

## Angiogénesis

Marco A Peña Duque\*

### Resumen

La angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes. Este mecanismo requiere de eventos complejos que incluyen moléculas proangiogénicas y antiangiogénicas. Dentro de los principales factores angiogénicos estudiados en la actualidad están el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). De manera reciente se han hecho grandes esfuerzos por aplicar estos factores en el tratamiento de la cardiopatía isquémica avanzada y crónica, así como en la enfermedad arterial periférica. En el presente trabajo se revisan los mecanismos angiogénicos, los trabajos experimentales y los estudios clínicos reportados.

### Summary

#### ANGIOGENESIS

Angiogenesis refers to a process of new vessel formation originated from pre-existent vessels. This mechanisms requires a series of complex events that include pro-angiogenic and anti-angiogenic molecules. Among the angiogenic factors studied are the fibroblast growth factor (FGF) and the vascular endothelial growth factor (VEGF). Recently, great efforts have been made to apply these factors to the treatment of advanced and chronic ischemic heart disease and for peripheral arterial disease. The present paper reviews angiogenic mechanisms as well as experimental and clinical studies reported in the literature.

**Palabras Clave:** Angiogénesis. Angiogénesis terapéutica. Mecanismos angiogénicos.

**Key words:** Angiogenesis. Therapeutic angiogenesis. Angiogenic factors.

### Definición

**S**e puede definir a la angiogénesis como la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes, así en esencia, difiere de la vasculogénesis el cual es un fenómeno embriogénico en donde, nuevos vasos sanguíneos se forman "de novo" a partir de islotes sanguíneos compuestos de células tronco (stem cells).<sup>1</sup>

### Mecanismos

La angiogénesis requiere de una serie procesada de eventos que incluye: la migración y proliferación de células endoteliales dentro y fuera de la microvasculatura original, el rompimiento de membranas basales, y finalmente la expresión controlada de enzimas proteolíticas que pueden degradar matriz extracelular, reensamblar nueva matriz extracelular, y formar tubos endoteliales. Se ha observado que bajo ciertas circunstancias, un proceso angiogénico insuficiente puede ser causa por ejemplo de úlceras que no cicatrizan, o

mayor extensión del infarto del miocardio, y por otro lado, muchas patologías pudieran estar complicadas por una angiogénesis no regulada como el cáncer, la retinopatía diabética, y la misma aterosclerosis.

El proceso normal de angiogénesis incluye moléculas proangiogénicas y antiangiogénicas. Dentro de las moléculas angiogénicas principales que se conocen en la actualidad están: Factor de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor alfa de necrosis tumoral, factor beta de transformación del crecimiento, factor de crecimiento derivado de plaquetas y la angiogenina. También es importante señalar, que la hipoxia tisular es una de las mayores fuerzas que estimulan la angiogénesis.

El factor de crecimiento fibroblástico ácido (aFGF o FGF-1) y FGF básico (bFGF, o FGF-2) son polipéptidos de 18 kilodaltones que actúan como mitógenos potentes para las células endoteliales y las del músculo liso. Se ha obser-

\* Departamento de Hemodinámica. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH. Juan Badiano No. 1, 14080 México, D.F.)

vado que estos factores tienen gran afinidad por la heparina y el sulfato de heparán.<sup>2</sup>

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), también conocido como factor de permeabilidad vascular, es una proteína dimérica de 46 kilodaltones, mitogénica específica de células endoteliales.

Cuatro especies de este factor han sido identificadas hasta el momento actual; cada monómero posee 121, 165, 189 y 206 aminoácidos respectivamente, siendo su actividad similar, pero diferentes sus perfiles de secreción.<sup>3</sup>

### Angiogénesis terapéutica

Desde principios y mediados de los años noventa, se han hecho esfuerzos por aumentar la respuesta angiogénica natural, aplicándola al tratamiento de la enfermedad arterial periférica y la cardiopatía isquémica avanzada.

El objetivo principal, es alterar selectivamente el programa genético celular vascular. En primer lugar se identifica el gen de interés, posteriormente se introduce al huésped, el gen se transcribe y posteriormente se expresa sintetizando la molécula apropiada.

Los genes transformados pueden transferirse al huésped en varias formas. En el proceso se utilizan vectores virales y no virales. Los vectores virales más frecuentes son: retrovirus, adenovirus y herpesvirus modificados. Los efectos colaterales de este tipo de vectores pueden representar riesgos para el huésped, por lo que esto ha originado otras técnicas como la inoculación directa de genes o la infusión de las propias sustancias o factores angiogénicos.<sup>4</sup>

De manera experimental, en 1994 Takeshita,<sup>5</sup> utilizó VEGF-165 de manera intraarterial en un modelo de isquemia de miembro en animales, y observó un incremento de la presión arterial y de la capilaridad del miembro afectado. El mismo autor se refirió al proceso como angiogénesis terapéutica. En el mismo año, Banai y colaboradores, en un modelo animal de isquemia cardiaca, reportó un aumento del flujo colateral y aumento de vasos intramiocárdicos utilizando VEGF-165 por vía intracoronaria.<sup>6</sup>

Con base en la experimentación en animales, se ha demostrado la utilidad de los factores angiogénicos en el miocardio isquémico.<sup>7</sup>

Se ha experimentado hasta el momento varias rutas de administración de genes recombinantes o factores angiogénicos, a saber, intravenosa e intracoronaria, intrapericárdica, inyección

intramiocárdica y endomiocárdica, utilizando técnicas de cateterismo percutáneo. En el momento actual se desconoce cuál es la vía más efectiva y segura.<sup>8</sup>

