

CUANDO NUESTRAS ARTERIAS ENVEJECEN

por BEATRIZ MARTÍNEZ POVEDA

PROFESORA TITULAR E INVESTIGADORA. DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOQUÍMICA. UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

BMPOVEDA@UMA.ES

El envejecimiento de nuestras arterias supone un importante factor de riesgo cardiovascular, asociado a una falta de funcionalidad de los vasos sanguíneos y a una respuesta disminuida frente a diferentes estímulos, como la activación de la angiogénesis. De hecho, la falta de respuesta angiogénica asociada a la edad condiciona el mantenimiento de la red fisiológica vascular y la reparación de tejidos dañados tras episodios de isquemia. Mantener una buena salud cardiovascular pasa por mantener jóvenes nuestras arterias, y para ello, la prevención del daño oxidativo es fundamental, jugando un papel muy importante los compuestos bioactivos presentes en los alimentos.

The aging of our arteries represents an important cardiovascular risk factor, associated with the lack of functionality of blood vessels and a reduced response to different stimuli, such as the activation of angiogenesis. In fact, the age-related lack of angiogenic response conditions the maintenance of the physiological vascular network and the repair of damaged tissues after episodes of ischemia. The maintenance of a good cardiovascular health means keeping our arteries young, and to do this, the prevention of oxidative damage is fundamental, with food bioactive compounds playing a very important role.

Puede parecer algo evidente (y nada alentador) pero el envejecimiento se considera un factor importante de riesgo cardiovascular. Y es que claro, cuando se nos vienen a la cabeza los factores que aumentan el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular lo primero que pensamos es en los niveles altos de colesterol y triglicéridos en sangre, en el hábito de fumar, o en el sobrepeso, por ejemplo, y todos estos factores pueden ser controlados de forma más o menos resolutiva, estando en nuestra mano reducir ese riesgo. Pero sin embargo no tenemos en cuenta que el mismo hecho de envejecer ya es un condicionante para nuestra salud cardiovascular, y eso ya es algo que se hace más difícil de controlar, por mucho que deseásemos a veces parar el paso del tiempo.

Pero, ¿cuáles son realmente las causas que subyacen en el riesgo incrementado de padecer una enfermedad cardiovascular al envejecer? Hay que tener en cuenta que el envejecimiento es un proceso progresivo y complejo desde el punto de vista fisiológico, y que afecta a todos nuestros órganos y tejidos, no sólo a nuestra apariencia. En esta línea, se hace cada vez más evidente que *los cambios originados por el envejecimiento en el sistema circulatorio disponen a las personas a padecer enfermedades cardiovasculares aun en ausencia de otros factores de riesgo como la hipertensión o las enfermedades metabólicas*. Cuando hablamos de envejecimiento de los vasos sanguíneos hemos de enfocarnos en especial a las células que

los conforman, las células endoteliales. Estas células son las protagonistas principales en esta relación envejecimiento-enfermedad vascular, ya que con la edad avanzada las respuestas del endotelio frente a importantes y diversos estímulos, como pueden ser señales de dilatación (como el óxido nítrico, NO) o señales proangiogénicas (como el factor de crecimiento del endotelio vascular, VEGF), se ven atenuadas, favoreciendo la aparición de eventos de disfunción endotelial (falta de vasodilatación del endotelio en respuesta al NO) y alteraciones en la integridad estructural de la red de microvasculatura (al alterarse el equilibrio entre la angiogénesis y la regresión vascular).

Hagamos un inciso a continuación para explicar, brevemente y a grandes rasgos, qué es y cómo se produce el proceso de angiogénesis. La angiogénesis es el proceso mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de una red vascular ya establecida. Durante el desarrollo embrionario el proceso de angiogénesis está muy activo de forma fisiológica, en paralelo a la formación de tejidos y órganos, pero en el individuo adulto la activación de este proceso está restringida a momentos muy concretos, como son la reparación de tejidos dañados y la vascularización del endometrio o de la placenta. Esto denota que la angiogénesis ha de estar finamente regulada para evitar su activación en contextos inadecuados, y esto se consigue mediante una compleja regulación basada

en un intrincado sistema de señales activadoras en inhibitoras, lo que se conoce con el nombre del interruptor angiogénico (*angiogenic switch*). En el adulto, por tanto, la condición más frecuente es aquella en la que el interruptor está apagado, es decir, las señales inhibitoras mantienen inactivo el proceso. Pero sin embargo, cuando es necesaria la generación de nuevos vasos, un pequeño cambio en este equilibrio da lugar a la activación del proceso de angiogénesis durante un tiempo controlado, tras el cual las señales inhibitoras vuelven a inactivarlo. De esta forma se consigue que se formen nuevos vasos sanguíneos cuando es requerido previniéndose el crecimiento incontrolado de la red vascular. Hasta ahí la parte fisiológica, pero ¿qué pasa en condiciones patológicas? Pues como ocurre en muchos otros procesos, cuando este delicado control falla aparece una desregulación de la angiogénesis, y este hecho se aprecia en determinadas enfermedades, tanto por exceso de angiogénesis como por defecto. En el caso de los tumores sólidos, las retinopatías diabéticas, la aterosclerosis o la artritis reumatoide, la formación de nuevos vasos sanguíneos supone una contribución significativa a su progresión, considerándose enfermedades dependientes de angiogénesis. En otros contextos, como la isquemia de un tejido, un daño tisular o una fractura ósea, la falta de angiogénesis supone un problema a la hora de solventar la situación. También se sabe que para el mismo mantenimiento de la red microvascular se necesita que la angiogénesis responda de forma correcta a los puntos de control, de forma que se asegure que no se produzca una red aberrante.

