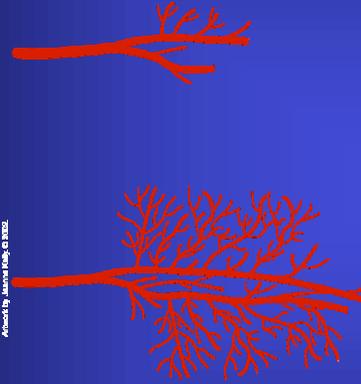


Instituto Nacional del Cáncer  
**Entendiendo al Cáncer y Temas Relacionados**  
**Entendiendo la Angiogénesis**

**Entendiendo al Cáncer y Temas Relacionados**  
**Entendiendo la Angiogénesis**



Desarrollado por:  
Lewis J. Kleinsmith, Ph.D.  
Donna Kerrigan, M.S.  
Jeanne Kelly  
Brian Hollen

Traducido por:  
Miguel Monroy

Una descripción ilustrada de la angiogénesis  
y su importancia en la investigación del  
cáncer.

*Estas transparencias de PowerPoint no son archivos asegurados. Usted puede mezclar y combinar transparencias de clases de tutor diferentes a medida que prepara sus propias presentaciones o conferencias. En la sección de "Notas" usted encontrará explicaciones de los dibujos.*

*El arte en esta clase de tutor tiene derecho de propiedad literaria y **no puede** ser reutilizado para obtener ganancia comercial.*

*Por favor, no remueva el logotipo del NCI ni la marca de derecho de propiedad literaria o "copyright" de ninguna transparencia.*

*Estas clases de tutor se pueden copiar solamente si se distribuyen gratis con propósitos educativos.*

