

Editorial

Angiogenesis and Microvascular Obstruction: Still a Research Topic or a New Therapeutic Target?



Angiogenesis and Microvascular Obstruction: Still a Research Topic or a New Therapeutic Target?

Francesco Fracassi y Giampaolo Niccoli*

Institute of Cardiology, Catholic University of the Sacred Heart, Roma, Italia

Historia del artículo:

On-line el 12 de enero de 2018

La reperfusión temprana de una arteria coronaria ocluida es el objetivo principal del tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM) con objeto de interrumpir la progresión de la necrosis miocárdica y fomentar el inicio del proceso de cicatrización. Sin embargo, el propio restablecimiento del flujo coronario a menudo se asocia con una lesión por isquemia-reperfusión en el área infartada, lo que hace que un considerable porcentaje de pacientes sufran una obstrucción microvascular (OMV)¹. Este fenómeno, que se asocia con peor pronóstico y remodelado del ventrículo izquierdo, es consecuencia de alteraciones tanto funcionales como morfológicas en la microcirculación miocárdica. Se ha descrito ampliamente y se ha observado en modelos experimentales una enorme alteración de la red microvascular^{1,2}. Tiene interés señalar que varios estudios han puesto de relieve que la OMV puede evolucionar con el tiempo, con un curso dinámico que se inicia en el periodo hospitalario y dura semanas después del IAM^{3–5}. Durante este proceso, la angiogénesis es de la máxima importancia tanto por su potencial de salvar miocardio isquémico, con el aporte de oxígeno y nutrientes en las fases iniciales tras el IAM, como para prevenir la transición a insuficiencia cardíaca⁶. La neoangiogénesis, o simplemente angiogénesis, consiste en la aparición de microvasos de nueva formación a partir de capilares preexistentes en respuesta a múltiples señales, como la hipoxia, los factores de crecimiento y el óxido nítrico. Se trata de un proceso extremadamente regulado que requiere interacciones entre las células endoteliales, la matriz celular y las células circundantes, y se produce a través de factores de crecimiento, sus receptores y la señalización intracelular⁷. Los factores angiogénicos más ampliamente investigados en el contexto del IAM son los factores inducibles por hipoxia (HIF), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y las angiopoyetinas. Los HIF son factores de transcripción que responden a las disminuciones de la disponibilidad de oxígeno en el entorno celular o a la hipoxia. En un

modelo animal en ratones con una expresión constitutiva de HIF-1-alfa, la función cardíaca mejoró después de la mejora del IAM, en paralelo con un aumento de la expresión del VEGF y la angiogénesis⁸. El HIF-2-alfa induce también la expresión de diversos genes angiogénicos, como los del VEGF y las angiopoyetinas⁹; concretamente, Skuli et al.¹⁰ señalan que el HIF-2-alfa tiene unas propiedades complementarias a las del HIF-1-alfa: su ausencia en las células endoteliales hace que no maduren los vasos sanguíneos de nueva formación.

Cuertos miembros de la familia del VEGF tienen un papel predominante en el sistema coronario; el VEGF actúa uniéndose a su receptor, el receptor 2 de VEGF (VEGFR2) y promueve la supervivencia, la proliferación y la migración de las células endoteliales¹¹. Otro miembro de la familia de factores de crecimiento VEGF que se une preferentemente al receptor 1 VEGF (VEGFR1), el factor de crecimiento placentario, activa también la angiogénesis en los tejidos isquémicos amplificando la señalización dependiente de VEGF y el fomento del reclutamiento de células mielomocíticas que expresan el VEGFR1 proangiogénico. Además, las angiopoyetinas desempeñan un papel en el contexto del IAM; concretamente, Galaup et al.¹² han descrito en ratones con déficit del factor similar a angiopoyetina 4 un aumento de permeabilidad, hemorragias, edema, inflamación, extensión del infarto e incidencia de OMV, lo cual indica que el factor similar a angiopoyetina 4 podría ser una diana de interés para la protección vascular terapéutica. Lee et al.¹³ observaron una reducción significativa de angiopoyetina-2 (Ang-2) y su receptor (Tie-2) en pacientes con IAM 48 h después del inicio de los síntomas, con un aumento posterior de la Ang-2 al cabo de pocas semanas.

