

## Papel del factor de crecimiento vascular (VEGF) en la respuesta proliferativa endotelial

C. Caramelo, M. A. Castilla, F. R. González-Pacheco, O. Martín y M. V. Álvarez Arroyo  
Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

La angiogénesis<sup>a</sup>, cuya base fenomenológica es la proliferación endotelial, es un mecanismo controlado por una regulación estricta que, en la vida adulta, sólo se pone en marcha en condiciones de agresión vascular. La definición de «agresión» en este contexto abarca desde el mero daño mecánico representado por la pérdida de continuidad de un vaso, hasta la falta de nutrientes que ocurre en los procesos de oclusión vascular o a la fuente de daño originada por metabolitos oxidantes (formas moleculares reactivas de oxígeno, FMRO<sup>b</sup>).

Ejemplos típicos de angiogénesis son la proliferación de vasos en una neoplasia o el desarrollo de circulación colateral en condiciones de hipoxia/anoxia tisular, como la que ocurre en órganos isquémicos. Existen, sin embargo, diferencias que merece la pena mencionar. En el caso de la proliferación vascular en el seno de tumores, que se ilustra en la figura 1, el proceso se inicia, aparentemente, por la secreción de factores quimiotácticos y proliferativos del endotelio por parte de las células tumorales. Este hecho determina un cambio funcional del endotelio, que adquiere capacidad migratoria, proliferativa y de degradación proteolítica de la membrana basal. En el caso de la hipoxia, no está claro cual es el punto de partida del mecanismo de neovasculariza-

ción, pero aparentemente las moléculas de señalización de este proceso se producen en el mismo tejido vascular.

En los últimos años se ha llevado a cabo un intenso esfuerzo investigacional tendiente a identificar y caracterizar las moléculas que intervienen en el proceso angiogénico. No es nuestro propósito hacer una enumeración exhaustiva de las mismas, pero entre ellas hay algunas cuya importancia se ha establecido fuera de toda duda. En la [tabla I](#) puede verse una lista de moléculas con capacidad reguladora sobre la proliferación vascular, tanto en el sentido de la estimulación como el de la inhibición.

**Tabla I.** Efectos proliferativos sobre células de la pared vascular

Agente	Célula endotelial	CMLV
PDGF	si/no	si
FGFa	si	si
FGFb	si	si
EGF	si	si
TGF-β	no	si/no
ET-1	si	si
VEGF	si	no

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas, FGFa/b: Factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico, EGF: Factor de crecimiento endotelial; TGF-β: Factor de crecimiento tisular β, ET-1: Endotelina-1, VEGF: Factor de crecimiento de endotelio vascular, CMLV: células de músculo liso vascular.

De entre estos agentes resalta por sus características particulares, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) que, dentro de la pared vascular, posee un efecto prácticamente exclusivo sobre el crecimiento endotelial<sup>c</sup> sin afectar a otros tipos celulares. El VEGF es un péptido que se sintetiza al menos 4 isoformas de diferente longitud (121, 165, 189 y 206 aminoácidos), de las cuales el VEGF 121

Correspondencia: Dr. Carlos Caramelo  
Jefe de Nefrología  
Fundación Jiménez Díaz  
Avda. Reyes Católicos, 2  
28040 Madrid

<sup>a</sup> Este artículo trata aspectos relacionados con el papel del VEGF en la angiogénesis, es decir, en la proliferación vascular a partir de vasos preexistentes, que es un proceso característico de la vida extrauterina. No incluimos datos de vasculogénesis, o sea generación de vasos a partir de precursores no diferenciados, que es un proceso típico de las estructuras embrionarias.

<sup>b</sup> Con la expresión FMRO nos referimos de modo genérico a los compuestos con características de radical libre de O<sub>2</sub>, como por ej. el anión superóxido, y a aquellos que, como el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, sin ser en sí mismos un radical libre de O<sub>2</sub>, son capaces de generarlos a través de una secuencia de reacciones.

<sup>c</sup> Si bien en una primera etapa sólo se encontraron receptores de VEGF en las células endoteliales, hay datos recientes que indican que otros tipos celulares, como por ejemplo células mesangiales u osteoblastos, poseen receptores de VEGF.