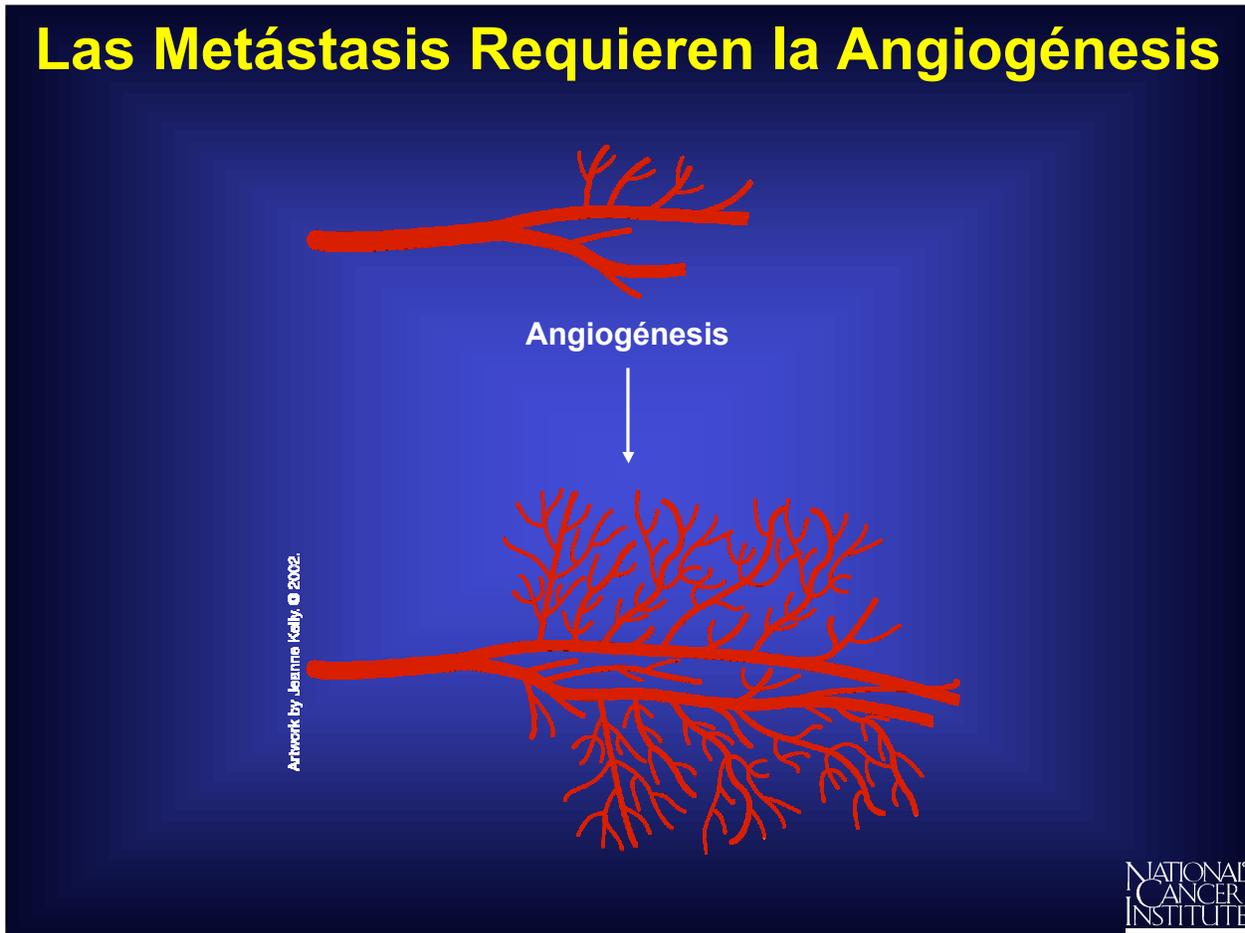


## ¿Qué son las Metástasis?



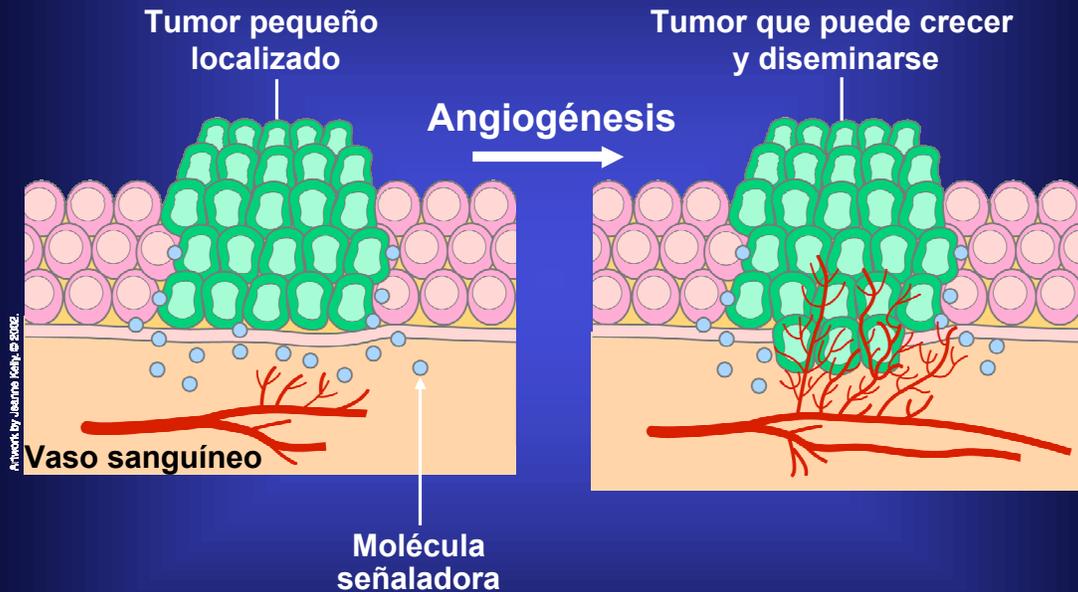
Cuando se diagnostica a los pacientes con cáncer, ellos desean saber si su enfermedad es local o si se ha diseminado a otros lugares. El cáncer se disemina por *metástasis*, la habilidad de las células cancerosas de penetrar dentro de los vasos linfáticos y sanguíneos, circular a través del torrente sanguíneo y después invadir y crecer en los tejidos normales de otras partes del cuerpo. En gran medida, es esta habilidad de diseminarse a otros tejidos y órganos lo que hace que el cáncer sea una enfermedad que potencialmente pone en peligro la vida y es por esto que hay un gran interés por entender lo que hace posible las metástasis de un tumor canceroso.

## Las Metástasis Requieren la Angiogénesis



Los investigadores del cáncer que estudian las condiciones necesarias para que se desarrollen las metástasis del cáncer han descubierto que uno de los eventos fundamentales requeridos es el crecimiento de una nueva red de vasos sanguíneos. Este proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos se conoce como *angiogénesis*.

## ¿Qué es la Angiogénesis Tumoral?



NATIONAL  
CANCER  
INSTITUTE

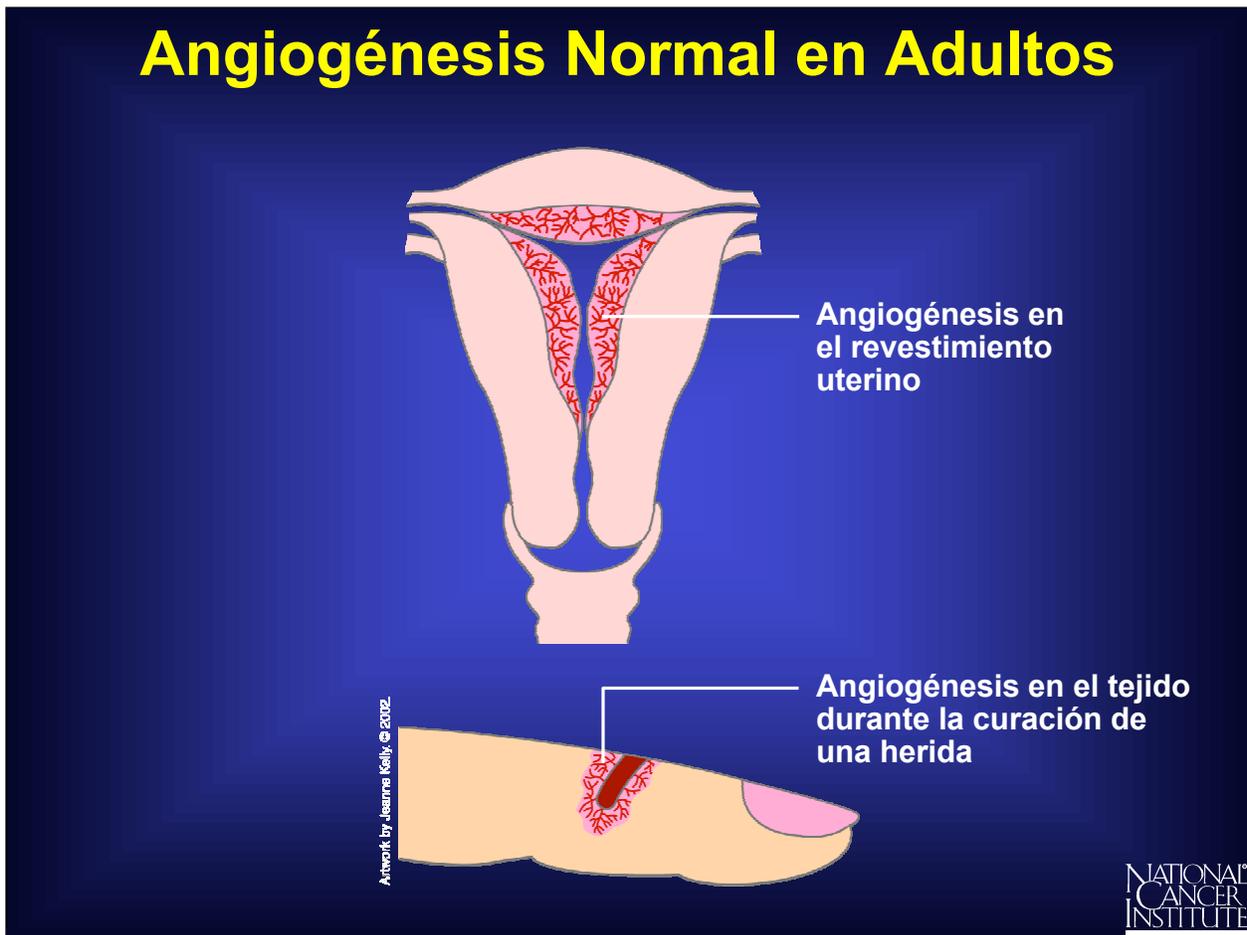
La angiogénesis tumoral es la proliferación de una red de vasos sanguíneos que penetra dentro de crecimientos cancerosos, proporcionando nutrientes y oxígeno y removiendo productos de desecho. La angiogénesis tumoral empieza en realidad cuando las células cancerosas del tumor liberan moléculas que envían señales al tejido huésped normal vecino. Este señalamiento activa a ciertos genes en el tejido huésped que, a su vez, producen proteínas para estimular el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos.

