

EVALUATION OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) IN INTERRADICULAR BONE MARROW IN OLPADRONATE TREATED ANIMALS

María M. Pujadas Bigi, Natalia D. Escudero, Ángela M. Ubios, Patricia M. Mandalunis

Department of Histology and Embryology. Faculty of Dentistry.
University of Buenos Aires. Argentina.

ABSTRACT

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a protein that increases vascular permeability and induces the proliferation, migration and survival of endothelial cells. Bisphosphonates (BPs) are antiresorptive drugs that are widely used in the treatment of bone metabolism diseases and bone metastases. Since 2003, cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) have been reported. Few papers explain the mechanisms that induce BRONJ; some authors mention alterations in bone remodelling and a certain antiangiogenic effect of BPs. The aim of this study is to evaluate the expression of VEGF in bone marrow cells and the number of blood vessels and area occupied by them in animals treated with the BP sodium olpadronate (OPD). We used 16 Wistar rats, 60 days old, divided into two groups, experimental (OPD) and control. The OPD group received 0.3 mg/kg/week intraperitoneal OPD for 5 weeks. The control group received an equivalent intraperitoneal volume of physiological saline solution. After euthanasia, hemimandibles were processed and mesio-distal histological sections of the first molar were prepared. Sections were stained with hematoxylin-eosin (HE),

immunohistochemical detection of VEGF was performed (sc-7269) and the following histomorphometric parameters were evaluated: In HE-stained sections - number of blood vessels per sq. mm. and percentage (%) of area occupied by blood vessels in relation to total area evaluated; in sections with immunohistochemical detection of VEGF - number of VEGF+ bone marrow cells per sq. mm. Data underwent statistical analysis. Number of blood vessels/mm² was significantly lower in the OPD group (OPD: 92 ± 16; Control: 140 ± 31; p<0.05) and % vascular area/ total area evaluated showed no significant difference (OPD: 15.6 ± 6.1; Control: 10.2 ± 4.2). Number of VEGF+ cells/mm² was lower in the OPD group than in the control group, with statistically significant differences (OPD: 7804.8 ± 597; Control: 13187.6 ± 894; p<0.001). The results of this study suggest that monosodium olpadronate has an antiangiogenic effect. Further studies are needed to reveal its potential as an antitumor agent and its connection with the onset of BRONJ.

Key words: VEGF, bone marrow, blood vessels, anti-angiogenic agent.

EVALUACIÓN DEL VEGF EN LA MEDULA ÓSEA DEL HUESO INTERRADICULAR EN ANIMALES TRATADOS CON OLPADRONATO

RESUMEN

El factor de crecimiento vascular (VEGF) es una proteína que incrementa la permeabilidad vascular, induce la proliferación, migración y supervivencia de las células endoteliales. Los bifosfonatos (BFs) son drogas antirresortivas ampliamente utilizadas en el tratamiento de enfermedades que alteran el metabolismo óseo y de metástasis óseas. Desde el 2003 se han reportado casos de osteonecrosis de maxilar asociada al uso de BFs (ONAB). Escasas publicaciones explican los mecanismos que inducen la ONAB, algunos autores mencionan las alteraciones en la remodelación ósea y un cierto efecto antiangiogénico de los BFs. El objetivo del presente trabajo es evaluar la expresión de VEGF en células de la médula ósea y el número y el área ocupada por vasos sanguíneos en animales tratados con el BF olpadronato monosódico (OPD). Se utilizaron 16 ratas Wistar de 60 días divididas en dos grupos, experimental (OPD) y control. El grupo OPD, recibió 0,3 mg/kg/sem de OPD vía IP, durante 5 semanas. El grupo control, recibió un volumen equivalente vía IP de solución fisiológica. Luego de practicada la eutanasia se obtuvieron las hemimandíbulas y se procesaron para obtener cortes histológicos mesio-distales del primer molar. Se realizó la coloración

hematoxilina-eosina (HE) y la detección inmunohistoquímica de VEGF (sc-7269) y se evaluaron los siguientes parámetros histomorfométricos: En cortes con H&E: Número de vasos sanguíneos por mm² y porcentaje (%) de área ocupada por los vasos sanguíneos en relación al área total evaluada; en cortes con la detección inmunohistoquímica de VEGF: Número de células medulares VEGF+ por mm². Los datos fueron estadísticamente analizados.

El N° vasos sanguíneos/mm² fue significativamente menor en el grupo OPD (OPD: 92 ± 16; control: 140 ± 31; p<0,05) y el % área vascular/área total evaluada no mostró diferencias significativas (OPD: 15,6 ± 6,1; Control: 10,2 ± 4,2). El N° de células VEGF+/mm² en el grupo OPD fue menor que en el grupo control con diferencias estadísticamente significativas (OPD: 7804,8 ± 597; Control: 13187,6 ± 894; p<0,001). Los resultados de este estudio sugieren que el olpadronato monosódico tiene un efecto antiangiogénico. Futuros estudios revelarán su potencial como agente antitumoral así como también su relación con la aparición de ONAB.

Palabras clave: VEGF, medula ósea, vasos sanguíneos, agente antiangiogénico.