### Estudios clínicos

El primer estudio clínico Fase I en humanos fue iniciado en 1997 utilizando VEGF-165 por vía intracoronaria e intravenosa. Los pacientes incluidos fueron aquellos con enfermedad coronaria crónica avanzada y angina estable, con demostración de áreas de miocardio viables y sin posibilidades de cirugía de revascularización coronaria y/o angioplastia coronaria. Los resultados de la investigación, estimuló la realización de un estudio Fase II (estudio VIVA) que se inició en 1998 y fue terminado de manera prematura por la ausencia de un efecto positivo de acuerdo a los objetivos de los investigadores.<sup>9</sup> El estudio en sí, fue criticado por no haber sido una investigación controlada, lo que a juicio de algunos investigadores pudo influir en la ausencia de resultados.<sup>8</sup>

Con relación a estudios utilizando inyección intramiocárdica directa, la primera experiencia clínica fue reportada por Schumacher.<sup>10</sup> En la investigación se utilizó factor de crecimiento fibroblástico recombinante, que fue inyectado directamente en el miocardio de pacientes sometidos a cirugía con puente de mamaria. La inyección se hizo de manera distal al sitio de la anastomosis. Al realizar una angiografía a estos pacientes 12 semanas después de la cirugía, se observó un aumento de la red arterial alrededor del sitio de la inyección.

Más recientemente se ha diseñado un sistema basado en técnicas de cateterismo percutáneo y guiado por un mapeo endocárdico electromecánico basado en campos magnéticos (sistema Biosense), el cual permite la administración de genes o factores angiogénicos directamente en el endocardio.<sup>11</sup> Esta técnica parece prometedora, ya que teóricamente se aplicaría en un sitio específico y local del miocardio isquémico.

La administración de factores angiogénicos puede tener riesgos potenciales aún no bien determinados en el paciente como son, incremento de actividad tumoral en neoplasias ocultas, acelerar retinopatía preexistente, complicaciones de lesiones ateroscleróticas, así como efectos proaterogénicos.

Este tipo de modalidad terapéutica basada en angiogénesis, se está aplicando también a pacientes con enfermedad vascular periférica; así,

Baumgartner<sup>12</sup> utilizando un gen que codifica al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-165) inyectado directamente de manera intramuscular, demostró la eficacia del efecto angiogénico de manera angiográfica, hemodinámica, disminución del dolor, mejoramiento en la cicatrización de las úlceras, preservación de la extremidad afectada y evidencia inmunohistoquímica de proliferación de células endoteliales.<sup>13</sup>

### Conclusiones

Podemos concluir que el uso de genes recombinantes o de moléculas angiogénicas que aumen-

tan el flujo colateral en las zonas isquémicas, puede representar una nueva forma de tratamiento en pacientes con enfermedad isquémica avanzada y que no son candidatos a cirugía de revascularización coronaria y/o angioplastia coronaria.

Sin embargo, hay que reconocer que aún se desconoce con certeza si la terapia angiogénica funciona en humanos, y de ser así, se ignora la mejor vía de administración de estas moléculas. Solamente estudios clínicos controlados que se están llevando a cabo, pondrán a esta novedosa y prometedora terapéutica en su sitio correcto.

### Referencias

1. ENGLER D: *Angiogenesis*. Circulation 1996; 94: 1496-1498.
2. SELKE FW, JIANYI L, STAMLER A: *Angiogenesis induced by acidic fibroblast growth factor as an alternative method of revascularization for chronic myocardial ischemia*. Surgery 1996; 120: 182-188.
3. ASAHARA T, BAUTERS C, ZHENG LP: *Synergistic effect of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on angiogenesis in vivo*. Circulation 1995; 92: II-365-II-371.
4. FOLKMAN J, SHING Y: *Angiogenesis*. J Biol Chem 1992; 267: 1031-1034.
5. TAKESHITA S, ZHENG LP, BROGI E, KEARNEY M, ET AL: *Therapeutic angiogenesis a single intra-arterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model*. J Clin Invest 1994; 93: 662-670.
6. BANAI S, JAKLITSCH MT, SCHOU M, LAZAROUS DF, ET AL: *Angiogenic-induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs*. Circulation 1994; 89: 2183-2189.
7. FOLKMAN J: *Angiogenic therapy of the human heart*. Circulation 1998; 97: 628-629.
8. KORNOWSKI R, FUCHS S, LEON M, EPSTEIN S: *Delivery strategies to achieve therapeutic myocardial angiogenesis*. Circulation 2000; 101: 454-458.
9. HENRY TD, ANNEX BH, AZRIN MA, MCKENDALL GR, WILLERSON JT, ET AL: *Double blind, placebo, controlled trial of recombinant human vascular endothelial growth factor: the VIVA trial*. J Am Coll Cardiol 1999; 33(suppl A): 384A. Abstract.
10. SCHUMACHER B, PECHER P, VON SPECHT BU, STEGMAN T: *Induction of neoangiogenesis in ischemic myocardium by human growth factor: first clinical results of new treatment, of coronary heart disease*. Circulation 1998; 97: 645-650.
11. KORNOWSKI R, FUCHS S, VODOVOTZ Y, GORDON D, FLYNN M, KOVESDI I, LEON MB, ET AL: *Successful gene transfer in a porcine ischemia model using the biosense guided transendocardial injection catheter*. J Am Coll Cardiol 1999; 33(suppl A): 355A. Abstract.
12. BAUMGARTNER I, PIECZEK A, MANOR O, BLAIR R, KEARNEY M, WALSH K, ISNER JJ: *Constitutive expression of ph VEGF 165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia*. Circulation 1998; 97: 1114-1123.