Nature Communications: Identificado un nuevo mecanismo que puede ayudar a potenciar la angiogénesis

06/05/2019

Imagen: Las células endoteliales individuales tienen diferentes códigos de barras fluorescentes y estimulaciones mitogénicas, lo que permite el mapeo no invasivo del destino de sus comportamientos proliferativos y migratorios a lo largo del tiempo.

Un equipo de investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), dirigido por Rui Benedito, ha encontrado un mecanismo celular y molecular que puede ayudar a inducir una angiogénesis productiva y sostenible en los tejidos que han experimentado una reducción del riego sanguíneo –isquémicos-.

Hasta ahora, los tratamientos dirigidos a la regeneración tisular basados en la administración de factores de crecimiento vascular no han logrado inducir una angiogénesis -el proceso por el que los organismos producen vasos sanguíneos nuevos- efectiva. Los resultados, que se publican en *Nature Communications*, sugieren que este nuevo mecanismo identificado debe considerarse para lograr una modulación terapéutica óptima de la angiogénesis en situaciones de enfermedad cardiovascular.

Al igual que las carreteras y autopistas que conectan las ciudades, los vasos sanguíneos tienen un papel fundamental en el desarrollo y la función de los tejidos. La inhibición del crecimiento de vasos sanguíneos es un objetivo terapéutico importante en el cáncer, mientras que la inducción de la angiogénesis tiene el potencial de promover la formación de nuevos vasos y la regeneración de tejidos en enfermedades cardiovasculares.

Durante las últimas dos décadas, los científicos han identificado numerosos mecanismos moleculares pro y anti-angiogénicos que deben estar correctamente equilibrados para lograr el desarrollo adecuado de los vasos sanguíneos en cualquier tejido. Los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), secretados por tejidos isquémicos o hipóxicos, promueven la angiogénesis al inducir la proliferación y migración vascular. Investigaciones anteriores realizadas por el grupo de Rui Benedito demostraron que las células de los vasos sanguíneos se resisten y se oponen a estas señales mitogénicas externas a través de un mecanismo de señalización intercelular receptor-ligando llamado Notch.

La opinión actual es que un aumento en la concentración de VEGF, o una disminución en la señalización de Notch vascular, incrementa tanto la proliferación vascular como el crecimiento. Esto ha llevado al desarrollo y uso de compuestos farmacológicos que promueven la vía de señalización de VEGF o bloquean la función de los inhibidores de la angiogénesis natural, como la vía de señalización de Notch, para inducir la estimulación mitogénica y la angiogénesis en entornos de enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, gracias a sofisticados modelos de ratones de mosaico genético y herramientas de imagen celular, el grupo dirigido por Rui Benedito, descubrió que el efecto de estos compuestos farmacológicos varía con el tiempo y en el contexto vascular de la angiogénesis.

Los resultados publicados en *Nature Communications* indican que la alta estimulación mitogénica inducida por VEGF (o inhibición de Notch), detiene la proliferación de vasos angiogénicos, mientras que al mismo tiempo induce la proliferación de vasos más maduros, que son menos relevantes para una angiogénesis efectiva en el contexto de la enfermedad. “La detención observada en la angiogénesis se debe a la existencia de una dosis-respuesta en forma de campana para la estimulación mitogénica. A altos niveles de estimulación mitogénica, las células endoteliales migran y ramifican, pero no proliferan, lo que en última instancia afecta el desarrollo sostenible de los vasos sanguíneos y al crecimiento o la regeneración de los tejidos circundantes”, aclara Rui Benedito.

Además, el nuevo mecanismo identificado también podría explicar el fracaso de algunos ensayos clínicos que buscan aumentar la angiogénesis en corazones isquémicos después de un infarto de miocardio.

Rui Benedito añade que los resultados "aumentan significativamente nuestra comprensión de la biología de los vasos sanguíneos y nos permitirán idear mejores estrategias terapéuticas para inducir una angiogénesis efectiva en tejidos dañados o isquémicos".

- Pontes-Quero, S., Fernandez-Chacon, M., Luo, W., Lunella, F. F., Casquero-Garcia, V., Garcia-Gonzalez, I., . . . Benedito, R. (2019). High mitogenic stimulation arrests angiogenesis. Nature Communications, 10(1), 2016. doi:10.1038/s41467-019-09875-7

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-communications-identificado-un-nuevo-mecanismo-que-puede-ayudar-potenciar