## Angiogénesis Normal en los Niños



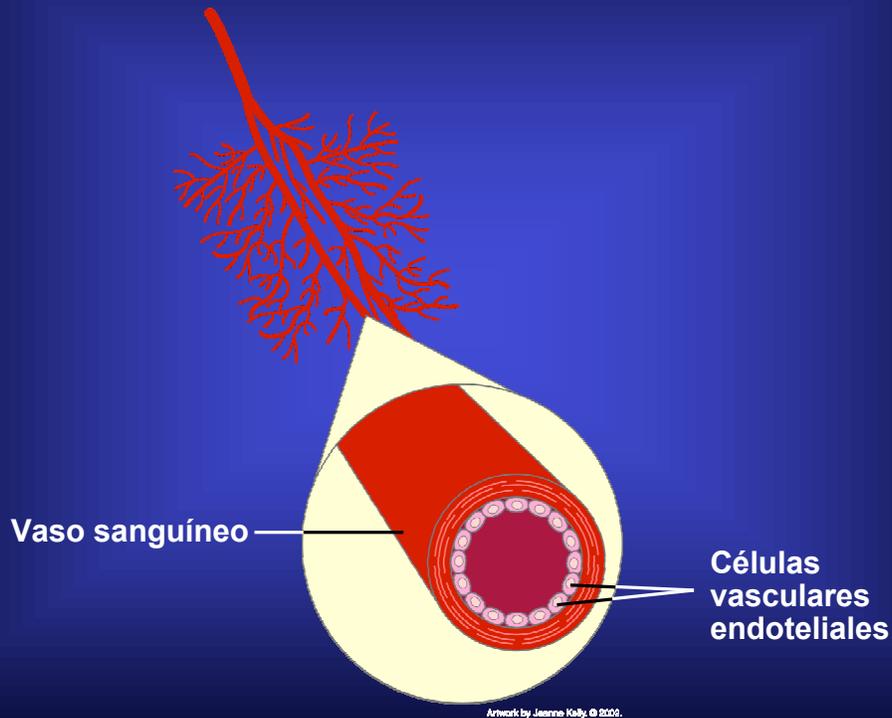
Además de su papel en los tumores, la angiogénesis ocurre normalmente en el cuerpo humano en ocasiones específicas en el desarrollo y crecimiento. Por ejemplo, un bebé desarrollándose en la matriz (útero) de la mamá debe crear la enorme red de arterias, venas y capilares que se encuentran en el cuerpo humano. Un proceso conocido como *vasculogénesis* crea la red primaria de las células vasculares endoteliales que se convertirán en vasos sanguíneos principales. Más tarde, la angiogénesis remodela esta red y la convierte en los nuevos y pequeños vasos sanguíneos o capilares que completan el sistema circulatorio del bebé.

## Angiogénesis Normal en Adultos



La proliferación de nuevos vasos sanguíneos también se lleva a cabo en adultos, aunque es un evento relativamente infrecuente. En las mujeres la angiogénesis es activa unos cuantos días cada mes a medida que nuevos vasos sanguíneos se forman en el revestimiento del útero durante el ciclo menstrual. También, la angiogénesis es necesaria para la reparación o regeneración de tejido durante la curación de una herida.

