

# Impacto de los inhibidores de la angiogénesis en el tratamiento de la hipertensión portal

MERCEDES FERNÁNDEZ

Unidad de Hepatología. Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. España.

La hipertensión portal es la complicación más frecuente que se desarrolla en pacientes con cirrosis hepática y es una de las principales causas de muerte y trasplante hepático en todo el mundo<sup>1</sup>. El síndrome de hipertensión portal se caracteriza por un aumento patológico de la presión portal, con desarrollo de circulación esplácnica hiperdinámica y formación de vasos colaterales portosistémicos, que incluyen las varices gastroesofágicas<sup>1</sup>. Un diseño exitoso del tratamiento médico de la hipertensión portal requiere un mejor conocimiento de los mecanismos causales de estas anomalías circulatorias.

Tradicionalmente, se consideraba que los vasos colaterales se formaban a partir de la apertura de vasos sanguíneos preexistentes como consecuencia mecánica del aumento de la presión portal, y que la circulación esplácnica hiperdinámica estaba principalmente mediada por un aumento de vasodilatación esplácnica<sup>1</sup>. Una posibilidad muy atractiva es que el desarrollo de colaterales y de hiperemia esplácnica en la hipertensión portal también podría estar favorecido por procesos de angiogénesis, es decir, procesos de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes<sup>2</sup>.

