


EDITORIAL

NEOANGIOGÉNESIS EN EL CÁNCER

LA GENERACIÓN Y REMODELACIÓN de nuevos vasos sanguíneos capilares era un fenómeno conocido y ampliamente estudiado por histopatólogos desde la segunda mitad del siglo XIX. En los tratados de histopatología desde Virchow hasta Cajal (1) se ilustra este fenómeno en modelos experimentales de inflamación y reparación en el mesenterio de la rana, en la membrana corioalantoidea del pollo y en la piel lesionada de la oreja del conejo. Hubo que esperar casi medio siglo para que el fenómeno de neovascularización llamara la atención al transplantar cánceres en la cámara anterior del ojo del conejo.

Desde principios del siglo pasado varios investigadores estudiaron la proliferación de vasos sanguíneos alrededor de neoplasias transplantadas en modelos experimentales. En 1939 Ide y sus colegas (2) introdujeron la técnica de observación del crecimiento tumoral en la oreja del conejo y con ello pudieron constatar la formación de una red vascular compleja que los indujo a sugerir que las neoplasias producían seguramente alguna sustancia capaz de estimular la proliferación capilar. Más tarde, en 1945 Algire y cols. (3), continuaron con este tipo de estudios postulando que la ventaja de crecimiento de las células malignas se debía fundamentalmente a su capacidad para inducir continuamente la angiogénesis y no tanto a la capacidad de crecimiento autónomo inherente a las neoplasias malignas. Estos descubrimientos pioneros sentaron las bases para la hipótesis de que el crecimiento continuo de una neoplasia solo podría ser explicada si paralelamente se produce el crecimiento de vasos sanguíneos para proveer de los nutrientes adecuados requeridos para la proliferación



Luis Benítez Bribiesca
Investigador Titular, Unidad de
Investigación Médica en Enfer-
medades Oncológicas, Hospital
de Oncología, CMN-SXXI, IMSS
e-Mail: luisbenbri@mexis.com

celular continua de los tumores. Por lo tanto se sugirió que la inhibición del desarrollo vascular podría ser una estrategia terapéutica adecuada para limitar el crecimiento tumoral. En 1968 Greenblatt y Shubik (4) demostraron por primera vez que los trasplantes de neoplasias malignas en animales experimentales podían estimular la proliferación de vasos sanguíneos aún cuando se pusiera una barrera como el filtro Millipore entre el tumor y el entorno. Con estos experimentos se concluyó que efectivamente habría una sustancia difusible capaz de estimular la angiogénesis. En 1971 Folkman y cols (5) aislaron el factor angiogénico de extractos de tumores malignos y propusieron que el crecimiento de estas neoplasias podría ser inhibido anulando la acción de este factor angiogénico. En experimentos posteriores se expandió este concepto y se pudo demostrar que una neoplasia maligna no puede crecer a más de tres milímetros de diámetro sin el auxilio del crecimiento vascular (6). En esta forma el concepto de antiangiogénesis estimuló la investigación y la literatura respectiva, hasta que finalmente Ferrara y sus colegas (7) purificaron e identificaron el gen del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) que es una proteína capaz de estimular la proliferación endotelial *in vitro* y la angiogénesis *in vivo*. Se demostró subsecuentemente que la mayor expresión de VEGF tenía lugar en las áreas más hipóxicas de una neoplasia y que el factor inducido por hipoxia-1 (HIF1) era el factor de transcripción responsable de la expresión del VEGF en condiciones de hipoxia. También Ferrara y colaboradores demostraron que al inhibir el VEGF con anticuerpos específicos, se podía yugular la neoangiogénesis tumoral. Este hallazgo abrió la puerta para el desarrollo de fármacos específicos aplicables a la clínica.

No cabe duda que la inhibición de la angiogénesis es una estrategia altamente promisoriosa para el tratamiento del cáncer y algunas otras patologías como la degeneración macular de la retina. En los últimos años ha habido un progreso importante con la fabricación y utilización de los primeros agentes antiangiogénicos en diferentes neoplasias malignas. Ya existen numerosos inhibidores de la

angiogénesis que se encuentran en protocolos de investigación clínica fase III, solos o combinados con quimioterapia convencional citotóxica. El primero aprobado para su uso clínico es el anticuerpo monoclonal humanizado dirigido específicamente contra el VEGF conocido como bevacizumab y cuyo nombre comercial es Avastin. Se ha demostrado su utilidad en pacientes con cáncer colorectal metastático aunque también ha sido probado en cáncer de mama, en cáncer de pulmón de células no pequeñas y ahora se han iniciado nuevos estudios clínicos en otras neoplasias sólidas.