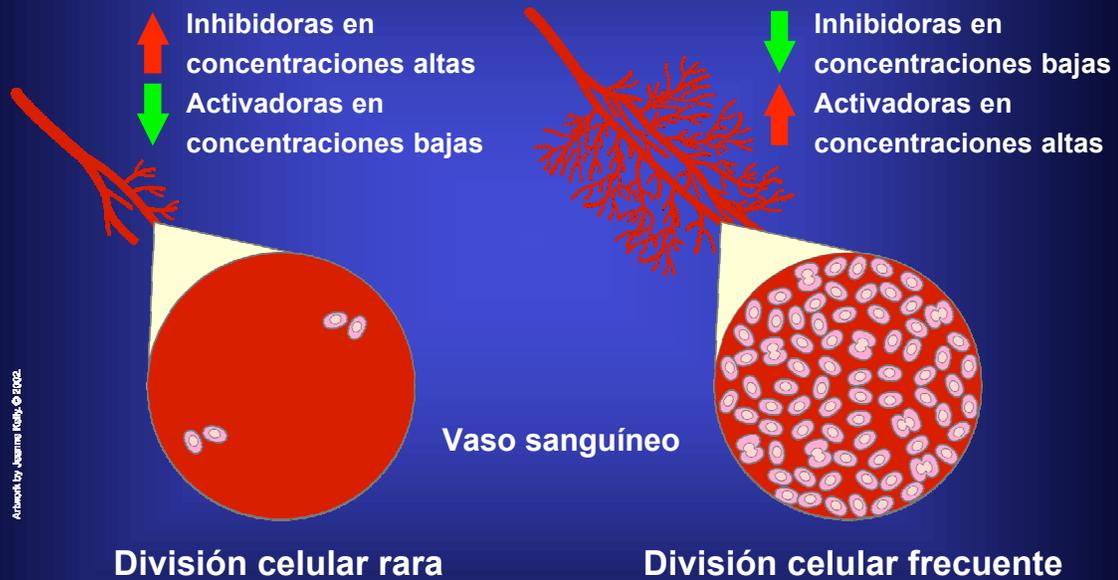
## La Angiogénesis y las Células Vasculares Endoteliales



Las paredes de los vasos sanguíneos están formadas por *células vasculares endoteliales*. Estas células raramente se dividen, haciéndolo así solamente alrededor de una vez cada 3 años en promedio. Sin embargo, cuando la situación así lo requiere, la angiogénesis puede estimularlas para que se dividan.

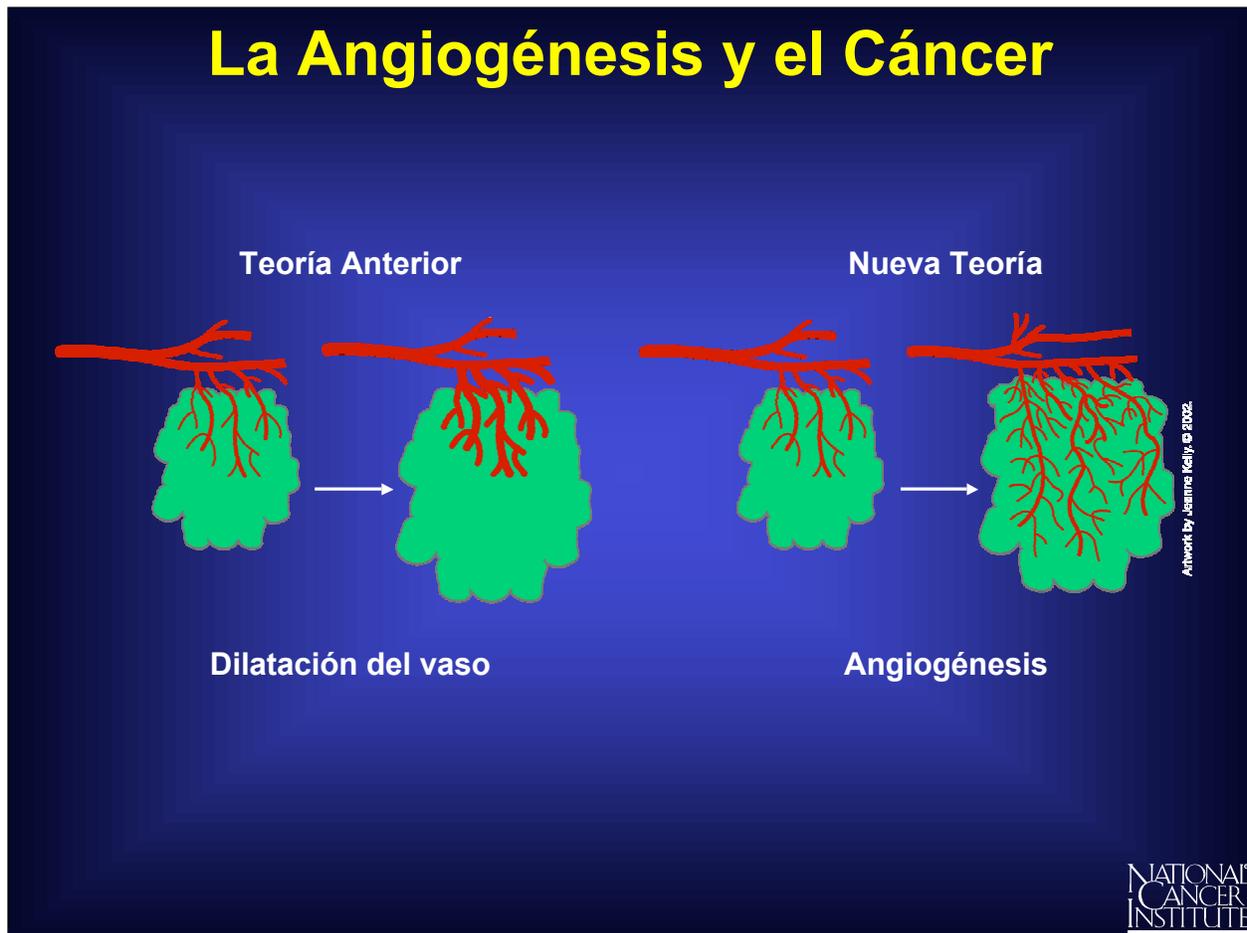
## La Angiogénesis y las Proteínas Reguladoras