El estudio de Ríos-Navarro et al.¹⁴, recientemente publicado en *Revista Española de Cardiología*, tenía como objetivo evaluar el potencial neoangiogénico del suero coronario obtenido tras el IAM y la consiguiente reparación de la OMV usando un modelo porcino altamente controlado del IAM y la OMV y un ensayo *in vitro* de la tubulogénesis de las células endoteliales coronarias, que es un modelo ya validado anteriormente². El estudio confirma el patrón dinámico de la OMV, con un aumento del tamaño del infarto si hay reperfusión y una recuperación de la OMV al cabo de 1 mes. También está ampliamente establecido y descrito en estudios clínicos que la OMV se produce y se revierte con gran variabilidad

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.06.024>, *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:440–449.

* Autor para correspondencia: Institute of Cardiology, Catholic University of the Sacred Heart, Largo Francesco Vito 8, 00168 Roma, Italia.

Correo electrónico: gniccoli73@hotmail.it (G. Niccoli).

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.09.015>

0300-8932/© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

EQUILIBRIO DE LA ANGIOGÉNESIS PARA LA MODULACIÓN DE LA OMV

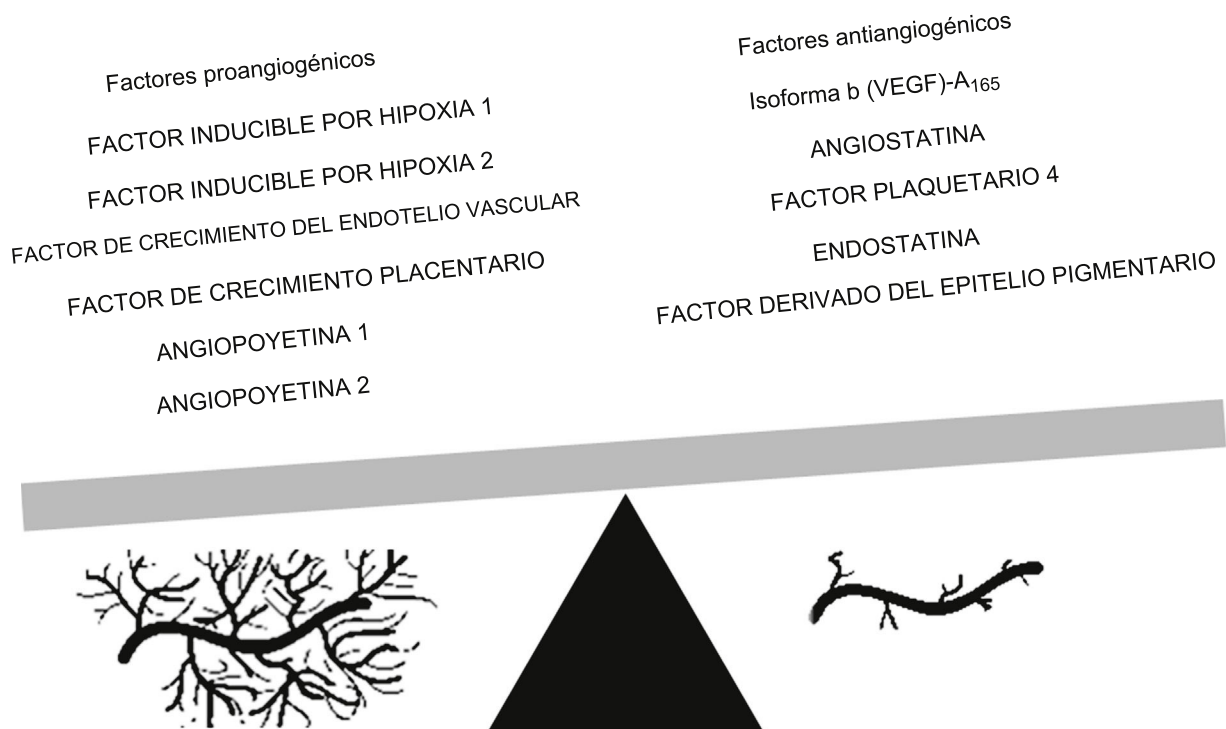


Figura. La angiogénesis es el resultado de un equilibrio entre factores proangiogénicos y antiangiogénicos. En la figura se muestran los factores mejor caracterizados que intervienen en la formación de nuevos vasos sanguíneos y su maduración. OMV: obstrucción microvascular; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

interindividual^{4,5}. Además, Ríos-Navarro et al.¹⁴ indican que, en comparación con los controles, el suero coronario obtenido en experimentos de IAM ejerció un potente efecto neoangiogénico, con un máximo durante la isquemia e inmediatamente después de la reperusión, y unos efectos detectables durante el primer mes siguiente al IAM. A la vista de estos resultados, los autores hacen 2 observaciones principales: *a*) los mecanismos moleculares capaces de restaurar el daño microvascular están presentes ya antes de la reperusión, y *b*) el efecto neoangiogénico ejercido por el suero coronario contribuye de manera significativa a la resolución espontánea de la OMV 1 mes después de la reperusión. Sin embargo, la neoangiogénesis es uno de los mecanismos que intervienen en la progresión de la OMV; la inflamación sistémica y local también