### Puntos clave

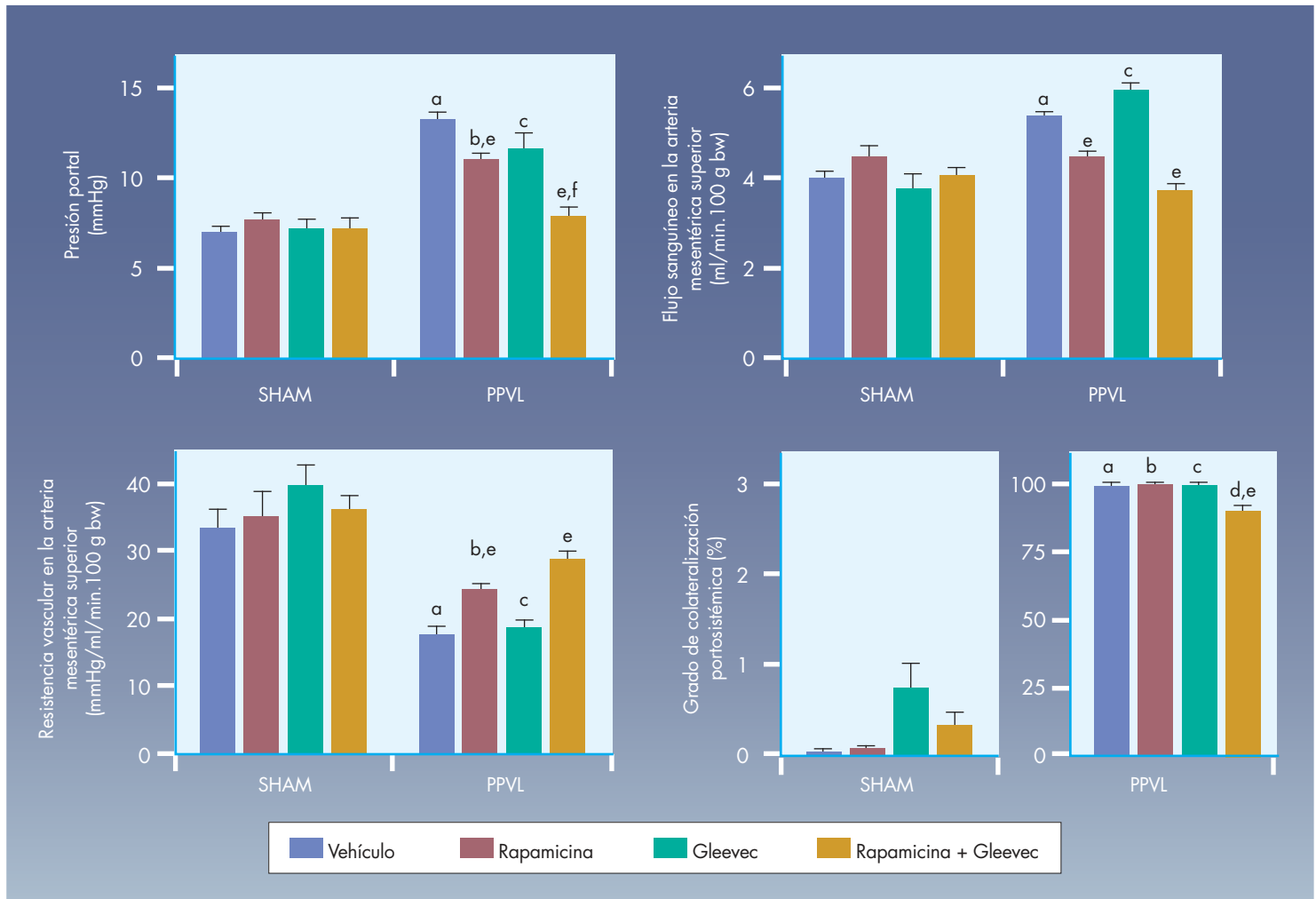
- Estudios recientes han demostrado que la angiogénesis, es decir, la formación de vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes, es un acontecimiento clave en la fisiopatología de la hipertensión portal, que contribuye al desarrollo y el mantenimiento de neovascularización esplácnica, circulación esplácnica hiperdinámica y colateralización portosistémica.
- La angiogénesis también está estrechamente asociada al desarrollo de fibrosis intrahepática y su progresión hacia cirrosis y cáncer de hígado.
- La administración del inhibidor de angiogénesis sorafenib en modelos experimentales de hipertensión portal y cirrosis presenta varios efectos beneficiosos al disminuir la neovascularización esplácnica, la presión portal y el flujo sanguíneo esplácnico, así como la colateralización portosistémica y la fibrosis e inflamación intrahepáticas.
- La evaluación de la eficacia potencial de fármacos antiangiogénicos en pacientes con cirrosis necesitará abordajes científicos muy rigurosos y cuidadosos que tengan en cuenta la dosis óptima para mantener eficacia (asumiendo que hay eficacia) sin afectar a otros procesos fisiopatológicos dependientes de angiogénesis, y que consideren también hasta qué punto la administración crónica será tolerable y segura.