### Concentración de Inhibidoras de la Angiogénesis



La angiogénesis es regulada por ambas, moléculas *activadoras* e *inhibidoras*. Normalmente, las inhibidoras predominan, bloqueando el crecimiento. Si surge la necesidad de desarrollar nuevos vasos sanguíneos, las activadoras de la angiogénesis se incrementan en número y las inhibidoras disminuyen. Esto provoca el crecimiento y la división de células vasculares endoteliales y, finalmente, la formación de nuevos vasos sanguíneos.

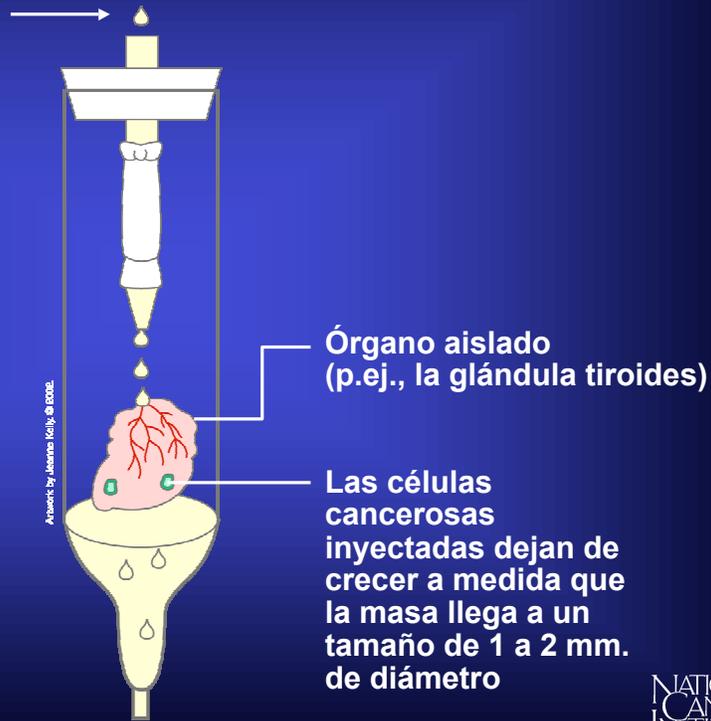
## La Angiogénesis y el Cáncer



Antes de los años 1960s, los investigadores del cáncer creían que el suministro de sangre alcanzaba a los tumores simplemente debido a que los vasos sanguíneos pre-existentes se dilataban. Pero experimentos posteriores mostraron que la angiogénesis--el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos--es necesaria para que los tumores cancerosos continúen creciendo y diseminándose.

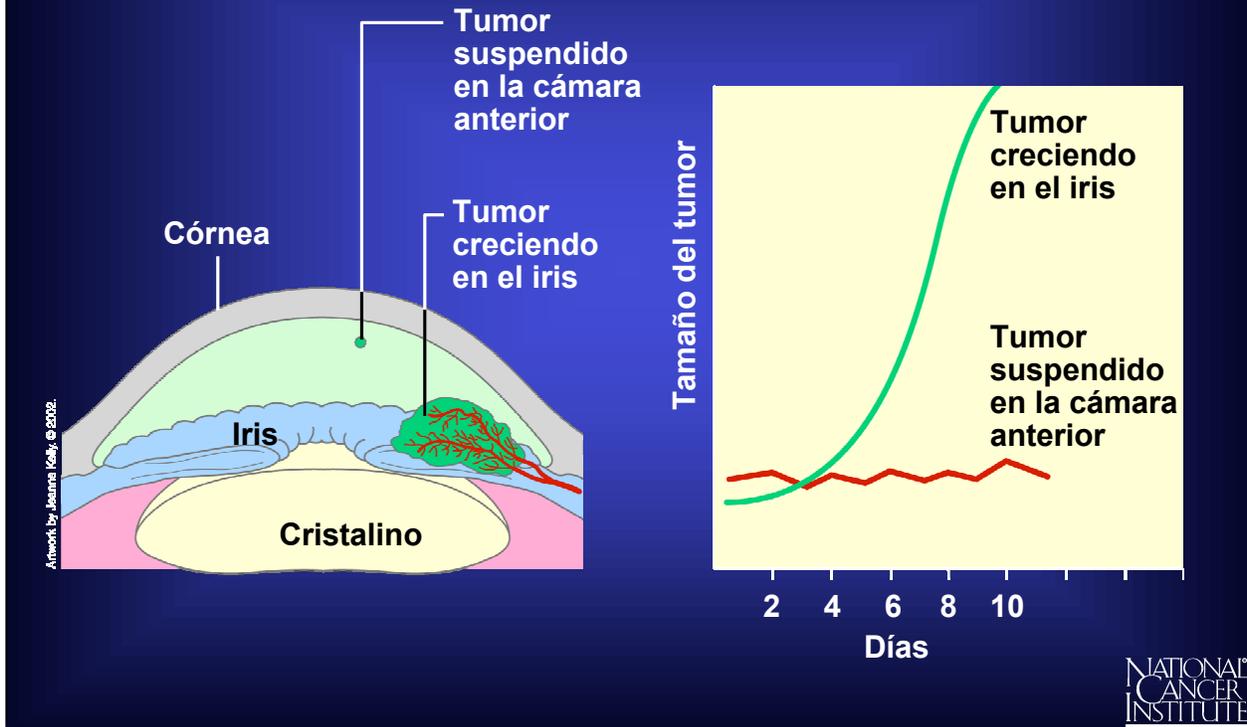
## Sin la Angiogénesis, el Crecimiento del Tumor se Detiene

