



Universidad del Sureste
Campus Tuxtla Gutiérrez
“Implicaciones de la Angiogénesis”
Biología Molecular
Dr. Jose Miguel Culebro Ricaldi
Br. Viridiana Merida Ortiz
Estudiante de Medicina
4to Semestre

05 de julio de 2021, Tuxtla Gutiérrez Chiapas

IMPLICACIONES DE LA ANGIOGÉNESIS

En 1971, Judah Folkmann inició el estudio de la angiogénesis del cáncer, postulando algunos de los principios que aun hoy señalan las vías de estudio y aplicaciones terapéuticas de la angiogénesis. Folkmann demostró que el crecimiento del tumor es dependiente de la angiogénesis y que si un tumor no es capaz de desarrollarla, no crecerá más allá de 2 a 3 mm.

La angiogénesis como proceso biológico

La angiogénesis se define como la formación de vasos sanguíneos a partir de una red preexistente, para diferenciarla de la vasculogénesis, que es la formación de vasos sanguíneos de novo. Aparte de la función de nutritiva, los vasos sanguíneos también proveen de factores tróficos para promover la morfogénesis de los órganos.

Es posible diferenciar dos tipos de angiogénesis: angiogénesis por brotes y no-brotes (sprouting y unsprouting). La por brotes también se llama por yemación y la que no involucra nuevos brotes de vasos también se llama por intususcepción. Se distingue una serie de etapas en la conformación de nuevos vasos: primero se inicia con una disrupción de la membrana basal; luego hay una migración de las células endoteliales a través de la matriz, junto a proliferación de ésta; posteriormente estas células se agrupan y canalizan; se restablece la membrana basal y las adhesiones endoteliales; por último, se restablece el flujo. Por otra parte, en la angiogénesis por no-brotes o intususcepción la formación de vasos a partir de otros preexistentes es por medio de la separación de vasos por pilares transcapilares o postes de matriz extracelular.

La regulación de la angiogénesis se realiza mediante un complejo balance entre factores angiogénicos y antiangiogénicos, al iniciar la angiogénesis hay una serie de etapas previas, en las cuales se disgregan la adhesiones y uniones de las células endoteliales, hay inducción de actividades proteolíticas para la degradación de la membrana basal y la matriz extracelular y se produce la neutralización de las vías de inhibición de la angiogénesis.

Receptores VEGF/VEGF

La pérdida de un alelo de VEGF-A induce letalidad embrionaria y varios estudios han demostrado el rol de VEGF-A en la angiogénesis tumoral. El VEGFR-1 puede, en ciertas ocasiones, ser utilizado por las células tumorales para mediar vías implicadas en señales quimiotácticas, lo cual expande el rol de este receptor.

Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y angiopoyetinas

El PDGF-B es necesario para el reclutamiento de pericitos y la maduración de la microvasculatura. La inhibición de la vía de PDGFR-beta ha resultado en un árbol microvascular en tumores, árbol que es altamente dependiente de VEGF para mantener su sobrevivencia; el retiro del VEGF-A lleva a apoptosis endotelial y regresión vascular. Se requiere de la angiopoyetina Ang-1 para la remodelación y maduración inicial de vasculatura inmadura. El uso de inhibidores de Ang2 en tumores ha llevado a una disminución en el crecimiento tumoral, junto con una reducción de la proliferación endotelial.

Factores antiangiogénicos

La trombospondina es una larga glicoproteína multifuncional, secretada por la mayoría de las células epiteliales en la matriz extracelular, que inhibe la angiogénesis asociada al crecimiento tumoral y metástasis.

Angiogénesis en cáncer: *switch* angiogénico

Para iniciar la neovascularización, el tumor debe hacer un *switch* hacia un fenotipo angiogénico, lo que se puede deber a cambios genéticos en las células tumorales en respuesta a estrés local, incluyendo la hipoxia. La angiogénesis del tumor también es mediada por las moléculas generadas por las células del tumor y las células circundantes, tales como pericitos y monocitos. El VEGF, Ang2, y FGF están implicados en la angiogénesis del tumor, pero en concentraciones más altas que en la angiogénesis de tejido normal. La sobreexpresión de IL-8 en el tumor estimula la

producción del metaloproteinasa de matriz 2 (MMP-2), que degrada la membrana basal, remodela la matriz extracelular y facilita la angiogénesis del tumor.

Angiogénesis como objetivo terapéutico

Los agentes antiangiogénicos inhiben la proliferación o invasión de vasos sanguíneos y puede demorar días o semanas en producir algún efecto. Los tumores se pueden achicar proporcionalmente a la regresión de los vasos, lo cual no se debe a aumento de la apoptosis o a disminución de la densidad vascular. Uno de los primeros agentes antiangiogénicos usados en la práctica clínica fue el interferón-alfa, para los hemangiomas gigantes infantiles, con muy buenos efectos.