Volviendo al envejecimiento y la salud vascular, voy a centrarme en explicar algunos mecanismos por los cuales el envejecimiento afecta a la angiogénesis impidiendo su correcta activación. Un mecanismo directo sobre las células endoteliales consiste en la promoción de la insensibilidad de estas células frente a estímulos proangiogénicos, haciendo que aun en presencia de señales potentes activadoras de la angiogénesis, como el VEGF, las células endoteliales sean incapaces de activar el proceso. De hecho, se conoce que el envejecimiento es capaz de alterar las principales vías de señalización que toman parte en la angiogénesis, como son las vías que median en la proliferación, la migración, la degradación de la matriz extracelular, la estabilización de los vasos... Por otro lado, además de afectar de forma directa al endotelio, el envejecimiento es capaz de generar un microambiente antiangiogénico en los tejidos, afectando a la expresión de genes que codifican tanto proteínas activadoras (VEGF, PDGF...) como inhibitoras de angiogénesis (trombospondinas...). Adicionalmente, los niveles circulantes de factores endocrinos proangio-

génicos (IGF1, hormona del crecimiento y estrógenos) también se ven alterados con la edad, sufriendo una bajada que potencia aún más este microambiente. Como balance neto de estas alteraciones mencionadas, se promueve un fenotipo antiangiogénico en los tejidos. Desde el punto de vista clínico, el envejecimiento da lugar a una disminución en la capacidad de los tejidos de formar nuevos vasos sanguíneos, lo cual tiene consecuencias directas durante la revascularización del tejido cardíaco tras producirse una isquemia o durante la reparación de tejidos dañados.

Las bases moleculares responsables del efecto del envejecimiento sobre las células endoteliales y la consiguiente disfunción en la respuesta angiogénica son muy variadas, y aún no se conocen en su totalidad. Sin embargo, muchos de los procesos descritos hasta la fecha (aunque no todos) se relacionan con mecanismos celulares de control redox y daño oxidativo. La creciente presencia de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno durante el envejecimiento, explicada en la teoría del envejecimiento por estrés oxidativo propuesta por Harman en 1956, condicionan diversos mecanismos directamente relacionados con la respuesta de las células endoteliales a estímulos proangiogénicos. Así, la formación de especies reactivas de nitrógeno, como el altamente reactivo ión peroxinitrito (ONOO^-), contribuye a la bajada de disponibilidad de NO, que es un mediador de la respuesta del endotelio a VEGF, por lo que su menor disponibilidad da lugar a una respuesta proangiogénica atenuada. Otra mecanismo que se ve afectado negativamente por el envejecimiento es la respuesta endotelial mediada por el factor NRF2, un factor principal en el control redox celular que además juega un papel en la activación de angiogénesis por VEGF.

¿Y qué podemos hacer nosotros para intentar contrarrestar este factor de riesgo inherente a nuestro organismo? No podemos frenar el envejecimiento, eso está claro, pero algo se podrá hacer en cuanto a preservar o mejorar la salud de nuestros vasos sanguíneos y nuestro sistema vascular. Y aquí es donde juega un papel importante el patrón dietético que apliquemos a nuestra alimentación. En los últimos años se ha incrementado la investigación en cuanto a compuestos de origen natural, sobre todo fitoquímicos, que puedan tener un efecto positivo en las células endoteliales, manteniendo su sensibilidad a señales angiogénicas y disminuyendo los daños por estrés oxidativo. Un caso paradigmático es el del resveratrol, un compuesto polifenólico presente de forma natural en la uva y el vino, que ha demostrado su eficacia para mejorar la función endotelial en el envejecimiento. Dada la importancia que tienen los mecanismos de control redox de la célula y los daños causados por

estrés oxidativo en los procesos relacionados con el envejecimiento y la respuesta angiogénica, cabe pensar que patrones dietéticos que incluyan alimentos ricos en compuestos con capacidad antioxidante o moduladora de mecanismos celulares de control redox, como son muchos compuestos fenólicos, podrían aliviar el desgaste que nuestros vasos sufren en el envejecimiento, mejorando nuestra salud cardiovascular. De hecho, los beneficios que la dieta Mediterránea ha demostrado tener frente a la aparición de enfermedades cardiovasculares podrían estar fundamentados precisamente en la ingesta de una combinación de alimentos que proporcionan este tipo de compuestos protectores para las células endoteliales, de forma que la funcionalidad de nuestros vasos no se vea disminuida frente al envejecimiento y hagamos frente así a la aparición de enfermedades cardiovasculares.

Para saber más:

Ungvari, Z., et al. 2018. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the aging vasculature. *Nature Reviews Cardiology*, 15(9), pp. 555-565.

Ross, M.D. 2018. Endothelial regenerative capacity and aging: influence of diet, exercise and obesity. *Current Cardiology Reviews*, 14, pp. 233-244.

Heiss, C., et al. 2018. Interventions to slow cardiovascular aging: dietary restriction, drugs and novel molecules. *Experimental Gerontology*, 109, pp. 108-118.

Lähteenhuo, J., et al. 2012. The role of angiogenesis in cardiovascular aging. *Cardiovascular Research*, 110(9), pp. 1252-1264.