

Facultad de Ciencias Médicas "Julio Trigo López"

PAPEL DE LA ANGIOGÉNESIS EN EL CRECIMIENTO TUMORAL

Dra. Violeida Sánchez Socarrás

RESUMEN

El término angiogénesis, significa literalmente formación de nuevos vasos sanguíneos. Durante este proceso se distinguen la vasculogénesis que ocurre para establecer el patrón vascular del adulto y la formación de nuevos capilares a partir de otros ya existentes. Cuando se ha completado el crecimiento vascular, la angiogénesis se convierte en un proceso patológico que acompaña y favorece enfermedades neoplásicas y no neoplásicas. El presente trabajo tiene el objetivo de explicar los factores reguladores de la angiogénesis y el papel de este proceso en el crecimiento tumoral. Incluye una revisión de 31 artículos referidos al tema. La progresión tumoral incluye cambios en el equilibrio local entre los reguladores positivos y negativos del crecimiento vascular, de ahí que la angiogénesis sea considerada uno de los procesos rectores del desarrollo tumoral.

DeCS: NEOPLASMAS/diagnóstico; NEOPLASMAS/terapia; FACTOR DE ANGIOGENESIS/uso terapéutico; FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTO; NEOVASCULARIZACION PATOLOGICA.

La vasculogénesis comienza con la formación de los islotes sanguíneos en el mesodermo extraembrionario del saco vitelino, corion y pedículo de fijación, durante la tercera semana del desarrollo.¹

Alrededor del día 18, los vasos sanguíneos comienzan su desarrollo en el mesodermo esplancnopléurico (derivado del mesodermo visceral). La acción inductora de sustancias secretadas por el endodermo subyacente, causa que algunas células del mesodermo se diferencien en angioblastos, de los cuales se desarrollan las células endoteliales planas que se unen para formar largos tubos o vasos llamados cordones angioblásticos, que coalescen para formar una red penetrante de plexos angioblásticos

que establecen la configuración inicial del sistema circulatorio.¹

El término angiogénesis significa literalmente, formación de vasos sanguíneos. Durante esta se distinguen 2 procesos:¹

1. *Vasculogénesis:* formación de vasos sanguíneos provenientes de células endoteliales diferenciadas, que proliferan a la par del crecimiento del cuerpo y es usualmente negable después que se establece la estructura vascular adulta.
2. *Angiogénesis:* dada por la formación de nuevos vasos que parten de capilares ya existentes y es un mecanismo que puede ocurrir durante toda la vida.

La angiogénesis ocurre como un proceso fisiológico en el endometrio, durante el ciclo reproductivo de la mujer fértil, en el ovario, durante el crecimiento de la red capilar folicular y en la formación de la placenta. Es fundamental para la actividad reproductiva y la reparación de los tejidos.^{1,2}

La formación y el crecimiento de los vasos es un fenómeno estrictamente regulado. Cuando se ha completado el crecimiento vascular; la angiogénesis se convierte en un proceso patológico que acompaña a la aparición de enfermedades neoplásicas y no neoplásicas.¹

FACTORES REGULADORES DE LA ANGIOGÉNESIS

La desviación de los tejidos hacia un fenotipo angiogénico, incluye cambios en el equilibrio local entre los factores reguladores positivos y negativos, del crecimen-

to de los vasos y que ocurre por uno de los mecanismos siguientes:

- Sobreexpresión intracelular de uno o más reguladores positivos de la angiogénesis.
- Movilización de proteínas angiogénicas de la matriz extracelular (producidas por los macrófagos).
- Combinación de estos procesos.

Existen 12 proteínas angiogénicas reconocidas en la actualidad. Las más comúnmente identificadas en los tumores son el factor de crecimiento básico de fibroblastos (Bfgf) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (tabla 1).²⁻⁵

Factor de transformación β (TGF β)

Este factor de crecimiento inhibe la proliferación de los endotelios *in vitro*, pero una inyección focal *in vivo* estimula la angiogénesis.⁴

TABLA 1. *Reguladores endógenos positivos de la proliferación de las células endoteliales*

