

Angiogénesis ocular. Revisión del tema

Dr. Orlando Ustáriz-González, Dr. Federico Furno-Sola, Dr. Hugo Quiroz-Mercado

RESUMEN

Las principales causas de ceguera son las enfermedades retinianas y coroides que se manifiestan por una anomalía en el crecimiento y permeabilidad vascular. La angiogénesis cumple un rol en muchas de estas enfermedades, incluyendo la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), la retinopatía diabética proliferativa (RDP) y la retinopatía de la prematuridad (ROP). La angiogénesis es un proceso dinámico altamente complejo, regulado por un número de moléculas pro y antiangiogénicas. El factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) y sus receptores juegan un papel vital en la angiogénesis normal y patológica. El antagonismo terapéutico contra el FCEV para tratar la neovascularización retiniana, la neovascularización coroidal (NVC) y el edema macular consiste en inhibir la actividad del FCEV uniéndose competitivamente al FCEV con un anticuerpo neutralizante específico anti-FCEV.

Palabras clave: Angiogénesis, factor de crecimiento endotelial vascular, terapia antiangiogénica.

SUMMARY

The leading causes of blindness are retinal and choroidal diseases manifesting abnormal vessels permeability and growth. Angiogenesis has a causal role in many diseases, including neovascular age-related macular degeneration (AMD), proliferative diabetic retinopathy (PDR), and retinopathy of prematurity (ROP). Angiogenesis is a highly complex, dynamic process regulated by a number of pro and antiangiogenic molecules. The vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors play a vital role in normal and pathologic angiogenesis. Therapeutic antagonism of VEGF for treating retinal neovascularization, choroidal neovascularization (CNV), and macular edema is to inhibit VEGF activity by competitively binding VEGF with a specific neutralizing anti-VEGF antibody.

Key words: Angiogenesis, vascular endothelial growth factor, antiangiogenic therapy.

A pesar de muchos de los avances vistos en los últimos años en el campo de la oftalmología, los pacientes continúan perdiendo la visión por diferentes causas. La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) es la principal causa de ceguera en pacientes mayores de 50 años en países industrializados (1). La retinopatía diabética (RD) afecta a cerca de 6 millones de personas y es la principal causa de ceguera en pacientes menores de 50 años (2). ¿Qué tienen estas dos enfermedades en común? Ambas se caracterizan por neovascularización patológica y escape vascular, y el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) se encuentra implicado en estas dos enfermedades como mediador de este proceso patológico.

En las tres últimas décadas el conocimiento de la angiogénesis ha cambiado gracias a los aportes del doctor Folkman. Él propuso el concepto de manipulación del lecho vascular con base en la estimulación e inhibición de neovasos y sugirió la terapia antiangiogénica como un nuevo enfoque en el tratamiento del cáncer (3).

El término angiogénesis se refiere a la formación de nuevos capilares a partir de vasos preexistentes, que contribuyen al desarrollo y a la progresión de una cascada de eventos fisiopatológicos. Un buen punto para iniciar a discutir el rol que cumple el FCEV es considerar varias de las propiedades que éste posee. Es ampliamente aceptado que el FCEV, conocido anteriormente como el factor de permeabi-