## Angiogénesis en la hipertensión portal

Investigaciones recientes han demostrado que, en efecto, la angiogénesis es un acontecimiento clave en la patogenia de la hipertensión portal, que contribuye al desarrollo y el mantenimiento de colateralización portosistémica, neovascularización esplácnica y circulación esplácnica hiperdinámica. Así, en estudios en animales de experimentación, se ha observado una excesiva neovascularización esplácnica y una marcada prevención de las anomalías circulatorias asociadas a la hipertensión portal tras la administración de compuestos antiangiogénicos que inhiben de forma específica la ruta de señalización del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)<sup>3-6</sup>. Estos hallazgos indican que la inhibición terapéutica de la angiogénesis podría ser potencialmente útil para reducir la morbilidad y la mortalidad en pacientes con enfermedades crónicas del hígado.

## Inhibición combinada de VEGF y PDGF

En la práctica clínica, la hipertensión portal suele representar un problema grave sólo cuando ya está bastante avanzada y se asocia a manifestaciones clínicas. Por lo tanto, para que las terapias antiangiogénicas sean clínicamente relevantes, éstas deberían ser capaces no sólo de prevenir, sino también de re-



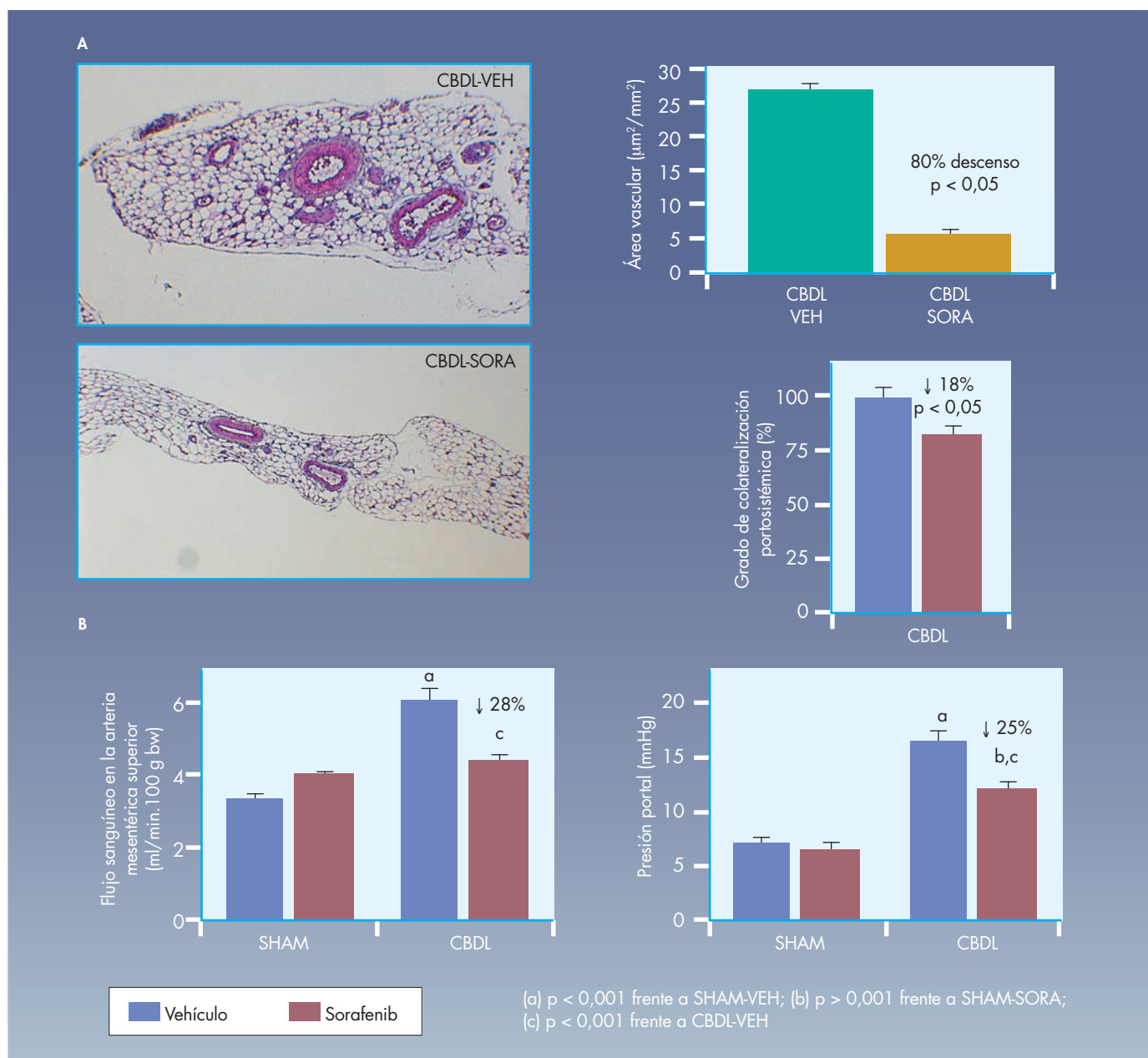
**Figura 1.** Efectos de rapamicina (inhibidor de la ruta del VEGF), Gleevec (inhibidor de la ruta del PDGF), una combinación de rapamicina más Gleevec o vehículo en la presión portal, el flujo sanguíneo esplácnico y la colateralización portosistémica en ratas con hipertensión portal inducida mediante ligadura parcial de la vena porta (grupo PPVL) y en ratas control sometidas a una operación ficticia (grupo SHAM). a:  $p < 0,05$  frente a SHAM-vehículo; b:  $p < 0,05$  frente a SHAM-rapamicina; c:  $p < 0,05$  frente a SHAM-Gleevec; d:  $p < 0,05$  frente a SHAM-rapamicina + Gleevec; e:  $p < 0,05$  frente a PPVL-vehículo; f:  $p < 0,01$  frente a PPVL-rapamicina.