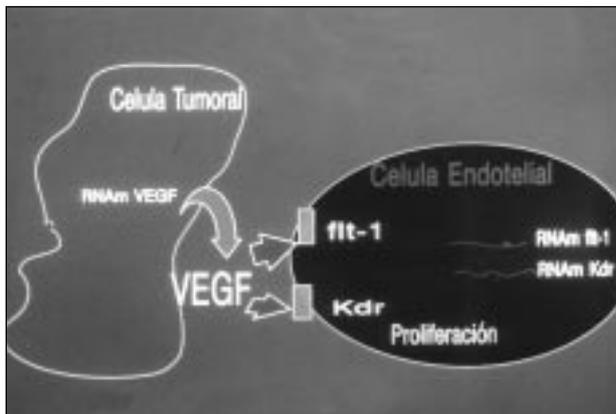
es soluble y no se une a heparina/heparinoides; el VEGF 165, la forma más abundante, es a la vez soluble y se une a heparina, mientras que los VEGFs 189 y 206 son prácticamente insolubles y existen sólo como moléculas ligadas a glicoproteínas de matriz con grupos de tipo de la heparina. Se ha identificado producción de VEGF por un número considerable de tipos celulares (tabla II). Los estímulos capaces de influir en la producción de VEGF son a su vez variados (tabla III).

**Tabla II.** Tipos celulares que liberan VEGF

Tumorales: muchos tipos.  
Folículo-estelares de la pituitaria anterior.  
Músculo liso vascular y miocardio.  
Mesangiales.  
Monocitos.  
Fibroblastos.  
Queratinocitos.  
Osteoblastos.  
Astrocitos.

**Tabla III.** Producción autocrina/paracrina de VEGF: estímulos

Hipoxia.  
Productos avanzados de glicosilación (AGEs).  
Interleuquina 1 y 6 (IL-1, IL-6).  
Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF).  
Factor de crecimiento epitelial (EGF).  
Factor de crecimiento tisular  $\beta$  (TGF- $\beta$ ).  
Radicales libres de O<sub>2</sub>.  
Adenomas.  
Metales de transición.



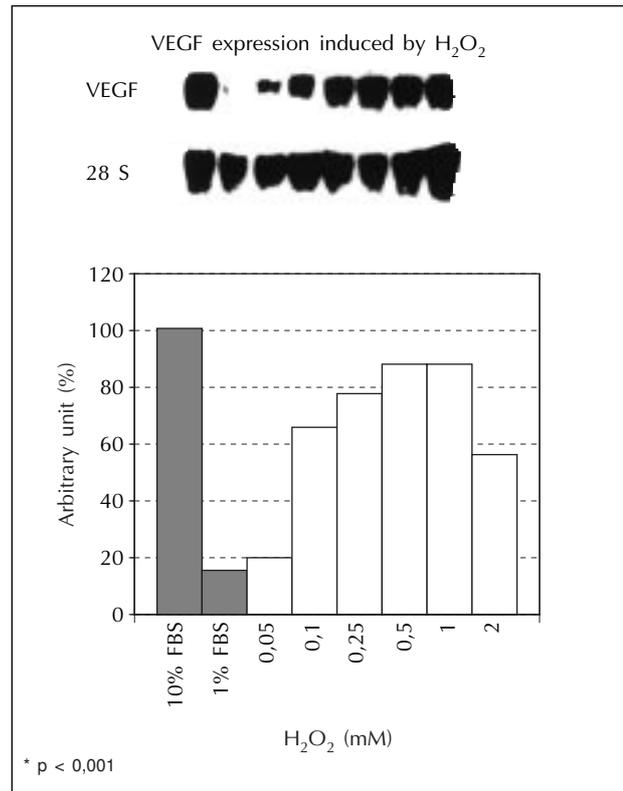
**Fig. 1.**—Esquema del papel del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en la angiogénesis tumoral. Flt-1 y KDR: receptores de VEGF con mecanismo de protein-quinasa. En breve, la célula tumoral sintetiza VEGF, que sale al medio exterior y se une a receptores específicos en el endotelio, provocando la proliferación de las células endoteliales y el consiguiente desarrollo de capilares neoformados.

**Tabla IV.** VEGF: efectos biológicos

Mitogénesis de células endoteliales.  
Vasopermeabilidad.  
Expresión de serina proteasas.  
Expresión de colagenasa.  
Producción de óxido nítrico y vasodilatación.  
Estimulación del transporte de hexosas.

El VEGF está dotado de una serie de efectos biológicos relevantes; los principales de entre estos se enumeran en la tabla IV. Estos efectos se ejercen a través de dos receptores con actividad de tirosina quinasa, denominados en la especie humana como KDR-1 y flt-1<sup>1</sup> (fig. 1).