Se infunde solución  
de nutrientes



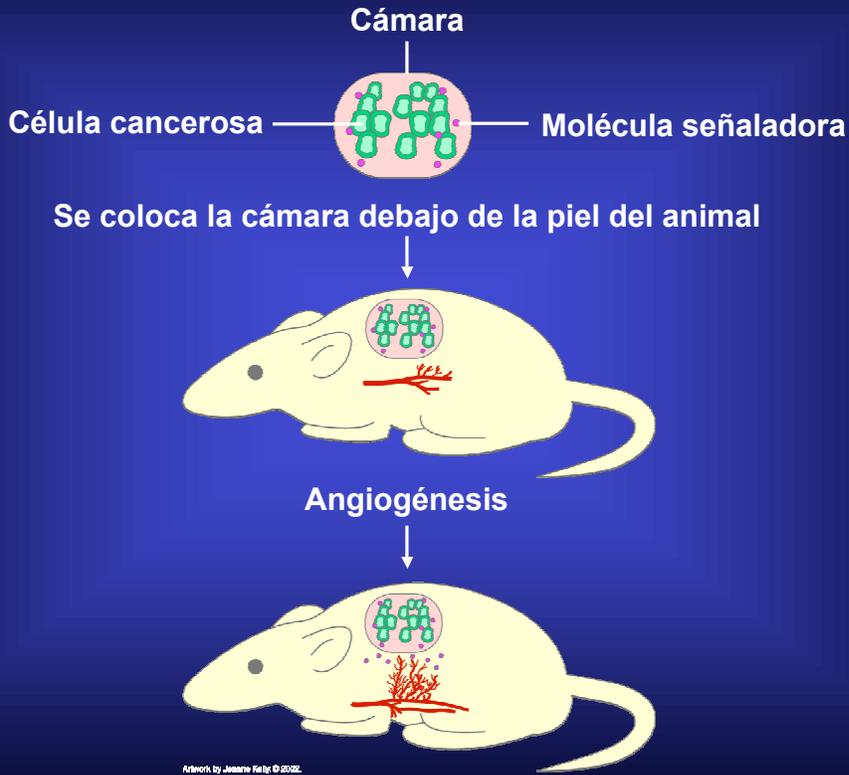
En experimentos anteriores, los investigadores se preguntaron si el crecimiento canceroso requería a la angiogénesis. Los científicos removieron un tumor canceroso de un animal de laboratorio e inyectaron algunas de las células cancerosas en un órgano normal removido de la misma variedad de animal. El órgano entonces se colocó en una cámara de vidrio y una solución de nutrientes se administró en el órgano para mantenerlo vivo por una semana o dos. Los científicos encontraron que las células cancerosas se convirtieron en tumores pequeños pero no pudieron unirse a los vasos sanguíneos del órgano. Como resultado, el crecimiento del tumor se detuvo en un diámetro de alrededor de 1 ó 2 mm. Sin la angiogénesis, el crecimiento del tumor se detuvo.

## Con la Angiogénesis, el Crecimiento del Tumor Procede



En otro experimento diseñado para encontrar si el crecimiento del cáncer puede continuar cuando la angiogénesis ocurre, los investigadores compararon la conducta de las células cancerosas en dos regiones del mismo órgano. Ambos lugares en el ojo tenían nutrientes disponibles, pero sólo uno pudo mantener la angiogénesis. Los científicos encontraron que la misma inyección de inicio de células cancerosas creció de 1 a 2 mm. de diámetro y después se detuvo en la región sin vasos sanguíneos cercanos, pero creció más allá de 2 mm. cuando se colocó en el área en donde la angiogénesis era posible. Con la angiogénesis, el crecimiento del tumor continuó.

## ¿Qué Provoca la Angiogénesis?



En un experimento diseñado para determinar si las moléculas de las células cancerosas o de los tejidos huéspedes circundantes son responsables de empezar la angiogénesis, los científicos implantaron células cancerosas en una cámara rodeada de una membrana con poros demasiado pequeños para que las células pudieran salir. Bajo estas condiciones, la angiogénesis aún empezó en la región vecina al implante. Las moléculas activadoras pequeñas producidas por las células cancerosas deben haberse transferido fuera de la cámara y señalado la angiogénesis en el tejido vecino.

## Activadores de la Angiogénesis

### Algunos Activadores de la Angiogénesis que Ocurren Naturalmente

#### Proteínas

- Factor ácido de crecimiento de fibroblastos
- Angiogenina
- Factor básico de crecimiento de fibroblastos (FBCF)
- Factor epidérmico de crecimiento
- Factor estimulador de colonias de granulocitos
- Factor de crecimiento de hepatocitos
- Interleuquina 8
- Factor placentario de crecimiento
- Factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas
- Factor de dispersión
- Factor alfa de crecimiento transformador
- Factor alfa de necrosis tumoral
- Factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE)