vertir las anomalías circulatorias de la hipertensión portal una vez éstas están totalmente desarrolladas. Además, el VEGF estimula procesos de neovascularización actuando de forma coordinada con otros factores, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)<sup>2</sup>. El VEGF tiene un papel predominante en las fases iniciales de la formación de nuevos vasos sanguíneos, activando la proliferación de células endoteliales y la subsecuente formación de un tubo endotelial<sup>7,8</sup>, mientras que el PDGF se encarga de regular el recubrimiento del tubo endotelial con pericitos, proporcionando estabilización y maduración al vaso recién formado<sup>9,10</sup>. Esto justificaría por qué la inhibición simultánea de las rutas de señalización del VEGF y el PDGF es más efectiva como terapia antiangiogénica que la inhibición de sólo una de ellas<sup>11</sup>. Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, se han realizado estudios en ratas con hipertensión portal ya establecida que recibieron un tratamiento con una combinación de inhibidores de las rutas del VEGF y el PDGF. Los resultados de estos estudios demuestran que la inhibición simultánea de las cascadas de señalización del VEGF y el

PDGF causa una marcada regresión de la neovascularización esplácnica, disminuye el flujo sanguíneo esplácnico y reduce la presión portal en un 40% (fig. 1)<sup>5</sup>. Estos resultados son muy importantes ya que disminuciones de la presión portal de un 20% alcanzadas en pacientes con hipertensión portal tras tratamiento farmacológico conllevan reducciones relevantes del riesgo de complicaciones<sup>12,13</sup>. Estas observaciones tienen también importantes implicaciones clínicas, ya que indican que en ausencia de células perivasculares proliferantes (como sucede tras la inhibición de la ruta de señalización del PDGF) el endotelio es más vulnerable a terapias antiangiogénicas dirigidas contra células endoteliales, por ejemplo, aquellas que inhiben la señalización del VEGF<sup>11</sup>.

## Inhibidores multicinasa (sorafenib)

La demostración quizá más notable de que la angiogénesis tiene un papel primordial en la fisiopatología de la hipertensión

