Nature: Desvelado un nuevo mecanismo para el desarrollo de las arterias

09/12/2020

Científicos del CNIC han descubierto un mecanismo celular y molecular que puede ayudar a promover la arterialización y perfusión en los tejidos que han sufrido una reducción del riego sanguíneo.

Una investigación llevada a cabo por científicos del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), liderados por **Rui Benedito**, no solo ha dado un gran paso en la comprensión de la biología de los vasos sanguíneos, sino que, sus resultados, permitirán diseñar mejores estrategias terapéuticas para inducir una vascularización y una perfusión más efectiva en tejidos lesionados o isquémicos.

El estudio, que se publica en *Nature*, ha descubierto un **nuevo mecanismo celular y molecular que es esencial para el desarrollo de arterias** a partir de capilares sanguíneos, un proceso biológico designado como arterialización. La activación de este mecanismo en los tejidos que han

sufrido una reducción transitoria o permanente del riego sanguíneo, como ocurre tras un infarto de miocardio, podría mejorar la regeneración y función del tejido cardiaco.

Hasta ahora, se pensaba que este proceso de arterialización dependía de la diferenciación y especificación de una célula progenitora en una célula arterial, proceso que se producía mediante la activación transcripcional y remodelado del ADN. Sin embargo, estos nuevos resultados muestran que la arterialización requiere la supresión del metabolismo y progresión del ciclo celular, un evento necesario y suficiente para desencadenar una diferenciación y desarrollo arterial adecuados.

En los últimos 20 años, los científicos han descubierto diferentes mecanismos celulares y moleculares que son esenciales para la formación y diferenciación de las arterias y las venas. Los primeros vasos sanguíneos que se desarrollan en cualquier órgano en crecimiento son, inicialmente, inmaduros y forman una red vascular indiferenciada y rudimentaria, explican los investigadores del CNIC. Esta red o plexo vascular precursor está formada por células endoteliales y es relativamente poco eficaz a la hora de transportar la sangre; es decir, es como si existiera un sistema de carreteras para la regulación del tráfico de vehículos, pero sin que se hubieran construido las autopistas.

Los investigadores han visto que las arterias se forman mediante la supresión de genes involucrados en la progresión del ciclo celular

Sin embargo, gracias a la acción concertada de varias vías genéticas, incluidas las vías de señalización del receptor Notch y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), se inicia la diferenciación y movilización de un subconjunto de células en estos vasos rudimentarios para formar las futuras arterias y venas.

Los autores de la investigación explican que la formación de un sistema vascular jerárquico compuesto por vasos conductores más grandes resulta esencial para transportar la sangre de manera eficiente dentro y fuera de los tejidos. “**Un fallo en este sistema es la causa de muerte embrionaria prematura o de distintas enfermedades potencialmente mortales que surgen por malformaciones vasculares que pueden provocar desde un accidente cerebrovascular, una reducción en el aporte de oxígeno o una mala perfusión tisular**”, aseguran.

Para que se inicie una correcta especificación arterial es preciso que, inicialmente, se produzcan dos eventos: la activación de VEGF y de la vía de señalización de Notch. “**Notch** es un sistema de señalización celular capaz de regular directamente la transcripción de una inmensa variedad de genes que alterarán la biología de una célula –explica Rui Benedito-. Cuando esta vía no se activa en las células endoteliales, se produce el fallo de la especificación arterial y de su desarrollo y, por ello, solo se pueden formar células endoteliales capilares y venosas”.

Esto llevó a la opinión de que las arterias se constituyen mediante la inducción de un programa de cambio genético arterial altamente conservado y dependiente de Notch en un subconjunto de células endoteliales. Se pensaba que, dicho programa genético, era esencial para que las células endoteliales se diferenciaran, migraran y formaran arterias.

Gracias al uso de sofisticados modelos genéticos de ratones de imagen y mapeado celular (fate mapping), el grupo de Rui Benedito ha desvelado que las células con distintos niveles de señalización Notch están sesgadas, pero no genéticamente predeterminadas, ya que pueden adoptar distintos destinos arteriovenosos si se encuentran en un contexto biofísico adecuado.

El estudio propone que el bloqueo selectivo de la proliferación y el metabolismo celular puede mejorar la vascularización terapéutica en la enfermedad cardiovascula

Wen Luo, el primer autor del estudio, descubrió que la función principal de VEGF y Notch en las células endoteliales sometidas a arterialización es inhibir Myc y su papel promotor del ciclo y metabolismo celular, y que dicha inhibición por sí solo puede inducir un sesgo efectivo en la arterialización.

Los resultados, además, tienen importantes implicaciones en cuanto al uso de compuestos

farmacológicos dirigidos a estimular la angiogénesis -formación de los vasos sanguíneos- en la enfermedad isquémica cardiovascular.

Así, el estudio sugiere que los **fármacos proangiogénicos que estimulan la proliferación general de vasos sanguíneos suprimirían la arterialización. “La clave ahora será identificar nuevas formas de eliminar las señales de proliferación exclusivamente en las células prearteriale**s, para así poder inducir una arterialización eficaz al mismo tiempo que se promueve la angiogénesis capilar”, añade Rui Benedito.

Los investigadores concluyen que, desde un punto de vista traslacional, la capacidad de modular la identidad arterial o venosa de los vasos sanguíneos es de gran interés para el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria y la isquemia del miocardio. Los resultados obtenidos pueden permitir una mejor inducción del proceso de arterialización durante el crecimiento o regeneración tisular, o en la enfermedad cardiovascular isquémica.

La investigación ha recibido financiación del European Research Council (ERC) Starting 880 Grant AngioGenesHD (638028).

- Luo, W., Garcia-Gonzalez, I., Fernández-Chacón, M. et al. Arterialization requires the timely suppression of cell growth. Nature (2020). https://doi.org/10.1038/s41586-020-3018-x

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-desvelado-un-nuevo-mecanismo-para-desarrollo-arterias