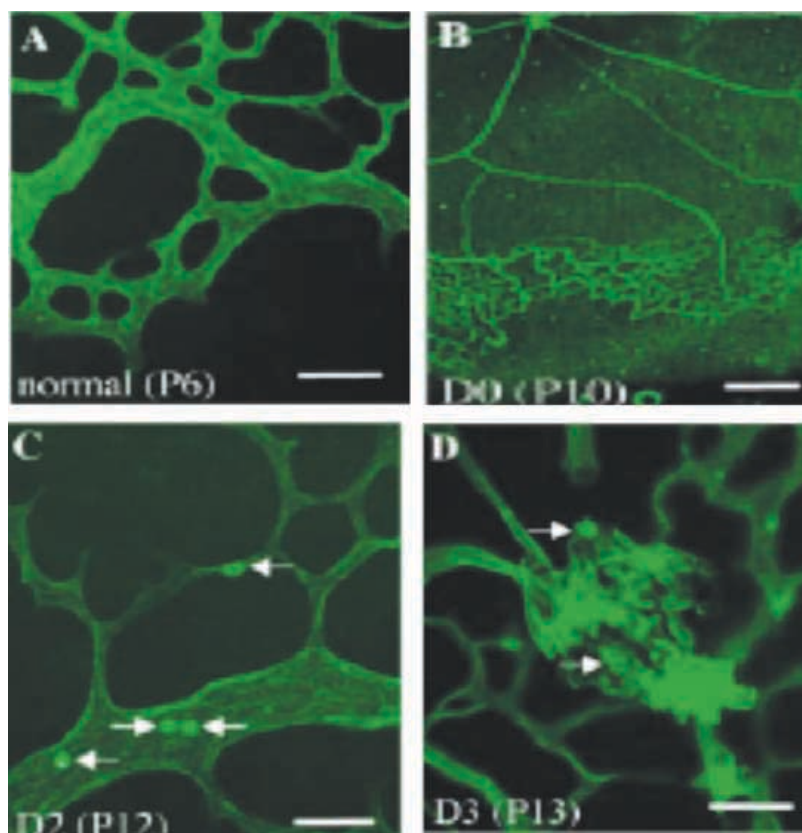


Fig. 1. Modelo preclínico de ROP. **A.** Vasculatura retiniana normal sin presencia de leucocitos. **B.** Extensa formación de isquémica retiniana después de exponerse a una hipoxia relativa. **C.** Presencia de células inflamatoria que se adhieren a los vasos intrarretinianos antes del inicio de la neovascularización patológica. **D.** La adhesión leucocitaria está asociada al crecimiento de los neovasos.

lidad vascular (FPV), constituye un estímulo importante para el desarrollo de la angiogénesis, ya que promueve la migración y la proliferación de la célula endotelial, dos características que se requieren para el desarrollo de nuevos vasos (4). Además, el FCEV incrementa la permeabilidad vascular, la cual contribuye también a la angiogénesis (5). Datos recientes sugieren que el FCEV puede tener también propiedades proinflamatorias.

Las células inflamatorias (leucocitos) pueden producir y liberar FCEV y éste unirse a los leucocitos y éstos participar en la ruptura de la barrera hematorretiniana (6) (figura 1). También se ha demostrado el efecto neuroprotector bajo condiciones de hipoxia, estrés oxidativo y deprivación sérica (7, 11).

Adicionalmente, se conoce que el FCEV es un potente mediador de la permeabilidad vascular. El FCEV es 50 000 veces más potente que la histamina en producir escape vascular (8). Los mecanismos a través de los cuales el FCEV induce ruptura de la barrera hematorretiniana son complejos. El FCEV da inicio a la permeabilidad vascular a través de múltiples mecanismos incluyendo la participación de los leucocitos en la lesión de la célula endotelial y la formación de fenestraciones. Numerosos investigadores en el campo de la angiogénesis creen que la permeabilidad vas-

cular es un precursor y un paso necesario para la neovascularización (9).

El FCEV sirve de regulador en la angiogénesis fisiológica durante la embriogénesis, el crecimiento óseo y las funciones reproductivas. También ha estado implicado en la angiogénesis patológica asociada con tumores y desórdenes neovasculares intraoculares, entre otros (10).

El FCEV pertenece a la familia del factor derivado del crecimiento plaquetario (FDCP). El gen del FCEV se ha conservado a través de la evolución y codifica por lo menos para seis isoformas distintas. Dentro de ellas se encuentran las isoformas 121, 145, 165, 183, 189 y 206. Todas parecen tener funciones distintas. FCEV₁₆₅ parece ser la responsable de la neovascularización patológica en la retina y en el resto del organismo bajo condiciones fisiológicas normales. FCEV₁₂₁ parece ser esencial para la función vascular retiniana normal. El FCEV estimula selectivamente a la célula endotelial a través de dos receptores, el FCEV R-1 y el FCEV R-2, por medio de los cuales se produce la señal para la activación de eventos fisiopatológicos. Se piensa que el FCEV R-2 es el principal receptor para la señalización del FCEV en la angiogénesis (9, 11) (figura 2).

