



Resumen: "Implicaciones de la angiogénesis"

Biología Molecular – Dr. Jose Miguel Ricaldi



**6 DE JULIO DE 2021
UNIVERSIDAD DEL SURESTE
OSCAR ADALBERTO ZEBADUA LOPEZ**

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. En el embrión, los vasos sanguíneos proveen a los órganos en crecimiento con el oxígeno necesario para desarrollarse. Aparte de la función de nutritiva, los vasos sanguíneos también proveen de factores tróficos para promover la morfogénesis de los órganos.

Los vasos sanguíneos provienen de precursores endoteliales que comparten origen con precursores hematopoyéticos; estos progenitores se ensamblan en un laberinto vascular primitivo de pequeños capilares (vasculogénesis). Ya en esta etapa, las células de esta red primitiva van adquiriendo características de células arteriales o venosas, indicando la especificidad de las células endoteliales y la regulación genética de estas características.

La regulación de la angiogénesis se realiza mediante un complejo balance entre factores angiogénicos y antiangiogénicos, y se habla de complejo balance porque la familia de proteínas y receptores y células implicadas en la angiogénesis son varias. En el adulto, las células endoteliales se encuentran en estado de reposo (G0) y tienen una vida promedio de 1200 días; sin embargo, la capacidad de angiogénesis se mantiene en forma fisiológica, ya sea, por ejemplo, para la reparación de heridas o la renovación del endometrio, manteniendo la secuencia descrita previamente, salvo por el hecho de que previo a iniciar la angiogénesis hay una serie de etapas previas, en las cuales se disgregan las 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.

La angiogénesis es fundamental en los procesos fisiológicos del adulto, requiriendo una acción coordinada de una variedad de factores de crecimiento y moléculas de adhesión celular en las células endoteliales y para-endoteliales. Es así que el VEGF-A y su receptor es la vía de señalización más estudiada y comprendida, actualmente, en el desarrollo de la angiogénesis. 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.

Otras moléculas implicadas en la señalización para el desarrollo y diferenciación de vasos son el PDGF-B/PDGFR-beta y las angiopoyetinas (Ang), que son ligandos del receptor Tie2. 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 supervivencia; el retiro del VEGF-A lleva a apoptosis endotelial y regresión vascular y en este contexto, los vasos que se han formado recientemente, asociados o no a tumor, son altamente sensibles al bloqueo de VEGF, mientras que los vasos ya maduros, cubiertos por una membrana basal y pericitos, son resistentes a inhibidores de VEGF y factores antiangiogénicos.

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. Estudios en modelos transgénicos que reproducen las distintas etapas histológicas del tumor sugieren que la adquisición del fenotipo angiogénico ocurre tempranamente en la progresión del tumor. Las evidencias disponibles en muestras de tejido humano apoyan este modelo. Los oncogenes y genes supresores de tumor más comunes asociados a la transformación de células neoplásicas tienen también un rol en la activación del *switch* angiogénico. Más aún, en los mutantes de p53 se ha reportado un aumento en las concentraciones de VEGF, mientras en los p53 salvajes hay una disminución en la producción de VEGF, a la vez que hay un aumento en las concentraciones de trombospondina-1.

Aunque las células del tumor inducen la formación de los vasos sanguíneos en un proceso que se asemeja al angiogénesis normal, la ultraestructura de los vasos del tumor es anormal, la neovascularización está dilatada y sinuosa y en general carece de pericitos funcionales; por otra parte, las paredes de los vasos del tumor son finas y se pueden componer de células endoteliales y células del tumor. Estos vasos son también extremadamente permeables, debido en parte a la presencia de fenestraciones y a la carencia de una membrana basal.

Se ha demostrado que las células endoteliales de los vasos del tumor tienen un aumento en los niveles de marcadores específicos de la angiogénesis. Estos marcadores se pueden utilizar para distinguir las células endoteliales de los vasos del tumor de las células de vasos normales. Se han aplicado muchas tecnologías para identificar marcadores específicos de células endoteliales del tumor o para identificar ligandos que se unen específicamente a las células endoteliales del tumor.

La angiogénesis se mantiene como la promesa del futuro para el tratamiento del cáncer, si bien actualmente se está investigando su rol en otras enfermedades donde se requiere una revascularización. Aún no se comprenden totalmente los mecanismos implicados en la angiogénesis, los impactos que tienen tanto los factores angiogénicos y antiangiogénicos circulantes en el torrente sanguíneo y los mecanismos celulares y tisulares que tienen los fármacos antiangiogénicos. Otra vía de estudio es la búsqueda, dentro de la farmacopea actual, de fármacos que posean actividad antiangiogénica, como la lovastatina, cuyos usuarios regulares presentan menor incidencia de cáncer.