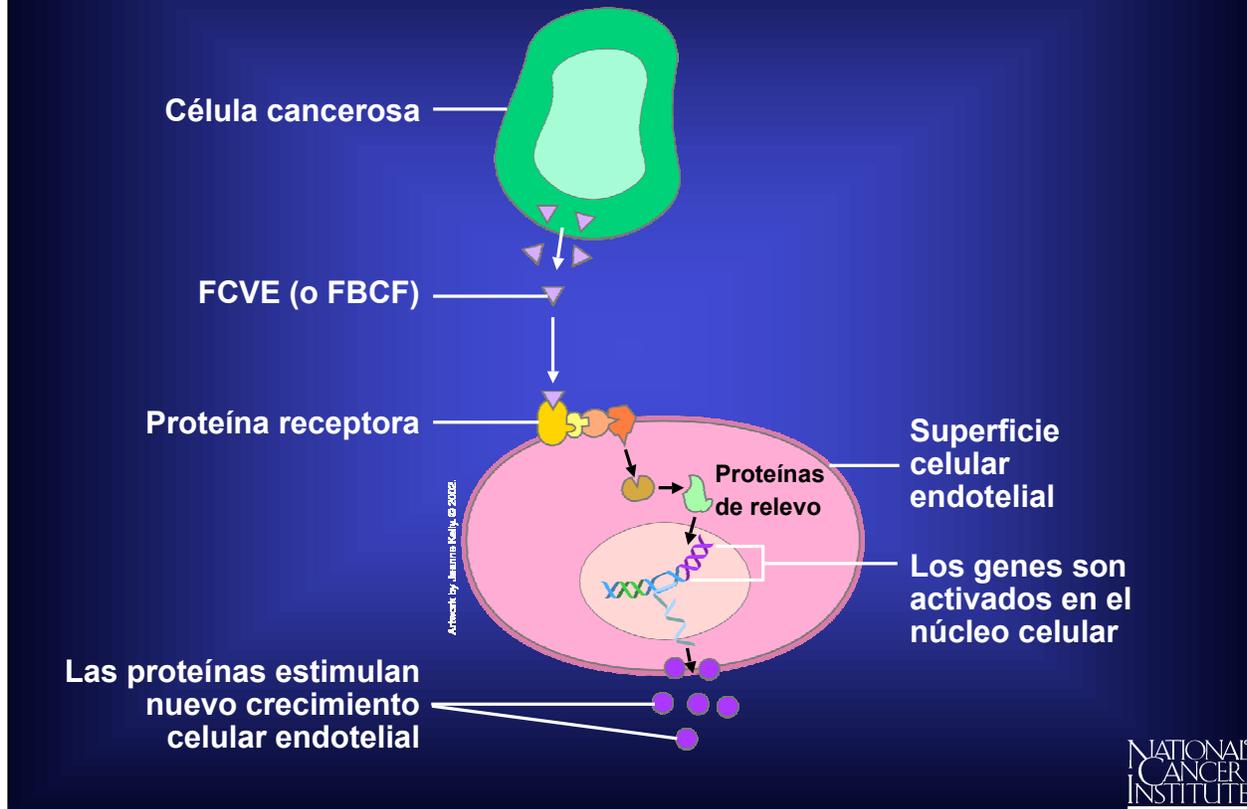
#### Moléculas Pequeñas

- Adenosina
- 1-butiril glicerol
- Nicotinamida
- Prostaglandinas E1 y E2

Una vez que los investigadores supieron que las células cancerosas podían liberar moléculas para activar el proceso de angiogénesis, el reto se convirtió en encontrar y estudiar a estas moléculas estimuladoras de la angiogénesis en los tumores de animales y humanos.

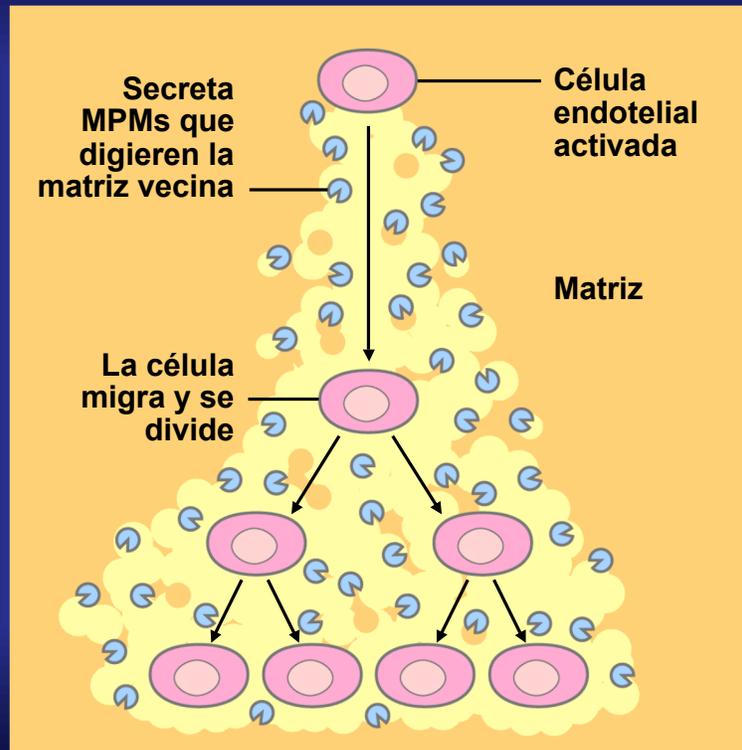
De estos estudios, más de una docena de proteínas diferentes, así como también varias moléculas más pequeñas, han sido identificadas como *angiogénicas*, lo que significa que ellas son liberadas por tumores como señales para la angiogénesis. Entre estas moléculas, dos proteínas parecen ser las más importantes para sustentar el crecimiento de tumor: factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE) (*vascular endothelial growth factor* o *VEGF*, en inglés) y factor básico de crecimiento de fibroblastos (FBCF) (*basic fibroblast growth factor* o *bFGF*, en inglés). El factor FCVE y el factor FBCF son producidos por muchos tipos de células cancerosas y por ciertos tipos de células normales también.