tiene un papel crucial. En estudios previos, nosotros hemos descrito que la variación negativa en los biomarcadores inflamatorios se asocia con la reversibilidad de la OMV durante la primera semana siguiente al IAM y que los valores absolutos de esos biomarcadores son más altos en los pacientes que presentan una OMV persistente¹⁵. En el mismo estudio, se detectó también un aumento significativo de la Ang-2 en los pacientes con una OMV reversible, lo cual concuerda con lo indicado por los experimentos de Ríos-Navarro et al.¹⁴. Con el objetivo de identificar los mecanismos moleculares de los microvasos restaurados por la neoangiogénesis, estos determinaron la concentración de HIF-1-alfa circulante, y observaron que su evolución temporal alcanzaba un máximo durante la isquemia y poco después de la reperusión, en paralelo al efecto angiogénico del suero coronario en las células endoteliales coronarias *in vivo*; además, pudieron confirmar esta observación al observar una reducción del crecimiento de nuevos capilares tras la neutralización del HIF-1-alfa con anticuerpos. Esos autores determinaron también la expresión de ARN mensajero del

HIF-1-alfa en diferentes momentos y observaron valores elevados 1 semana y 1 mes después de la reperusión, con cierto retraso tras el IAM; sin embargo, la angiogénesis estaba fomentada ya por el HIF-1-alfa en el endotelio coronario incluso antes de la reperusión; esto implica una expresión constitutiva en el gen del HIF-1-alfa. De igual modo, los valores de (VEGF)-A_{165b}, un factor antiangiogénico que modula la vascularización, aumentaron tras el inicio de la isquemia, en correlación positiva con el tamaño del infarto y correlación negativa con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo¹⁶. Así pues, la neoangiogénesis y, por lo tanto, el restablecimiento de la integridad microvascular tras el IAM son el resultado de un equilibrio entre estímulos proangiogénicos y antiangiogénicos, como se muestra en la [figura](#); la modulación de estos patrones moleculares con intervenciones terapéuticas sería una opción estratégica para aumentar al máximo la formación de nuevos vasos, la recuperación de la densidad microvascular y la perfusión microvascular. Desde este punto de vista, el estudio de Ríos-Navarro et al.¹⁴ puede indicar que la vía del HIF-1-alfa es una de las principales dianas terapéuticas para intensificar el fenómeno de angiogénesis espontánea.