Factor	Peso molecular	Años
<i>Mitógenos endoteliales</i>		
Factor de crecimientos de fibroblastos		
Básico	18	1984
Ácido	19,4	1984
Factor de crecimiento del endotelio vascular	45	1985
Factor de transformación α	5,5	1985
Factor estimulador de las colonias de granulocitos	17	1986
Factor de crecimiento placentario	25	1986
Interleukina 8	40	1987
Factor de crecimiento de los hepatocitos	92	1983
Proliferina	35	1989
<i>Cambios en la síntesis de ADN</i>		
Factor de crecimiento de las células endoteliales-derivado de plaquetas	45	1991
<i>Otros mecanismos</i>		
Factor de transformación β	25	1992
Factor de la necrosis tumoral	17	1993
Angiogeninas	14,1	1994

Factor de crecimiento placentario (PGF)

Las células neoplásicas pueden sintetizar de forma alternativa un PGF identificado como tipo 2, este posee un mayor número de aminoácidos básicos que la secuencia del factor clásico. Compite por los sitios de unión de los factores de crecimiento de fibroblastos (FGR) y los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Hace que las formas difusibles activas permanezcan mayor tiempo en los tejidos e incrementen su efecto angiogénico.² Esto sugiere un mecanismo por el cual las isoformas de factores de crecimiento sintetizadas por las células neoplásicas aumentan la angiogénesis, para favorecer el crecimiento y la progresión tumoral.²

Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)

Existen 2 variedades ácidas y básicas, ambas pueden por estimulación paracrina incrementar la síntesis de factores angiogénicos por los macrófagos del tejido conectivo o estimular la proliferación de las células endoteliales.^{5,6} El FGF al igual que otros factores de crecimiento tumoral, al aumentar el índice de actividad mitótica, facilitan la proliferación de las células tumorales y endoteliales vasculares en las áreas más vascularizadas del tumor.⁴

Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)

Es considerado el factor de crecimiento angiogénico más importante.⁷ Generalmente actúa de forma coordinada con otros factores como el PD-ECGF. Se expresa abundantemente en tumores de origen

epitelial y asociado con otros estados clínicos como isquemia del miocardio y enfermedades retinianas, en las cuales su elevación es estimulada por la isquemia tisular. En los tejidos neoplásicos su síntesis es promovida por las propias células tumorales.^{3-5,7,8}

Factor de crecimiento de las células endoteliales derivado de plaquetas (PD-ECGF)

Se sobreexpresa en tumores vasculares que manifiestan poco el VEGF; generalmente actúa en coordinación con este último para estimular la angiogénesis. En los tumores epiteliales (cáncer gástrico y carcinoma hepatocelular), su principal fuente de producción son las células infiltrantes. Esto justifica su papel en la división, la migración celular, así como en la degradación de la matriz extracelular de los tejidos neoplásicos.^{4,8}

Los factores reguladores de la angiogénesis son necesarios para controlar diferentes etapas de este proceso, pero cada una resulta insuficiente para producir una nueva vasculatura.⁶

Los factores reguladores que inhiben o disminuyen la angiogénesis pueden actuar por 2 mecanismos:

1. Inhibición de la proliferación celular.
2. Inhibición de la quimiotaxis.

Estas moléculas pueden actuar desde la circulación o en la matriz extracelular (tabla 2).

ANGIOGÉNESIS EN LOS PROCESOS NEOPLÁSICOS

Los vasos sanguíneos son un componente importante del estroma tumoral y por

TABLA 2. *Reguladores endógenos negativos de la proliferación de las células endoteliales*

Factor	Inhiben la proliferación	Inhiben la quimiotaxis	En la circulación	En la matriz extracelular
Factor 4 plaquetario	Sí	Sí	Sí	No
Trombospodina-1	Sí	Sí	Sí	Sí
Inhibidores de las metaloproteinasas				
TIMP-1	No	Sí	Sí	Desconocido
TIMP-2	Sí	Sí	Sí	Desconocido
TIMP-3	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Sí
Prolactina	Sí	Sí	-	-
Angiostatina	Sí	Sí	Sí	-
FGF-r	Sí	-	Sí	-
TGFβ	Sí	Sí	Sí	-
Interferón α	Sí	Sí	Sí	-
Proliferinas placentarias	Sí	Sí	Sí	-

lo tanto la angiogénesis es un factor predictor del pronóstico en muchas neoplasias humanas y tanto es así, que se considera existe una correlación importante entre el número y la densidad de los vasos sanguíneos con los estados metastásicos, tamaño del tumor, tipo histológico y por consiguiente grado de malignidad tumoral.⁹

La realización del crecimiento tumoral requiere de nuevos vasos y la identificación de los factores que median la angiogénesis permite comprender este proceso patológico y abre nuevos horizontes hacia el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.²

Fase prevascular

El tumor se desarrolla sin neovascularización. Rara vez sobrepasan los 2 a 3 mm³, suelen ser lesiones asintomáticas y clínicamente no detectables. Sus células pueden crecer tan rápido como en las variedades vascularizadas pero predominan las micrometástasis, pues la proliferación y la muerte celular se mantienen en equilibrio.