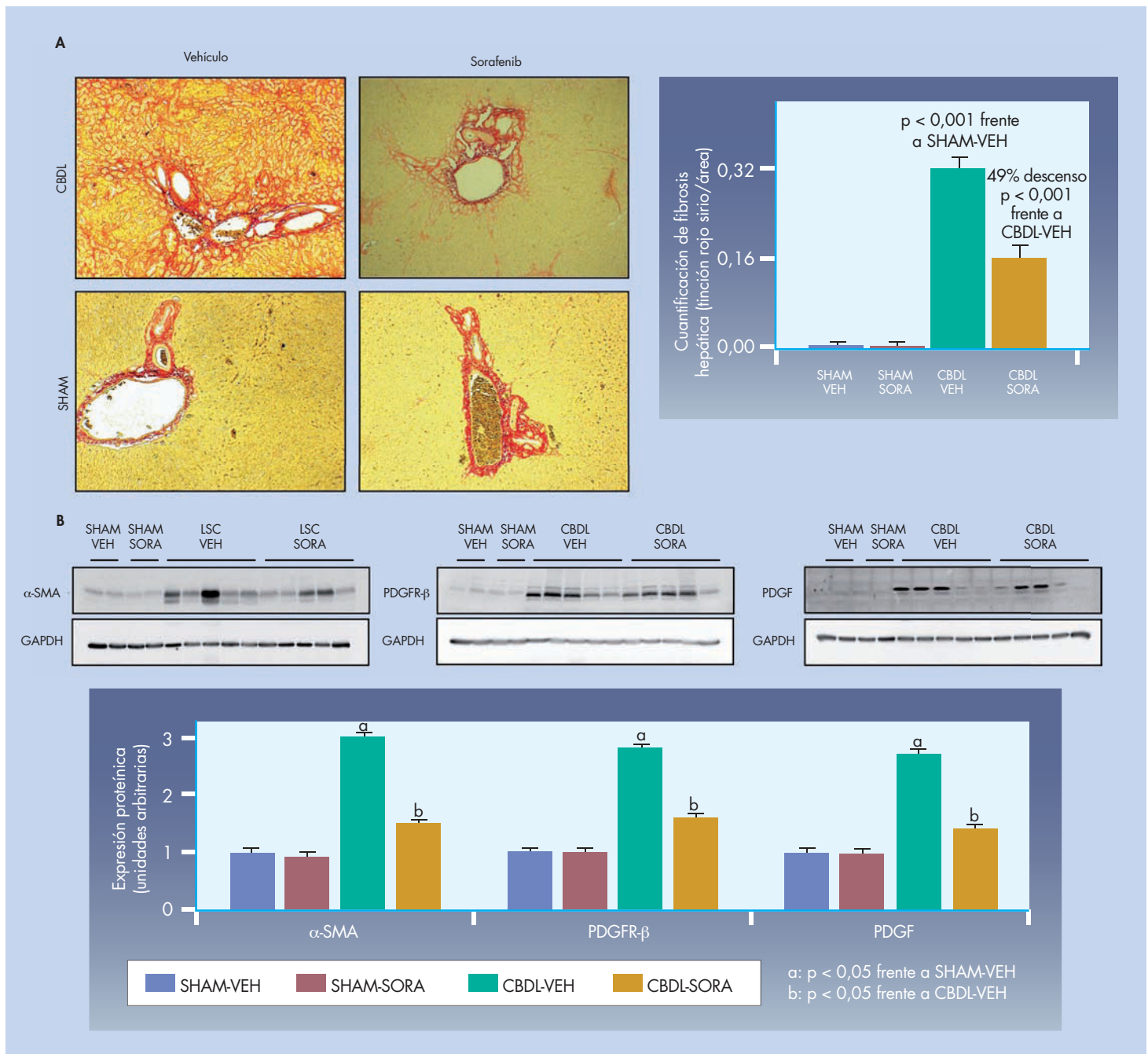


**Figura 2.** Efectos de sorafenib en la neovascularización esplácnica, el flujo sanguíneo esplácnico, la presión portal y la colateralización portosistémica en ratas cirróticas por ligadura y sección del colédoco (grupo CBDL) y en ratas control sometidas a una operación ficticia (grupo SHAM). Las imágenes histológicas corresponden a secciones de mesenterio teñidas con hematoxilina y eosina (H-E,  $\times 40$ ).

portal y la cirrosis hepática procede de estudios que utilizan sorafenib como inhibidor de neovascularización. Sorafenib es un inhibidor multikinasa que bloquea de forma potente las rutas de señalización proangiogénicas del VEGF, PDGF y RAF/MEK/ERK<sup>14-16</sup>. El tratamiento con sorafenib causó varios efectos beneficiosos en ratas cirróticas ya que disminuyó significativamente la neovascularización esplácnica, la presión portal y el flujo sanguíneo esplácnico (fig. 2)<sup>17</sup>. Sorafenib también redujo la colateralización portosistémica (fig. 2) y la fibrosis y la inflamación intrahepáticas (figs. 3 y 4), y así favorece el descenso de la resistencia vascular intrahepática y la presión portal<sup>18-20</sup>. Estos estudios abren nuevos horizontes hacia el tratamiento de la hipertensión portal y las enfermedades hepáticas crónicas.

