En cuanto a su interpretación, parece evidente que el propósito biológico de esta respuesta sería la preservación de la integridad de la pared vascular agredida. A esta acción paracrina por parte de las CE debemos agregar el hallazgo reciente, realizado en estudios correspondientes al proyecto FISS 99/0557, que indica que la exposición de las CE a agentes oxidativos como el H₂O₂ resulta en producción autocrina de VEGF, como resultado de un aumento de la expresión génica del mismo⁴. Este VEGF autocrino tiene efectos citoprotectores ante la propia toxicidad de los agentes oxidantes así como frente a la privación de factores de crecimiento⁴. La posibilidad de expresión autocrina de VEGF *in vivo* se sustenta también en datos obtenidos en patologías con crecimiento vascular ligado a inflamación, como el granuloma piógeno⁵.

En condiciones normales, la integridad endotelial depende, tanto estructural como funcionalmente, de diferentes tipos de uniones. Entre éstas, las principales son las denominadas uniones adherentes, constituidas por un sistema complejo formado por diversas proteínas, que incluye al menos la VE cadherina, cateninas, plakoglobina y actina⁵. En estudios recientes, enmarcados también dentro del proyecto FISS 99/0557, se ha demostrado que la disrupción de estas uniones por diversos medios —anticuerpos específicos anti VE cadherina, quelantes del calcio como EGTA o agentes que desorganizan los filamentos de actina, como la citocalasina D, provocan un aumento de la expresión génica y la síntesis de VEGF⁶. Funcionalmente, este VEGF

actúa con efectos citoprotectores similares a los referidos más arriba.

La posible importancia de estos hallazgos abarca todas las formas de crecimiento capilar y neovascular, tanto en situaciones fisiológicas como patológicas, sobre cuya trascendencia no es necesario extenderse. En el terreno específico de la hipertensión arterial y la patología cardiovascular, estos resultados tienen proyecciones hacia temas tan diversos como la integridad endotelial en procesos hipertensivos y ateroscleróticos, la relación entre los dos tipos celulares principales de la pared vascular en condiciones de estrés de la misma, la proliferación capilar en la diabetes mellitus y, más ampliamente, en las vasculopatías degenerativas o inflamatorias. Un caso particular de especial interés es el del desarrollo de circulación colateral en el miocardio hipertrófico de la cardiopatía hipertensiva y en el lecho vascular periférico de los pacientes hipertensos. Así, un déficit de desarrollo de vasos colaterales puede ser responsable de disfunción ventricular y fibrosis endomiocárdica en un caso y de rarefacción vascular en el otro. En ambos casos, es de interés el conocimiento del papel de los factores angiogénicos como el VEGF en la regulación de la circulación colateral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Folkman J and Shing Y: Angiogenesis. *J Biol Chem* 267: 10931-10934, 1982.
2. Ferrara N, Bunting S: Vascular endothelial growth factor, a specific regulator of angiogenesis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 5: 35-44, 1996.
3. González-Pacheco FR, Álvarez Arroyo MV, Aragoncillo P, Castilla MA, Arias J, Bragado R, Caramelo C: Effects of reactive oxygen species on the vascular wall: role of vascular endothelial growth factor. Enviado para publicación, dic. 1999.
4. Castilla MA, Caramelo C, Gazapo RM, Martín O, González Pacheco FR, Álvarez Arroyo MV: Role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in endothelial cell protection against cytotoxic agents. *Life Sci* 1999 (en prensa).
5. Bragado R, Bello E, Requena L, Renedo G, Texeiro E, Álvarez Arroyo MV, Castilla MA, Caramelo C: Increased expression of vascular endothelial growth factor in pyrogenic granulomas. *Acta Derm Scand* 79, 1999 (en prensa).
6. Dejana E, Corada M, Lampugnani MG: Endothelial cell-to-cell junctions. *Faseb J* 9: 910-918, 1995.
7. Castilla MA, Álvarez Arroyo MV, Aceituno E, Aragoncillo P, González Pacheco FR, Texeiro E, Bragado R, Caramelo C: Disruption of cadherin-related junctions triggers autocrine expression of vascular endothelial growth factor in bovine aortic endothelial cells: Effects on cell proliferation and death resistance. *Circ Res* 1999 (en prensa).