Fase angiogénica

Se declara cuando un subgrupo de células se desvían hacia un “fenotipo angiogénico” y el tumor se vasculariza. A partir de este momento cambian las perspectivas clínicas, el tumor se convierte en clínicamente detectable, sintomático, hace metástasis y aumenta su grado de malignidad.^{8, 10-13}

Los nuevos vasos previenen al tumor de una vía a través de la cual las células tumorales salen del tumor primario y entran en la circulación.

El aumento de los vasos de neoformación se relaciona con un peor pronóstico en los tumores sólidos. En los tumores de partes blandas (angiosarcomas, liposarcomas, hemangiopericitoma) no se correlaciona con la ocurrencia de metástasis a distancia, ni recurrencia local. En estos el patrón de vascularización es más un criterio diagnóstico que un factor predictivo.¹⁴

ANGIOGÉNESIS EN PROCESOS NO NEOPLÁSICOS

El término “enfermedades angiogénicas” es aplicable a procesos caracteriza-

dos por un crecimiento anormal de la microcirculación, tanto en defecto como en exceso. Como ejemplos se pueden citar:

- Neovascularización ocular.^{7,15-17}
- Isquemia cardíaca.^{2,8}
- Aterosclerosis (neovascularización de las placas de ateroma).
- Hemangiomas en la infancia.
- Artritis reumatoidea.
- Psoriasis.
- Úlcera péptica.

APLICACIONES CLÍNICAS

Las aplicaciones clínicas de la angiogénesis han tomado en la actualidad 3 direcciones:

1. Diagnóstico y pronóstico de procesos patológicos.
2. Aceleración terapéutica durante la reparación tisular.
3. Inhibición terapéutica.

1. Aplicaciones diagnósticas y pronósticas

El empleo de técnicas de inmunohistoquímicas (IHQ), permite cuantificar la angiogénesis mediante marcadores endoteliales como el factor de Von Willebrand;⁹ PECAM-1; las VE-Cadherinas, reconocidas como el único marcador endotelial específico identificado;¹⁸ marcadores moleculares como la IL-6, factor paracrino capaz de estimular directamente la angiogénesis; los factores de crecimiento VEGF y FGF- β ;^{2,3,5,6} los genes de p53,^{18,19} el factor VIII¹¹ y los gangliósidos GM³ y Gtlb.¹⁸⁻²⁰

La cuantificación de la angiogénesis puede:

- Predecir la ocurrencia de metástasis.
- Predecir la recurrencia de un tumor.
- Diferenciar procesos neoformativos.
- Predecir la involución de las lesiones.

2. Aceleración terapéutica

Se han realizado estudios preclínicos en los cuales la aceleración de la angiogénesis, en pacientes con úlcera gástrica o duodenal, causada por drogas (antiinflamatorias no esteroideas) refractarias al tratamiento convencional, acelera el proceso de curación tras la administración de FGF β por vía oral.

3. Inhibición terapéutica

La neovascularización paradójicamente, reduce de forma gradual el acceso al tumor de las drogas quimioterapéuticas. En los estadios iniciales los tejidos tumorales están en general bien perfundidos, pero el incremento de la presión intersticial y la relativa ausencia de linfáticos intratumorales, puede causar compresión vascular y de forma eventual necrosis. Sin embargo la terapia tumoral antivascular es considerada una novedosa forma de terapia anticáncer, pues la inhibición de la angiogénesis es efectiva en el control del crecimiento tumoral. Se han obtenido compuestos antiangiogénesis naturales y tumorales, que se encuentran en estudios preclínicos.²⁰ A continuación se incluyen algunos de estos compuestos.

Productos	Aplicaciones
- Interferón α -2'	- Hemangiomas
- Thalidomide	- Degeneración macular
- Procesos neoplásicos	
- Micociclina	- Artritis
- TNP- 470	- Artritis
	- Procesos neoplásicos
- Fumagilina	
- Carboxiaminotriazol	- Tumores sólidos (cáncer de mama, colon, pulmón, próstata y sarcoma de Kaposi).
- BB-99 y BB2516	
- Interleukina - 12	
- Linomida	

PRINCIPIOS GENERALES DE LA TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA

1. Los inhibidores de la angiogénesis no deben causar supresión medular, síntomas gastrointestinales o pérdida del cabello.
2. El efecto terapéutico aparece en meses, 1 año o más.
3. La resistencia a la drogas antiangiogénicas no produce efectos adversos (angiogénesis).
4. La combinación con citotóxicos es más efectiva.
5. Es principalmente dirigida a pequeños grupos de células endoteliales vasculares, emigrantes o proliferantes.