## Regulación de la angiogénesis

Numerosos estudios en modelos experimentales actualmente están centrados en la identificación de los factores reguladores positivos y negativos de la angiogénesis en la hipertensión portal. Por ejemplo, se ha demostrado que un aumento de estrés oxidativo puede estimular la angiogénesis de forma directa, al activar la ruta de señalización del VEGF, y también de forma indirecta, al regular al alza la expresión de la enzima hemooxigenasa que, a su vez, es capaz de aumentar la expresión del VEGF<sup>21,22</sup>. Otros reguladores positivos de la angiogénesis en la hipertensión portal incluyen la proteína señalizadora apelina, la cual fue identificada como el ligando endógeno del receptor aco-



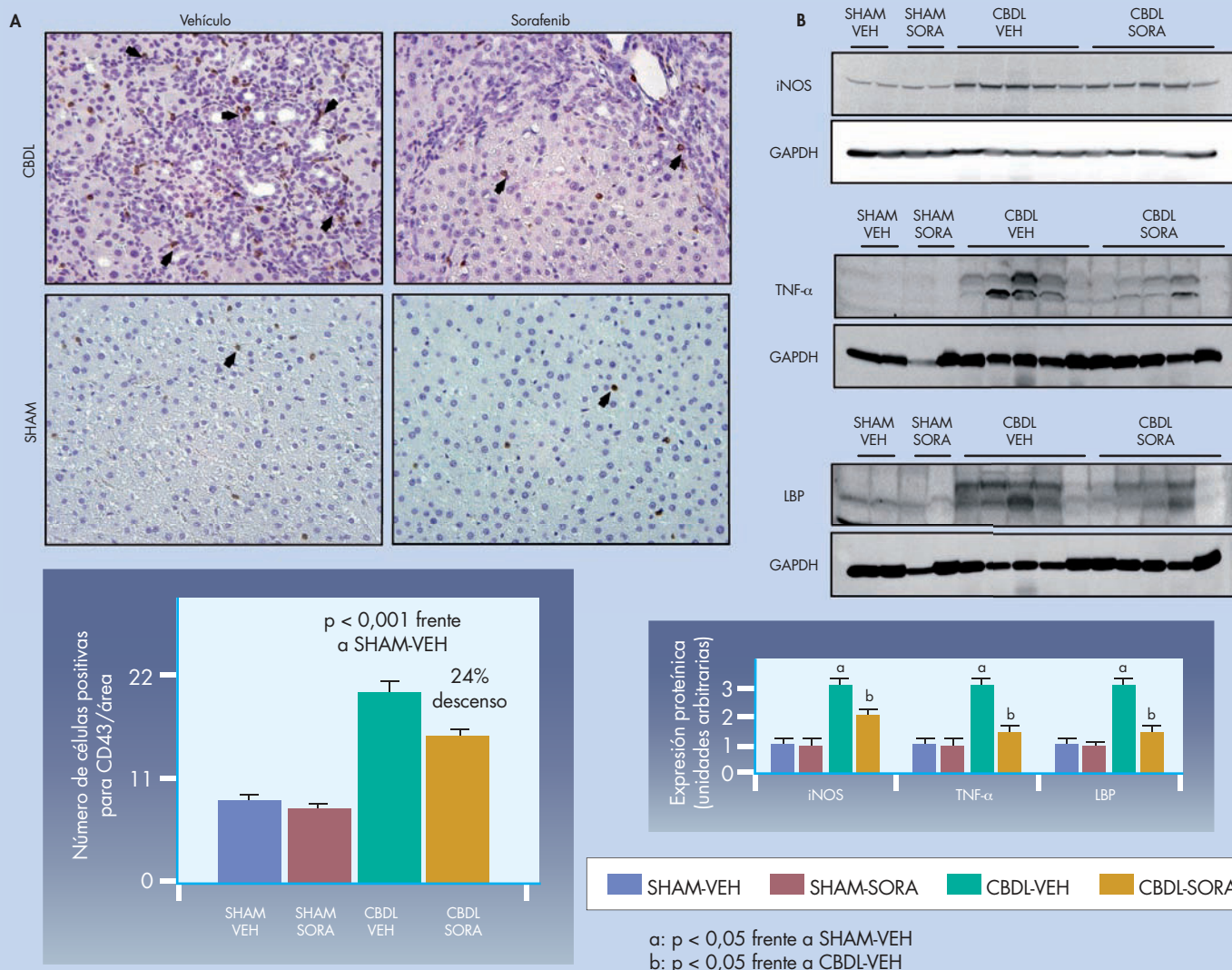
**Figura 3.** Efectos de sorafenib en la fibrosis intrahepática en ratas cirróticas por ligadura y sección del colédoco (grupo CBLD) y en ratas control sometidas a una operación ficticia (grupo SHAM). Las imágenes histológicas corresponden a secciones de hígado teñidas con rojo sirio ( $\times 50$ ). Se muestra también la medición de la expresión de las proteínas actina-alfa de músculo liso ( $\alpha$ -SMA), receptor-beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR- $\beta$  y PDGF, mediante análisis de Western blotting, en hígados de ratas CBLD y SHAM. Estas proteínas actúan como mediadores de la activación de las células hepáticas estrelladas (HSC). Ello indica que la atenuación de la fibrosis hepática causada por sorafenib podría estar mediada por la inhibición de la activación de las células estrelladas en respuesta al inhibidor multikinasa.