Recientemente se ha visto cómo el acetato de triamcinolona (AT) reduce la expresión del FCEV y del factor de cre-

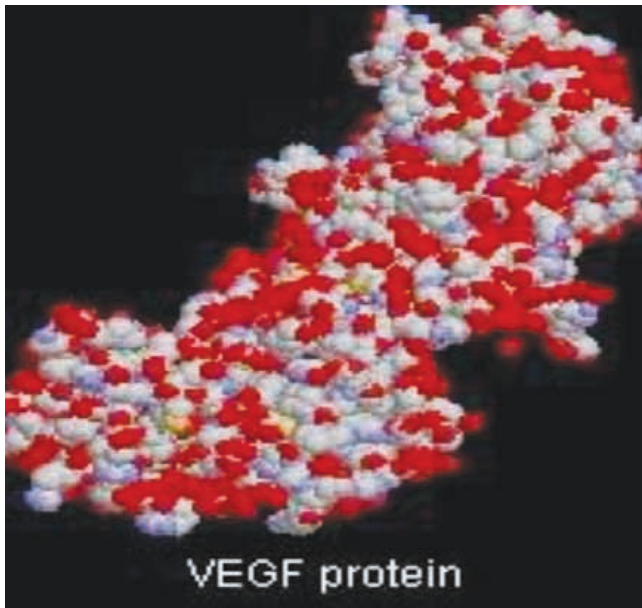


Fig. 2. Proteína del factor de crecimiento endotelial vascular.

cimiento del tejido conectivo (FCTC) en las células del EPR expuestas al estrés oxidativo. Debido a que el FCEV es la principal citoquina comprometida en la angiogénesis, y el FCTC es la principal citoquina relacionada con la fibrosis, estos resultados sugieren que cambios en la expresión de estos factores pueden ser mecanismos importantes en la disminución de la neovascularización coroidea (NVC) y de la fibrosis después de su administración (13).

Un estudio reciente investigó la relación de niveles intravítreos entre el factor derivado estromal-1 (FDE-1) potente estimulador del FCEV y el FCEV en varios grados de retinopatía diabética (RD) y el edema macular diabético (EMD) antes y después de la aplicación de una inyección intraocular de AT, usado para el tratamiento refractario del EMD. Tanto el FCEV y el FDE-1 presentaron niveles intravítreos significativamente mayores en pacientes con RD proliferativa y EMD, que en RD no proliferativa y sin EMD. Hallaron una disminución dramática hasta niveles indetectables del FCEV y FDE-1 posterior a la administración de triamcinolona, eliminando el EMD y causando regresión de la neovascularización activa (14).

TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA

Pegaptanib sódico

Primer tratamiento antiangiogénico aprobado por la FDA en los Estados Unidos de Norteamérica en diciembre de 2004; pertenece a la nueva clase de agentes terapéuticos conocido como aptámeros. Los aptámeros son oligonucleótidos sintéticos que adoptan una conformación tridimensional específica que les permite unirse con alta afinidad y especificidad a un amplio rango de blancos moleculares, incluyendo las proteínas. El pegaptanib es un oligonucleótido que contiene 28 bases de RNA unido covalentemente a

dos ramas de polietilen glicol de 20 kDa. Fue diseñado para unirse y bloquear la actividad extracelular del FCEV, específicamente la isoforma 165 (FCEV₁₆₅). Para prolongar su actividad en el sitio de acción, se modificó la estructura de azúcar del pegaptanib para prevenir la degradación por endonucleasas y exonucleasas endógenas y de esta forma aumentar la vida media dentro de la cavidad vítea (12).

Ranibizumab

El ranibizumab (Lucentis, Genentech Inc.) es un pequeño fragmento Fab humanizado de 48 kDa, derivado del mismo anticuerpo murino del bevacizumab. A diferencia del pegaptanib, el ranibizumab actúa uniéndose a todas las isoformas del FCEV. En un estudio prospectivo, el ranibizumab demostró mejoría de la agudeza visual a 20/40 en aproximadamente 40% de los pacientes tratados con DMRE; lo que es más, la agudeza visual mejoró tres líneas en 30% de los pacientes (12).