La mayoría de los tumores teóricamente pueden regresar después del tratamiento antiangiogénico. Sin embargo, este ofrece mayor seguridad si el tumor es menor

que 2 mm y su crecimiento es aún angiogénesis independiente.²¹⁻²⁹

El tumor permanecerá inalterable el tiempo que dure el tratamiento, de ser este interrumpido, las células tumorales reiniciarán su expansión, pues la terapia antiangiogénica no crea poblaciones resistentes.³

Se concluye que el análisis histológico de muchos tumores revela la presencia de numerosos vasos de neoformación, íntimamente asociados con el tejido tumoral. Estos vasos constituyen un elemento esencial del estroma tumoral y por lo tanto la densidad vascular puede constituir un factor pronóstico importante para la evolución de la enfermedad neoplásica, independientemente de otros factores. Por estas razones, la angiogénesis es considerada una etapa esencial de la diferenciación y organización tumoral.

SUMMARY

The term angiogenesis literally means the formation of new blood vessels; this process includes vasculogenesis that occurs to set the vascular pattern of the adult and the formation of new capillaries from the already existing ones. After the completion of the vascular development, angiogenesis turns into a pathological process that accompanies and favors neoplastic and non-neoplastic diseases. The present paper is aimed at explaining the regulating factors of angiogenesis and the role of this process in the tumor growth. It covers a review of 31 articles on this subject. The tumor progression includes changes in the local balance between the positive and negative regulators of the vascular growth, therefore, angiogenesis is considered one of the directing processes of the tumorous development.

Subject headings: NEOPLASMS/diagnosis; NEOPLASM/therapy; ANGIOGENESIS, FACTOR/therapeutic use; FIBROBLAST GROWTH FACTOR; NEOVASCULARIZATION, PATHOLOGIC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Larsen WJ. Human embryology England: Churchill Livingstone, 1993: 167-204.
2. Barillari G, Albonici L, Franzese O, Modesti A, Liberati F, Barillari P, *et al.* The basic residues of placenta growth factor type 2 retrieve sequestered angiogenic factors into a soluble form: implications for tumor angiogenesis. *Am Pathol* 1998;152(5):1161-6.
3. Zetter BR. Angiogenesis and tumor metastasis *Annu Rev Med* 1998;49:407-24.
4. Amaya H, Tanigawa N, Luc C, Matsumura M, Shimomatsuya T, Horiuchi T, *et al.* Association of vascular endothelial growth factor expression with tumor angiogenesis, survival and thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial cell growth factor expression in human colorectal cancer. *Cancer Lett* 1997;119(2):227-35.

5. Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Kakolyris S, Kaklamanis L, Barbatis K, O'Byrne KJ, *et al.* Focal expression of thymidine phosphorylase associates with CD 31 positive lymphocytic aggregation and local neo-angiogenesis in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 1998;18(1A):71-6.
6. Campbell SC, Volpert OV, Ivanovich M, Bouck NP. Molecular mediators of angiogenesis in bladder cancer. *Cancer Res* 1998;58(6):1298-304.
7. Obermair A, Wanner C, Bilgi S, Speiser P, Kaider A, Renthaller A, *et al.* Tumor angiogenesis in stage IB cervical cancer: correlation of microvessel density with survival *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(2):314-9.
8. Johnson DA, Yannuzzi IA, Shakin JL, Lightman DA. Lacquer cracks following laser treatment of choroidal neovascularization in pathological myopia. *Retina* 1998;18(2):118-24.
9. Iantieri LA, Martín GN, Wechsler J, Mitrofanoff M, Raulo Y, Baruch JP. Vascular endothelial growth factor expression in expanded tissue: a possible mechanism of angiogenesis in tissue expansion. *Plast Reconstr Surg* 1998;101(2):392-8.
10. Takebayashi Y, Natugoe S, Baba M, Fukumoto T, Takao S, Akiba S, *et al.* Angiogenesis in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 1998;5(2):401-4.
11. Acenero MJ, Gallego MG, Ballesteros PA, Gonzalez JF. Vascular density as a prognostic indicator for invasive ductal breast carcinoma. *Virchows Arch* 1998;432(2):113-7.
12. Takahashi Y, Bucana CD, Akagi Y, Liu W, Cleary KR, Mai M, *et al.* Significance of platelet-derived endothelial cell growth factor in the angiogenesis of human gastric cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4(2):429-34.
13. Lund EL, Spang Thomsen M, Skovgaard Poulsen H, Kristjansen PE. Tumor angiogenesis a new therapeutic target in gliomas. *Acta Neurol Scand* 1998;97(1):52-62.
14. Saenz NC, Helsin MJ, Adsay V, Lewis JJ, Leung DH, La Quaglia MP, *et al.* Neovascularity and clinical outcome in high-grade extremity soft tissue. *Ann Surg Oncol* 1998;5(1):48-53.
15. Ferman SS, Leonard-Martin TC, Sernchuyshyn TM. The topographic distribution of the first sites of diabetic retinal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1998;125(5):704-6.
16. Bourke KD, Cooling RJ, Bolger JP, Bourke RD. Retinal neovascularisation and posterior penetrating ocular injury. *Eye* 1998;12(P1):147-8.
17. González PF, Sancho M, Martínez JC, Bellas C. Microvessel density, p53 overexpression, and apoptosis in invasive breast carcinoma. *Mol Pathol* 1997;50(6):304-9.
18. Jasquemier JD, Penault Llorca FM, Bertucci F, Sun ZZ, Houvenaeghel GF, Geneix J A, *et al.* Angiogenesis as prognostic marker in breast carcinoma with conventional adjuvant chemotherapy: a multiparametric and immunohistochemical analysis. *J Pathol* 1998;184(2):130-5.
19. Giatromanolaki A, Koukourakis MI. P53 and angiogenesis in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1998;77(5):850-2.
20. Gasparino G. Antiangiogenic drugs as a novel anticancer therapeutic strategy. Which are the more promising agents? What are the clinical developments and indications? *Crit Rev Oncol Hematol*, 1977;26(3):147-62.
21. Offersen BV, Borre M, Overgaard J. Immunohistochemical determination of tumor angiogenesis measured by the maximal microvessel density in human tumor prostate cancer. *APMIS* 1998;106(4):463-9.
22. Ferrer FA, Miller LJ, Andrawis IR, Kurtzman SH, Albertsen PC, Laudone VP, *et al.* Angiogenesis and prostate cancer: in vivo and in vitro expression of angiogenesis factors by prostate cancer cells. *Urology*. 1998;51(1):161-7.
23. Ouden D van den, Krause R, Hop WC, Kwast TH van der, Schroder FH. Microvascular invasion in prostate cancer: prognostic significance in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized. *Urol Int* 1998;60(1):17-24.
24. Banner BF, Whitehouse R, Baker SP, Swanson RS. Tumor angiogenesis in stage II colorectal carcinoma: association with survival. *Am J Clin Pathol* 1998;109(6):733-7.
25. Yoshino S, Kato M, Okada K. Evaluation of the prognostic significance of microvessel count and tumor size in renal cell carcinoma. *Int J Urol* 1998;5(2):119-23.
26. Natiu O, Sabo E, Reiss A, Wald M, Madjar S, Moskovitz B. Clinical significance of tumor angiogenesis in patients with localized renal cell carcinoma. *Urology* 1998;51(5):693-6.
27. Ozer E, Canda T, Kurtodlu B. The role of angiogenesis, laminin and CD 44 expression in metastatic behavior of early-stage low-grade invasive breast carcinomas. *Cancer Lett* 1997;121(2):119-23.

28. Castellarin AA, Sugino IK, Nasir M, Zarbin MA. Clinicopathologic correlation of an excised chroidal neovascular membrane in pseudotumor cerebri. *Br J Ophthalmol* 1997;81(11):994-1000.
29. takanami I, Tanaka F, Hashizome T, Kodaira S. Tumor angiogenesis in pulmonary adenocarcinomas: relationship with basic fibroblast growth factor, ETS receptor and survival. *Neoplasia* 1997;44(5):295-8.

Recibido: 22 de junio de 1999. Aprobado: 3 de diciembre de 1999.

Dra. *Violeida Sánchez Socarrás*. Calle Quinta No. 21, apto. 8, entre Castillo y Fernandina, municipio Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: biblio@factri.sld.cu