plado a proteína G, APJ<sup>23</sup>. La apelina y su receptor APJ se expresan abundantemente en la vasculatura esplácnica de ratas con hipertensión portal, y su inhibición específica se traduce en una marcada disminución de la neovascularización esplácnica y la colateralización portosistémica de estos animales<sup>24</sup>. Asimismo, la somatostatina podría constituir un regulador negativo de la angiogénesis en la hipertensión portal, ya que presenta efectos antiangiogénicos mediados por su receptor del subtipo 2<sup>25-27</sup>.

## Conclusiones

Las evidencias experimentales existentes hasta el momento demuestran que la angiogénesis es un proceso fundamental en la fisiopatología de la hipertensión portal, e indican que el control de la formación de nuevos vasos sanguíneos puede constituir una diana terapéutica prometedora para prevenir la progresión y promover la regresión de complicaciones asociadas a la hipertensión portal y las enfermedades hepáticas crónicas<sup>28,29</sup>.





**Figura 4.** Efectos de sorafenib en la inflamación intrahepática en ratas cirróticas por ligadura y sección del colédoco (grupo CBDL) y en ratas control sometidas a una operación ficticia (grupo SHAM). Las imágenes histológicas corresponden a secciones de hígado en las que se ha detectado la expresión de la proteína CD43 mediante inmunohistoquímica. Se observa la presencia de infiltrado inflamatorio en el hígado de ratas cirróticas CBDL, y una marcada atenuación de esta inflamación tras el tratamiento con sorafenib. Se muestra también la medición de la expresión de las proteínas proinflamatorias óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y proteína de unión al lipopolisacárido (LBP), mediante análisis de Western blotting, en hígados de ratas CBDL y SHAM.

## Bibliografía



●● Muy importante

- Rodriguez-Villarrupia A, Fernandez M, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension. *Ann Hepatol.* 2007;6:28-36.
- Folkman J, D'Amore PA. Blood vessel formation: what is its molecular basis? *Cell.* 1996;87:1153-5.
- Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology.* 2004;126:886-94.
- Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol.* 2005;43:98-103.

- Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E, Mendez R, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. *Hepatology.* 2007;46:1208-17.
- Geerts AM, De Vriese AS, Vanheule E, Van VH, Mortier S, Cheung KJ, et al. Increased angiogenesis and permeability in the mesenteric microvasculature of rats with cirrhosis and portal hypertension: an in vivo study. *Liver Int.* 2006;26:889-98.
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003;9:669-76.
- Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science.* 1989;246:1306-9.
- Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev.* 2008;22:1276-312.
- Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat Med.* 2003;9:685-93.
- Ferrara N, Alitalo K. Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors. *Nature Med.* 1999;5:1359-64.
- Escorsell A, Bosch J. Pathophysiology of variceal bleeding. En: Groszmann RJ, Bosch J, editores. *Portal Hypertension in the 21st Century.* Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2004. p. 155-66.
- Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology.* 2003;37:902-8.

14. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 2004;64:7099-109.
15. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:125-34.
16. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-90.
17. ●● Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C, Miquel R, Bosch J, Fernandez M. Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats. *Hepatology.* 2009;49:1245-56.
18. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005;115:209-18.
19. Lee JS, Semela D, Iredale J, Shah VH. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericyte? *Hepatology.* 2007;45:817-25.
20. Tugues S, Fernandez-Varo G, Munoz-Luque J, Ros J, Arroyo V, Rodes J, et al. Antiangiogenic treatment with sunitinib ameliorates inflammatory infiltrate, fibrosis, and portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology.* 2007;46:1919-26.
21. Angermayr B, Fernandez M, Mejias M, Gracia-Sancho J, Garcia-Pagan JC, Bosch J. NAD(P)H oxidase modulates angiogenesis and the development of portosystemic collaterals and splanchnic hyperemia in portal hypertensive rats. *Gut.* 2007;56:560-4.
22. Angermayr B, Mejias M, Gracia-Sancho J, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Fernandez M. Heme oxygenase attenuates oxidative stress and inflammation, and increases VEGF expression in portal hypertensive rats. *J Hepatol.* 2006;44:1033-9.
23. Cox CM, D'Agostino SL, Miller MK, Heimark RL, Krieg PA. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo. *Dev Biol.* 2006;296:177-89.
24. Tiani C, Garcia-Pras E, Mejias M, De Gottardi A, Berzigotti A, Bosch J, et al. Apelin signaling modulates angiogenesis and portosystemic collateral vessel formation in rats with portal hypertension. *J Hepatol.* 2009;50:296-305.
25. Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C, Bosch J, Fernandez M. The somatostatin analogue octreotide inhibits angiogenesis in the earliest, but not in advanced, stages of portal hypertension in rats. *J Cell Mol Med.* 2008;12:1690-9.
26. Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol.* 1999;20:157-98.
27. Woltering EA, Watson JC, Alperin-Lea RC, Sharma C, Keenan E, Kurozawa D, et al. Somatostatin analogs: angiogenesis inhibitors with novel mechanisms of action. *Invest New Drugs.* 1997;15:77-86.
28. ●● Fernandez M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol.* 2009;50:604-20.
29. ●● Shah V, Bruix J. Antiangiogenic therapy: not just for cancer anymore? *Hepatology.* 2009;49:1066-8.

## Bibliografía recomendada

Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C, Miquel R, Bosch J, Fernandez M. Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats. *Hepatology.* 2009;49:1245-56.

*Este trabajo investiga los efectos del inhibidor de angiogénesis sorafenib con un abordaje completo y sistemático que se enfoca simultáneamente en diferentes anormalidades circulatorias asociadas con la fisiopatología de la hipertensión portal (es decir, anormalidades en las circulaciones esplácnica, intrahepática, sistémica y portocolateral), mediante dos modelos experimentales de hipertensión portal y cirrosis.*

Shah V, Bruix J. Antiangiogenic therapy: not just for cancer anymore? *Hepatology.* 2009;49:1066-8.

*Se trata de un editorial sobre el artículo anterior donde se discute la posible utilidad terapéutica de una terapia antiangiogénica en pacientes con cirrosis e hipertensión portal.*

Fernandez M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol.* 2009;50:604-20.

*Este artículo revisa diversos trabajos de investigación traslacional que se han llevado a cabo recientemente acerca de los mecanismos moleculares de la angiogénesis y sus consecuencias en enfermedades hepáticas crónicas. Se pone énfasis en estudios que exploran diferentes estrategias terapéuticas dirigidas a contrarrestar la angiogénesis excesiva y prevenir la progresión de hipertensión portal, cirrosis y carcinoma hepatocelular.*