Angiogénesis

Printed from https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/angiogenesis on 05/20/2024

Todas las células necesitan una fuente constante de oxígeno y nutrientes tal como la glucosa (azúcar). Nuestras células consiguen sus nutrientes a través de la sangre. Los nutrientes y el oxígeno son bombeados a lo largo del cuerpo a través del sistema circulatorio. Una vez en los tejidos, los nutrientes atraviesan las paredes de los vasos sanguíneos y entran a los espacios alrededor de las células. Las células necesitan nutrientes constantemente, y el proceso por el cual los nutrientes flotan para llegar a las células toma tiempo. Para asegurarse de que todas las células tengan suficientes nutrientes, nuestros tejidos están llenos de pequeños vasos sanguíneos (capilares) que pueden entregar comida a una distancia muy corta de cualquier célula. Más información sobre los temas discutidos en esta página puede ser encontrada en mayoría de los textos introductorios de biología; nosotros recomendamos Campbell Biology, 11ma edición.1

- Introducción a la Angiogénesis
- Angiogénesis como Blanco de Fármacos
- Resumen de Sección: Angiogénesis

Introducción a la Angiogénesis

Aunque las células cancerígenas son anormales, necesitan oxígeno y nutrientes. El desarrollo de vasos sanguíneos es un paso esencial en el crecimiento de un tumor. Sin los vasos, los tumores no pueden llegar a ser más grandes que un cuarto de pulgada.2 3 4 5 6 Cuando el área que rodea las células de un tumor empieza a alejarse mucho de un vaso sanguíeno, el oxígeno y los niveles de nutrienets comienzan a bajar. Una disminución de oxígeno también se conoce como hipoxia. La hipoxia provoca cambios en el comportamiento de las células de tumor.

Las células de tumor producen (o causan que células cercanas produzcan) factores de crecimiento que estimulan la formación de vasos sanguíenos. Los tumores que no producen (o causan que otras células produzcan) factores de angiogénesis no pueden crecer.3 Uno de los factores de angiogénesis mejor estudiados se llama Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés). VEGF u otros factores de angiogénesis producidos por células de tumor o células cercanas pueden provocar el desarrollo de vasos sanguíneos que alimentan al tumor en crecimiento. Como VEGF es una señal normal para las células que forman los vaso sanguíenos, tan sólo están haciendo su trabajo. El tumor "engaña" al cuerpo para crear nuevos vasos sanguíneos. Los vasos sanguíenos que son formados de esta forma, no son exactamente iguales a los vasos sanguíneos regulares. Frecuentemente son menos organizados y gotean más que los vasos normales.

La angiogénesis anormal no está limitada al cáncer. Otras enfermedades, incluyendo la degeneración macular, una enfermedad progresiva del ojo, están relacionadas con el desarrollo de vasos sanguíneos.5 El proceso de angiogénesis en el cáncer está mostrado en la animación de abajo.

Angiogénesis como Blanco de Fármacos

El crecimiento de los vasos sanguíneos hasta convertirse en tumores tan solo es la mitad de la historia. En 1971 el Dr. Judah Folkman postuló que la prevención de angiogénesis podría inhibir el crecimiento de los tumores cortando su fuente nutrientes vitales. 7 La existencia de inhibidores naturales de angiogénesis fue sugerida por una observación intrigante realizada por cirujanos. Descubrieron que era común que la extracción de un tumor primario provocara el rápido desarrollo de crecimientos

metastásicos. Esta observación sugería que el tumor primario estaba produciendo algo que impedía que pequeños crecimientos metastásicos progresaran. Cuando el tumor primario era extraído, los pequeños tumores estaban libres para crecer.

El primer inhibidor natural que fue descubierto fue la trombospondina, identificada en 1989 por el Dr. Noel Bouck8 Otros dos inhibidores naturales fueron descubiertos por el Dr. Michael O'Reilly en el laboratorio del Dr. Folkman, la angiostatina en 1994 y la endostatina en 1997. 9 10 Ambas moléculas son pequeñas proteínas derivadas de proteínas más grandes que, sorprendentemente, tienen dierentes funciones en el cuerpo.

Como tratamientos, los dos primeros inhibidores que se descubrieron compartían dos rasgos muy emocionantes: 1. Como son productos naturales del cuerpo, deberían de ser mucho menos tóxicos que las drogas convencionales de la quimioterapia. 2. Como actúan sobre células normales (vaso sanguíneo) en vez de atacar directamente a los tumores, debería de ser mucho menos probable que provocaran la selección de tumores resistentes a fármacos.