Teniendo en cuenta todos estos factores, el estudio tiene especial interés; hasta ahora, muchos estudios se han centrado en la angiogénesis en el contexto del IAM, mientras que pocos han investigado el papel de la angiogénesis y sus mecanismos en la recuperación de la OMV. Muchos estudios preclínicos han evaluado tratamientos proangiogénicos con resultados discordantes¹⁷, pero han sido el fundamento de numerosos ensayos clínicos que han propuesto formas de optimizar los tratamientos proangiogénicos, como la estimulación de la angiogénesis y, finalmente, el uso de células progenitoras. La progresión de la OMV contribuye al remodelado del ventrículo izquierdo y al pronóstico; por

consiguiente, los estudios futuros deberán centrarse en tratamientos con un efecto favorable en la reversibilidad de la OMV, tomando la neoangiogénesis como principal diana terapéutica.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2016;37:1024–1033.
2. Hervas A, de Dios E, Forteza MJ, et al. Intracoronary Infusion of Thioflavin-S to Study Microvascular Obstruction in a Model of Myocardial Infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:928–934.
3. Poli A, Fétiveau R, Vandoni P, et al. Integrated analysis of myocardial blush and ST-segment elevation recovery after successful primary angioplasty: Real-time grading of microvascular reperfusion and prediction of early and late recovery of left ventricular function. *Circulation*. 2002;106:313–318.
4. Niccoli G, Cosentino N, Lombardo A, et al. Angiographic patterns of myocardial reperfusion after primary angioplasty and ventricular remodeling. *Coron Artery Dis*. 2011;22:507–514.
5. Galiuto L, Lombardo A, Maseri A, et al. Temporal evolution and functional outcome of no reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalisation. *Heart*. 2003;89:731–737.
6. Liu KL, Lin SM, Chang CH, Chen YC, Chu PH. Plasma angiopoietin-1 level, left ventricular ejection fraction, and multivessel disease predict development of 1-year major adverse cardiovascular events in patients with acute ST elevation myocardial infarction - a pilot study. *Int J Cardiol*. 2015;182:155–160.
7. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature*. 2000;407:242–248.
8. Kido M, Du L, Sullivan CC, et al. Hypoxia-inducible factor 1- α reduces infarction and attenuates progression of cardiac dysfunction after myocardial infarction in the mouse. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2116–2124.
9. Qing G, Simon MC. Hypoxia inducible factor-2 α : a critical mediator of aggressive tumor phenotypes. *Curr Opin Genet Dev*. 2009;19:60–66.
10. Skuli N, Majmundar AJ, Krock BL, et al. Endothelial HIF-2 α regulates murine pathological angiogenesis and revascularization processes. *J Clin Invest*. 2012;122:1427–1443.
11. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003;9:669–676.
12. Galaup A, Gomez E, Souktani R, et al. Protection against myocardial infarction and no-reflow through preservation of vascular integrity by angiopoietin-like 4. *Circulation*. 2012;125:140–149.
13. Lee KW, Lip GY, Blann AD. Plasma angiopoietin-1, angiopoietin-2, angiopoietin receptor tie-2, and vascular endothelial growth factor levels in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110:2355–2360.
14. Ríos-Navarro C, Hueso L, Miñana G, et al. Coronary Serum Obtained After Myocardial Infarction Induces Angiogenesis and Microvascular Obstruction Repair. Role of Hypoxia-inducible Factor-1A. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:440–449.
15. Niccoli G, Fracassi F, Cosentino N, et al. No-reflow reversibility: a study based on serial assessment of multiple biomarkers. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6:798–807.
16. Hueso L, Ríos-Navarro C, Ruiz-Sauri A, et al. Dynamics and implications of circulating anti-angiogenic VEGF-A165b isoform in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Sci Rep*. 2017;7:9962.
17. Haider H, Akbar SA, Ashraf M. Angiomyogenesis for myocardial repair. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11:1929–1944.