Un aspecto principal del VEGF reside en las situaciones patológicas en las que se ha visto un aumento de su expresión y en las posibles aplicaciones terapéuticas que pueden desarrollarse. Un ejemplo de especial interés es el aumento de ex-



**Fig. 2.**—Expresión de VEGF inducida por peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). En las bandas superiores se puede observar la intensidad de producción de ARN mensajero de VEGF comparado con un gen, el de 28 S, no estimulado por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. En la parte inferior de la figura, se muestra una gráfica cuantitativa obtenida por densitometría (González Pacheco y cols., datos presentados en el 30th Meeting de la Am Soc Nephrol, San Antonio, Tx, noviembre de 1997).

presión de VEGF en un gran número de neoplasias, en las que parece cumplir un papel crítico en el desarrollo de la vascularización tumoral<sup>2,3,4</sup>. Otra entidad donde el VEGF posee un rol patogénico de primer orden es la neovascularización retiniana de la diabetes mellitus<sup>5</sup>. En experimentos recientes de nuestro laboratorio, hemos encontrado interacciones del VEGF de interés potencial en patofisiología. Como ejemplos, podemos citar el incremento de expresión de VEGF por células de músculo liso vascular en cultivo tratadas con FMRO (fig. 2) y la interacción positiva entre VEGF y eritropoyetina recombinante humana evidenciada por el aumento de respuesta proliferativa y de calcio intracelular al VEGF y, de expresión de flt-1 y KDR-1 en células endoteliales tratadas con eritropoyetina (fig. 3).

En cuanto a desarrollos terapéuticos, éstos básicamente consisten en, por distintos métodos, au-

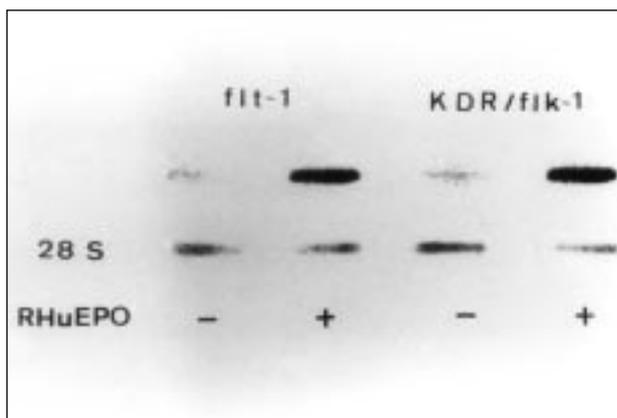


Fig. 3.—Aumento de expresión de ARNm de los receptores de VEGF, flt-1 y KDR/flk-1, en células endoteliales tratadas con eritropoyetina humana recombinante CRHuEPO (Alvarez Arroyo y cols., datos presentados en el 30th Meeting de la Am Soc Nephrol, San Antonio, Tx, noviembre de 1997).

mentar o disminuir las concentraciones tisulares de VEGF, según se quiera favorecer o interferir, respectivamente, con el desarrollo de vascularización. Como ejemplos, se están intentando implementar tratamientos para fomentar el desarrollo de circulación colateral de miembros inferiores o coronarias algunos de los cuales ya han sido ensayados con resultados prometedores<sup>6,7</sup>.

Estos tratamientos administran tanto el péptido de VEGF recombinante, para acción directa, como ADN u oligonucleótidos de VEGF para promover su síntesis. Estos intentos permiten preveer un campo de aplicaciones del VEGF del más alto interés y en un futuro cercano.

### Bibliografía

1. Ferrara N, Davis-Smyth T: The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 18: 4-25, 1997.
2. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, Winkler M, Ferrara N: Humanization of antivascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and others disorders. *Cancer Res* 57: 4593-4599, 1997.
3. Warren RS, Yuan H, Matli MR, Ferrara N, Donner DB: Induction of vascular endothelial growth factor by insulin-like growth factor 1 in colorectal carcinoma. *J Biol Chem* 271: 29483-29488, 1996.
4. Kim KJ, Winer J, Armanini M, Gillet N, Phillips HS, Ferrara N: Inhibition of VEGF induced angiogenesis suppresses tumour growth *in vivo*. *Nature* 362: 841-844, 1993.
5. Mathews MK, Merges C, McLeod DS, Luty GA: Vascular endothelial growth factor and permeability changes in human diabetic rethinopathy. *Invest Ophthalmol* 38: 2729-2741, 1997.
6. Isner JM, Pieczek A, Schainfeld R, Blair R, Haley L, Asahara T, Rosenfield K, Razvi S, Walsh K, Symes JF: Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of VEGF 165 in patient with ischaemic limb. *Lancet* 348: 370-374, 1996.
7. Van Belle E, Tio FO, Couffinhal T, Maillard L, Passeri J, Isner JM: Stent endothelialization. Time course, impact of local catheter, feasibility of recombinant protein administration and response to cytokine expression. *Circulation* 95: 438-448, 1997.