La angiostatina ya no es considerada como un posible fármaco contra el cáncer, mas la endostatina en la forma de Endostar® está en juicio clínico.

Ya que la formación del vaso sanguíneo, o la falta de ésta, es la raíz de muchas enfermedades humanas, controlar este proceso tiene potencial en varios males además del cáncer. La historia de la búsqueda de Judah Folkman fue el tema de un especial NOVA que puede verse en línea.

Ya que este proceso es clave para el crecimiento de tumores, actualmente muchos fármacos están siendo investigados para su potencial de inhibir angiogénesis y el crecimiento de tumores y varios fármacos con actividad de antiogénesis han sido aprobados para tratar el cáncer.

Aprenda más sobre inhibidores de angiogénesis en la sección de tratamiento de cáncer del sitio.

Vista Cercana a los Primeros Inhibidores de Angiogenesis

Como todas las células, células cancerosas requieren un suministar constante de nutrientes y oxígeno para crecer y dividir. SIn suministar adecuado de sangre, los tumores no crecerán. Tumores producen factores que estimulan la formación de vasos sanguíneos para proporcionarlos con comida y oxígeno que necesitaron.

El proceso de la formación de vasos sanguíneos se llaman angiogenesis. Este proceso es debajo investigación por tratamiento de cáncer por varias razones. 1. Los tratamientos deben tener baja toxicidad. Angiogenesis ocurre a niveles altos durante el desarrollo fetal, el ciclo menstrual y en cicatrización de heridas. Los tratamientos pueden interferir con estos procesos pero no deben causar daño a células normales que están dividiendos. 2. Los tratamientos no son diseñados para atacar directamente las células cancerosas. Los objectivos de varios de estos tratamientos son procesos normales que están controlados por células normales (como las células que forman vasos sanguíneos),**no** los tumores en si. Las ratas altas de mutación en células cancerosas que frequentamente hacen quimioterapia inefectiva no interfieren con estas drogas.

Angiostatina

Esta droga es actualmente una proteína que ocurre naturalmente que es derivada de escisión de proteína más grande, plasminógeno,. Angiostatina inhib el crecimiento de vasos sanguíneos en tumores y ha mostrado a inhibir metástasis de tumores en modelos de animales. Esta droga ya no es en pruebas clínicas.11 12 13

Endostatina/Endostar

Como angiostatina, esta droga es una proteína que ocurre naturalmente. Endostatina es derivada de una forma de colágeno, una proteína estructural encontrada en tejido conectivo. 11 12

En las primeras pruebas, endostatina fue mostrado ser seguro y exhibr baja toxicidad.14 15 16 17 Más recientemente, investigadores en China han desarrollado un versión de endostatina ligeramente modificada que es más estable, más fácil de hacer y más potente. 18 . La droga todavía trabaja por inhibir angiogenesis.19 . La versión nueva, Endostar, está corrientemente en pruebas clínicas.

Busca por corrientes pruebas clínicas envolviendas Endostar.

El desarrollo y marqueo de Endostar ahora se están siendos avanzados por E1Alchemgen y Children's Medical Center Corporation

Resumen de Sección: Angiogénesis

Angiogénesis de tumor

- Las células cancerígenas requieren nutrición adecuada y oxígeno adecuado.
- Los tumores no pueden crecer más de un cuarto de pulgada a menos que éstos desarrollen un suministro de sangre.
- Cuando los niveles de oxígeno bajan, las células de tumor pueden producir factores, incluyendo VEGF, que inducen angiogénesis.
- Las células que producen los vasos, son normales, no cancerígenas.
- Los vasos sanguíneos producidos no son perfectamente normales.

Inhibidores de angiogénesis

- Los primeros inhibidores de angiogénesis descubiertos fueron proteínas que ocurren naturalmente en el cuerpo.
- La angiogénesis es un rasgo común entre muchos tipos de cáncer, por lo que los fármacos desarrollados para inhibir esto deberían ser capaces de funcionar en distintos tipos de cáncer.
- Anticuerpos que previenen angiogénesis han sido desarrollados y aprobados para usarse en el tratamiento de cáncer.
- Varios inhibidores de angiogénesis están siendo investigados como potenciales fármacos de cáncer.
- Como las células afectadas por los inhibidores de angiogénesis son normales, la resistencia al fármaco **puede** tener menos probabilidad de ocurrir.