Bevacizumab

El bevacizumab (Avastin; Genentech Inc., San Francisco, CA), aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica como medicamento antiangiogénico de uso endovenoso, en combinación con el 5-fluoracilo (5-FU) para el tratamiento avanzado del cáncer colorectal. Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a todas las isoformas del FCEV (FCEV₁₁₀, FCEV₁₂₁, FCEV₁₄₅, FCEV₁₆₅, FCEV₁₈₃, FCEV₁₈₉ y FCEV₂₀₆). Recientemente se ha demostrado que la administración sistémica de bevacizumab ha sido efectiva en pacientes con MNVC por DMRE, mejorando su agudeza visual y reduciendo el engrosamiento retiniano. Sin embargo, la administración sistémica de bevacizumab se ha asociado con un aumento en el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer (12).

Acetato de triamcinolona

Los corticoesteroides siguen siendo usados para el tratamiento de la DMRE tipo exudativa con base en dos líneas de evidencia: la inflamación puede contribuir al desarrollo fisiopatológico de la neovascularización coroidea (NVC), y los corticoesteroides tienen propiedades angiostáticas.

El acetato de triamcinolona regula la expresión de ICAM-1 inducida por citoquinas y reduce la permeabilidad en células endoteliales humanas cultivadas.

Debido a que los efectos de los corticoesteroides son relativamente no específicos, las complicaciones oculares que pueden presentar incluyen la formación de catarata, el aumento de la presión intraocular y, potencialmente, efectos de toxicidad retiniana (12-14).

Acetato de anecortave

Es un esteroide angiostático desprovisto de actividad antiinflamatoria significativa. Se trata de una molécula que ac-

túa en un nivel levemente diferente en el canal de la angiogénesis, independientemente de la fuente de estimulación. Mientras que los agentes anti-FCEV apuntan específicamente a la molécula del FCEV, el acetato de anecortave apunta a los procesos intracelulares implicados en la generación del colapso de la pared de la membrana basal de los capilares, a la que se le exige que inicie la neovascularización (12).

CONCLUSIONES

Avances recientes en el entendimiento de la fisiopatología molecular ha facilitado el desarrollo de nuevas terapias promisorias acerca del FCEV. Con la elucidación del FCEV como el principal factor en varias patologías retinianas como IDMRE, RDP, ROP y EMD, se ha disparado el desarrollo de nuevos agentes anti-FCEV. A la fecha el único agente antiangiogénico aprobado por la FDA para uso oftalmológico es el pegaptanib, sin embargo el ranibizumab está en estudios de fase III y muy pronto estará también a disposición. Con los primeros reportes de casos presentados por Rosenfeld, en el pasado congreso de la Academia Americana de Oftalmología, el bevacizumab promete ser no sólo la terapia más efectiva sino la de más acceso económico por lo menos en nuestro país.

REFERENCIAS

1. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99:933-43.
2. Aiello LP, Gardner TW, King GL y cols. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998; 21:143-56.
3. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285:1182-6.
4. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev* 1992; 13:18-31.
5. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002; 29(Suppl 16):10-4.
6. Ishida S, Usui T y cols. VEGF 164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med* 2003; 198: 1-8.
7. Shima DT, Nishijima K, Jo N, Adamis AP. VEGF-mediated neuroprotection in ischemic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:2370.
8. Senger DR, Connolly DT, Van de WL, Feder J, Dvorak HF. Purification and NH2-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res* 1990; 50:1774-1778.
9. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005; 25:111-118.
10. Dvorak HF, Sioussat TM, Brown LF y cols. Distribution of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in tumors: concentration in tumor blood vessels. *J Exp Med* 1991; 174:1275-1278.
11. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine* 2003; 9 (6): 669-76.
12. Eugene WM, Adamis A. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2005; 40:352-68.
13. Matsuda S, Gomi F, Oshima Y, Tohyama M, Tano Y. Vascular endothelial growth factor reduced and connective tissue growth factor induced by triamcinolone in ARPE19 cells under oxidative stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:1062-1068.
14. Brooks HL Jr, Caballero S Jr, Newell CK, Steinmetz RL y cols. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(12):1801-7.

Cita histórica:

El síndrome de **Chandler** fue descrito en 1956 (*Chandler PA. Atrophy of the stroma of the iris: Endothelial dystrophy, corneal edema, and glaucoma. Am J Ophthalmol* 41:607, 1956), como una variante de la atrofia esencial del iris descrita por **Harms** cincuenta y tres años antes (*Harms C. Einseitige spontane Luckenbildung der Iris durch Atrophie Ohne mechanische Zerrung. Klin MonatsblAugenheilkd* 41:522, 1903.)