Artículo original

El suero de seno coronario tras un infarto de miocardio induce angiogénesis y reparación de la obstrucción microvascular. Implicación del factor inducible por hipoxia-1A

César Ríos-Navarro^{a,◇}, Luisa Hueso^{a,◇}, Gema Miñana^{a,b,c}, Julio Núñez^{a,b,c}, Amparo Ruiz-Sauri^{a,d},
María Jesús Sanz^{a,e}, Joaquin Cànoves^{a,b,c,f}, Francisco J. Chorro^{a,b,c,f}, Laura Piqueras^{a,*} y Vicente Bodí^{a,b,c,f,*}

^aInstituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA, Valencia, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

^cDepartamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

^dDepartamento de Patología, Universidad de Valencia, Valencia, España

^eDepartamento de Farmacología, Universidad de Valencia, Valencia, España

^fCentro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 15 de marzo de 2017

Aceptado el 21 de junio de 2017

Palabras clave:

Infarto de miocardio

Obstrucción microvascular

Angiogénesis

Suero

Factor inducible por hipoxia-1A

RESUMEN

Introducción y objetivos: El objetivo es estudiar la angiogénesis coronaria inducida por el suero coronario y la implicación del factor inducible por hipoxia-1A (FIH-1A) en la reparación de la obstrucción microvascular (OMV) tras un infarto agudo de miocardio (IAM).

Métodos: Se indujo un IAM en cerdos mediante oclusión coronaria durante 90 min. Se dividió a los animales entre 1 grupo de control y 4 grupos con IAM: sin perfusión y 1 min, 1 semana y 1 mes tras la perfusión. Se cuantificaron la OMV y la densidad microvascular. Se determinó la capacidad angiogénica del suero coronario mediante una prueba de tubulogénesis *in vitro*. Se determinaron las concentraciones circulantes del FIH-1A, su implicación en el miocardio infartado y el efecto del bloqueo del FIH-1A *in vitro*.

Resultados: En la zona infartada, la microvascularización disminuye tras 90 min de isquemia, la OMV aparece tras 1 min de perfusión, es máxima 1 semana tras la perfusión y se resuelve en 1 mes. La capacidad angiogénica del suero aumenta durante la isquemia y 1 min tras la perfusión (32 ± 4 y 41 ± 9 frente a 3 ± 3 tubos en el grupo de control; $p < 0,01$). Las concentraciones circulantes del FIH-1A se incrementan durante la isquemia (5 min de isquemia: 273 ± 52 frente a 148 ± 48 pg/ml de los controles; $p < 0,01$) y se hallan en la microvasculatura de todos los grupos con IAM (sin perfusión frente a control, el 67 $\pm$ 5% frente al 15 $\pm$ 17%; $p < 0,01$). El bloqueo del FIH-1A *in vitro* reduce la capacidad angiogénica inducida por el suero.

Conclusiones: El suero coronario activa la neoangiogénesis desde antes de la perfusión, y el FIH-1A podría tener un papel crucial. La capacidad angiogénica del suero coronario puede contribuir a la comprensión de la fisiopatología tras el IAM.

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

Coronary Serum Obtained After Myocardial Infarction Induces Angiogenesis and Microvascular Obstruction Repair. Role of Hypoxia-inducible Factor-1A

ABSTRACT

Introduction and objectives: Microvascular obstruction (MVO) exerts deleterious effects following acute myocardial infarction (AMI). We investigated coronary angiogenesis induced by coronary serum and the role of hypoxia-inducible factor-1A (HIF-1A) in MVO repair.

Methods: Myocardial infarction was induced in swine by transitory 90-minute coronary occlusion. The pigs were divided into a control group and 4 AMI groups: no reperfusion, 1 minute, 1 week and 1 month after reperfusion. Microvascular obstruction and microvessel density were quantified. The proangiogenic effect of coronary serum drawn from coronary sinus on endothelial cells was evaluated using an *in vitro* tubulogenesis assay. Circulating and myocardial HIF-1A levels and the effect of *in vitro* blockade of HIF-1A was assessed.

Results: Compared with control myocardium, microvessel density decreased at 90-minute ischemia, and MVO first occurred at 1 minute after reperfusion. Both peaked at 1 week and almost completely resolved

Keywords:

Myocardial infarction

Microvascular obstruction

Angiogenesis

Serum

Hypoxia-inducible factor-1A

* Autores para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Instituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA, Avda. Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, España.

Correo electrónico: piqueras_lau@gva.es (L. Piqueras), vicente.bodi@uv.es (V. Bodí).

◇ Ambos autores han contribuido por igual.

at 1 month. Coronary serum exerted a neoangiogenic effect on coronary endothelial cells in vitro, peaking at ischemia and 1 minute postreperfusion (32 ± 4 and 41 ± 9 tubes vs control: 3 ± 3 tubes; $P < .01$). Hypoxia-inducible factor-1A increased in serum during ischemia (5-minute ischemia: 273 ± 52 pg/mL vs control: 148 ± 48 pg/mL; $P < .01$) being present on microvessels of all AMI groups (no reperfusion: $67\% \pm 5\%$ vs control: $15\% \pm 17\%$; $P < .01$). In vitro blockade of HIF-1A reduced the angiogenic response induced by serum.