Recientemente se han sintetizado otros dos medicamentos con propiedades antiangiogénicas que son moléculas pequeñas capaces de antagonizar el crecimiento de vasos sanguíneos en neoplasias. Se trata del SU11248/sunitinib y la BY-43-9006/sorafenib, ambos aprobados recientemente por la FDA para el tratamiento del cáncer renal metastático (8). Sin embargo, hay estudios clínicos que hacen pensar que estos medicamentos antiangiogénicos puedan ser utilizados con éxito en otras neoplasias sólidas, como por ejemplo las neoplasias gastrointestinales estromales (GIST).

Es importante señalar que en esas investigaciones clínicas, fase II y fase III, se obtienen resultados favorables en cuanto a la inhibición de crecimiento tumoral y de metástasis lo que conduce a la prolongación de la vida, aunque solo por períodos relativamente limitados. La mortalidad final no parece mejorar con ninguno de estos tratamientos, lo cual hace pensar que la efectividad de estas sustancias antiangiogénicas es temporal y limitada. Se sabe además que, al igual que otras terapéuticas antineoplásicas, la terapéutica antiangiogénica desencadena, a la larga, estados de resistencia celular. Es por ello importante conocer mejor los mecanismos de acción de estas sustancias para tratar de mejorar y expandir su efectividad. Existen tres modelos o hipótesis para explicar la forma en que las moléculas antiangiogénicas inhiben el crecimiento tumoral además de inhibir la neoangiogénesis. El primer modelo se refiere a la "normalización" de la angiogénesis neoplásica, lo que facilitaría el acceso adecuado

de agentes quimioterapéuticos cuando se usan en combinación. El segundo modelo predice que los medicamentos antiangiogénicos pueden impedir la repoblación rápida de células malignas que ocurre con frecuencia después de la quimioterapia citotóxica. El tercer modelo señala que los medicamentos antiangiogénicos son capaces de incrementar los efectos antivascuales propios de la quimioterapia (8).

Es indudable que la terapéutica antiangiogénica se encuentra en la cúspide del interés como estrategia terapéutica contra el cáncer, sin embargo, todavía falta mucho camino por recorrer puesto que a pesar de que algunos de estos medicamentos han demostrado claramente su actividad antiangiogénica y antineoplásica como monoterapias, esto solo ocurre en algunos cánceres sólidos y por un tiempo limitado. Aun más, el efecto más adecuado se obtiene en combinación con quimioterapia convencional. El campo de la antiangiogénesis tiene vertientes moleculares y de señalización muy complejas que apenas empiezan a emerger y que pudieran por ello complementar y mejorar las estrategias farmacológicas y clínicas que permitan inhibir con éxito el desarrollo de los vasos

sanguíneos en las neoplasias malignas. Pero existe otro aspecto que ha sido poco estudiado a nivel biomolecular, pero que los clínicos conocían desde hace más de un siglo y que se refiere a la diseminación metastásica por vía linfática. Es un hecho ampliamente conocido que las neoplasias epiteliales o carcinomas se diseminan preferentemente a través de vasos linfáticos y se localizan en los ganglios linfáticos próximos, conocidos como relevos a diferencia de las neoplasias malignas mesenquimatosas o sarcomas que prefieren la vía sanguínea. La proliferación de vasos linfáticos es un requisito para la diseminación de los cánceres epiteliales y solo recientemente se cuenta con marcadores específicos para poder estudiar específicamente a esos vasos y distinguirlos de los capilares sanguíneos. Con estos marcadores ha sido posible determinar que la linfangiogénesis precede y presagia la diseminación metastásica de un buen número de cánceres epiteliales como el de cérvix y mama (9). Todavía no se cuenta con sustancias capaces de inhibir específicamente la proliferación de linfáticos, lo cual sería de gran importancia para limitar la progresión y diseminación de los cánceres epiteliales más comunes en la población.

REFERENCIAS •

1. Ramón y Cajal S, Tello y Muñoz JF: Manual de Anatomía Patológica y Nociones de Bacteriología Patológica. 9a. Ed. Tipografía Artística, Madrid España, 1930 •
2. I de AG, y cols: Vascularization of the brown Pearce rabbit epithelioma transplant as seen in the transparent ear chamber. *Am J Roentgenol* 42: 891–899, 1939 •
3. Algire GE, y cols: Vascular reactions of normal and malignant tissues in vivo. I. Vascular reactions of mice to wounds and to normal and neoplastic

- transplants. *J Natl Cancer Inst* 6: 73–85, 1945 •
4. Greenblatt M, Shubik P: Tumor angiogenesis: transfilter diffusion studies in the hamster by the transparent chamber technique. *J Natl Cancer Inst* 41: 111–124, 1968 •
5. Folkman J, y cols: Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med* 133:275–288, 1971 •
6. Folkman J: Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 285:1182–1186, 1971 •