- 1Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., & Reece, J. B. (2017). Campbell Biology (11th ed.). Pearson.
- 2Folkman J. (2006). Angiogenesis. Annual Reviews of Medicine. 57:1-18 [PUBMED]
- 3 a b Bergens G and Benjamin LE. (2003) Tumorigenesis and the angiogenic switch. Nature Reviews Cancer. 3(6): 401-410 [PUBMED]
- 4Nussenbaum F and Herman IM. (2010) Tumor Angiogenesis: Insights and Innovations. Journal of Oncology. Epub 4/26/2010 [PUBMED]
- 5 a b Carmeliet P and Jain RK. (2000). Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature 407(6801):249-57 [PUBMED]
- 6Jain RK, Carmeliet PF. "Vessels of death or life." Scientific American(2001). 285(6): 38-45. [PUBMED]
- 7Folkman J. "Tumor angiogenesis: therapeutic implications." New England Journal of Medicine (1971) 285:1182-6 [PUBMED]
- 8Good DJ, Polverini PJ, Rastinejad F, Le Beau MM, Lemons RS, Frazier WA, Bouck NP."A tumor suppressor-dependent inhibitor of angiogenesis is immunologically and functionally indistinguishable from a fragment of thrombospondin." Proceedings of the National Academy of Sciences (1990)87:6624-8 [PUBMED]
- 9O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, Lane WS, Cao Y, Sage EH, Folkman J. "Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastasis by a Lewis lung carcinoma." Cell (1994) 79: 315-328 [PUBMED]
- 10O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, Flynn E, Birkhead JR, Olsen BR, Folkman J. "Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth." Cell (1997) 88:277-85 [PUBMED]
- 11 a b Sim BKL, MacDonald N and Gubish ER. "Angiostatin and Endostatin: Endogenous ihibitors of tumor growth." Cancer and Metastasis Reviews (2000). 19(1-2): 181-190 [PUBMED]
- 12 a b Sim BKL. "Angiostatin™ and Endostatin™: endothelial cell-specific endogenous inhibitors of angiogenesis and tumor growth." Angiogenesis (1998). 2(1): 37-48
- 13Gorski DH, Mauceri HJ, Salloum RM, Halpern A, Seetharam S, Weichselbaum RR. "Prolonged treatment with angiostatin reduces metastatic burden during radiation therapy." Cancer Res. 2003 Jan 15;63(2):308-11. [PUBMED]
- 14Folkman J. "Fighting cancer by attacking its blood supply." Scientific American (1996). 275(3): 150-154 [PUBMED]
- 15Twombly R. "First clinical trials of endostatin yield lukewarm results." J Natl Cancer Inst. 2002 Oct 16;94(20):1520-1. [PUBMED]
- 16Thomas JP, Arzoomanian RZ, Alberti D, Marnocha R, Lee F, Friedl A, Tutsch K, Dresen A, Geiger P, Pluda J, Fogler W, Schiller JH, Wilding G. "Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of recombinant human endostatin in patients with advanced solid tumors." J Clin Oncol. 2003 Jan 15;21(2):223-31. [PUBMED]
- 17Herbst RS, Hess KR, Tran HT, Tseng JE, Mullani NA, Charnsangavej C, Madden T, Davis DW, McConkey DJ, O'Reilly MS, Ellis LM, Pluda J, Hong WK, Abbruzzese JL. "Phase I study of recombinant human endostatin in patients with advanced solid tumors." J Clin Oncol. 2002 Sep 15;20(18):3792-803. [PUBMED]
- 18Jiang LP, Zou C, Yuan X, Luo W, Wen Y, Chen Y. (2009) Biotechnol Appl Biochem. N-terminal modification increases the stability of the recombinant human endostatin in vitro. Aug 17;54(2):113-20 [PUBMED]
- 19Ling Y, Yang Y, et al. (2007) Endostar, a Novel Recombinant Human Endostatin, Exerts Antiangiogenic Effect via Blocking VEGF-induced Tyrosine Phosphorylation of KDR/Flk-1 of Endothelial Cells. Biochem Biophys Res Commun. 361(1):79-84 [PUBMED]