Conclusions: Coronary serum represents a potent neoangiogenic stimulus even before reperfusion; HIF-1A might be crucial. Coronary neoangiogenesis induced by coronary serum can contribute to understanding the pathophysiology of AMI.

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

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

HIF-1A: factor inducible por hipoxia-1A
IAM: infarto agudo de miocardio
OMV: obstrucción microvascular

INTRODUCCIÓN

En el infarto agudo de miocardio (IAM), la reperusión temprana de la arteria coronaria ocluida es el paso imprescindible para conservar la viabilidad del tejido miocárdico en peligro¹⁻³. Sin embargo, a pesar de que se restablezca satisfactoriamente el flujo de sangre por la arteria epicárdica, en un número considerable de pacientes la microcirculación puede seguir gravemente dañada. Este fenómeno, que se denomina obstrucción microvascular (OMV), consiste en una pérdida masiva de vasos pequeños y presagia un efecto negativo en la evolución clínica del paciente y el remodelado del ventrículo izquierdo^{2,4-6}. Se puede considerar a la OMV como uno de los efectos negativos de la lesión por isquemia-reperusión indeseada que se asocia paradójicamente con el restablecimiento del flujo sanguíneo en el área infartada. Con la reperusión, el suero coronario conlleva al mismo tiempo consecuencias beneficiosas y deletéreas^{1,7,8}.

La OMV es un proceso dinámico. En estudios experimentales y estudios de imagen cardiaca se ha observado no solo un inicio rápido tras la reperusión, sino también una tendencia a una resolución espontánea tardía (en semanas o meses) después del IAM^{4,6,9}. Indudablemente, la formación de nuevos vasos es de gran importancia en el restablecimiento de la circulación coronaria, puesto que aporta oxígeno y nutrientes, salva el miocardio isquémico, contribuye a la formación de una cicatriz sólida y evita el remodelado adverso del ventrículo izquierdo¹⁰⁻¹². Hay diversos factores relacionados con el proceso neoangiogénico. De ellos, el factor inducible por hipoxia-1A (FIH-1A) es el que parece desempeñar un papel crucial en diferentes situaciones fisiológicas y patológicas relacionadas con la formación de neovasos^{13,14}. La cronología y los mecanismos que regulan la neoangiogénesis y la reparación de la OMV después de un IAM todavía no están completamente esclarecidos.

Nuestra hipótesis es que el suero coronario fomenta la neoangiogénesis en las células endoteliales coronarias y, por consiguiente, contribuye a la reparación de la OMV desde las fases iniciales del IAM. En consecuencia, como parte de la multitud de efectos beneficiosos y perjudiciales causados por la reperusión tras el IAM, el suero coronario podría participar al mismo tiempo en la aparición de la OMV y el inicio de su reparación.

Mediante un modelo porcino de IAM y OMV altamente controlado y una prueba *in vitro* de tubulogénesis de las células endoteliales coronarias, los objetivos específicos del presente

estudio fueron: a) definir la evolución temporal de la pérdida de microvasos durante la aparición de la OMV y de la formación neovascular durante la reparación de la OMV; b) evaluar los efectos neoangiogénicos dinámicos del suero procedente de las venas coronarias en las células endoteliales coronarias desde el inicio de la isquemia hasta un tiempo después de la reperusión, y c) explorar el posible mecanismo del efecto del FIH-1A en el proceso angiogénico tras el IAM.

MÉTODOS

Protocolo experimental

Este estudio fue autorizado por el Comité para el Cuidado y Uso de Animales de la Universidad de Valencia y se atiene a lo indicado en la *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* publicada por los *National Institutes of Health* de Estados Unidos (*NIH Publication No. 85-23*, modificada en 1993), así como en la reglamentación europea (2010/63/EC) y nacional (RD53/2013). En el estudio experimental, se utilizaron hembras de cerdo doméstico jóvenes, de peso entre 25 y 30 kg.

Tras el acceso a la arteria descendente anterior izquierda proximal mediante catéter Amplatz Left 0,75 de 6 Fr por vía transfemoral, se colocó un balón de angioplastia ($2,5 \times 16$ mm) en la parte media de la arteria descendente anterior izquierda y se utilizó para inducir una isquemia coronaria aguda mediante el hinchado transitorio (90 min) del balón.

El protocolo experimental completo se validó con anterioridad y puede consultarse en otra fuente⁴.

Grupos experimentales

Los animales se distribuyeron en 1 grupo control y 4 grupos experimentales de IAM independientes. En los grupos de IAM, después de una oclusión de 90 min de la parte media de la arteria descendente anterior izquierda mediante el balón de angioplastia, los experimentos se clasificaron de la siguiente forma: a) ausencia de reperusión; b) 1 min; c) 1 semana, y d) 1 mes después de la reperusión ($n = 5$ cada uno). En el grupo de control ($n = 5$) se aplicó el mismo protocolo experimental utilizado en los grupos de IAM, pero no se hinchó el balón de angioplastia y, por consiguiente, no se indujo isquemia ni infarto.

Puede consultarse información adicional respecto a los materiales y métodos específicos en el [material suplementario](#).

RESULTADOS

Los experimentos en los controles fueron exitosos ($n = 5$). Se aplicó una oclusión de 90 min en la parte media de la arteria coronaria descendente anterior izquierda de 25 cerdos; 3 de ellos

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8676415>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8676415>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)