## La Cascada Señalizadora de la Angiogénesis



Los factores de crecimiento FCVE y FBCF son sintetizados primero dentro de las células tumorales y después secretadas en el tejido vecino. Cuando encuentran a células endoteliales, ellos se unen a proteínas específicas, conocidas como receptoras, localizadas en la superficie exterior de las células. La unión de alguno de los dos factores de crecimiento FCVE o FBCF a su receptor apropiado activa una serie de proteínas de relevo que transmiten una señal dentro del núcleo de las células endoteliales. La señal nuclear finalmente provoca que un grupo de genes produzcan los productos necesarios para el nuevo crecimiento celular endotelial.

## Activación Endotelial Celular



Artwork by Jeanne Kelly, © 2002.

NATIONAL  
CANCER  
INSTITUTE

La activación de células endoteliales por los juegos de factores FCVE o FBCF pone en marcha una serie de pasos hacia la creación de nuevos vasos sanguíneos. Primero, las células endoteliales activadas producen *metaloproteinasas de la matriz* o *MPMs* (*matrix metalloproteinases* o *MMPs*, en inglés), una clase especial de enzimas degradadoras. Estas enzimas entonces se liberan de las células endoteliales al tejido vecino. Las MPMs degradan la *matriz extracelular*--el material de apoyo que llena los espacios entre las células y que está compuesto de proteínas y polisacáridos. La degradación de esta matriz permite la migración de las células endoteliales. A medida que ellas migran a los tejidos vecinos, las células endoteliales activadas empiezan a dividirse. Pronto ellas se organizan en tubos huecos que evolucionan gradualmente y se convierten en una red madura de vasos sanguíneos.

## Inhibidores de la Angiogénesis

### Inhibidores de la Angiogénesis

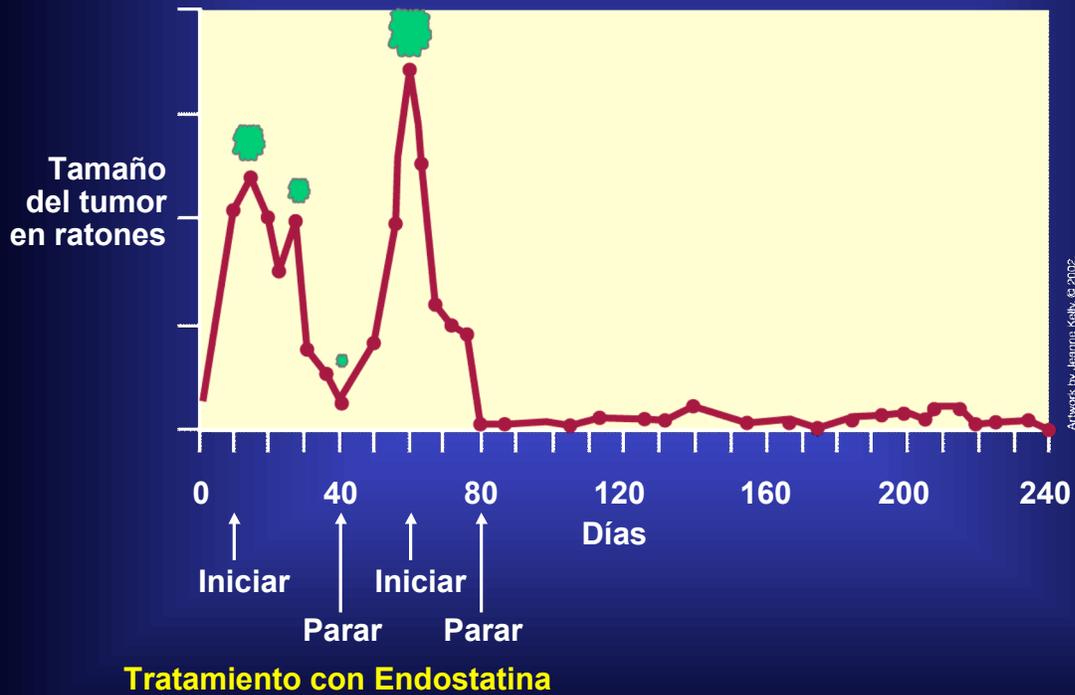
#### Proteínas

- Angiostatina
- Endostatina
- Interferones
- Factor 4 plaquetario
- Fragmento de 16Kd de la Prolactina
- Trombospondina
- TIMP-1 (inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1)
- TIMP-2 (inhibidor tisular de la metaloproteinasa-2)
- TIMP-3 (inhibidor tisular de la metaloproteinasa-3)

Aunque muchos tumores producen moléculas angiogénicas tales como los factores FCVE y FBCF, su presencia no es suficiente para iniciar el crecimiento de vasos sanguíneos. Para que la angiogénesis empiece, estas moléculas activadoras deben superar una variedad de inhibidores de la angiogénesis que normalmente reprimen el crecimiento de los vasos sanguíneos.

Casi una docena de proteínas que existen naturalmente pueden inhibir la angiogénesis. Entre este grupo de moléculas, las proteínas conocidas como *angiostatina*, *endostatina* y *trombospondina* parecen ser especialmente importantes. Un balance finamente armonizado entre las concentraciones de inhibidores y de activadores de la angiogénesis tales como los factores de crecimiento FCVE y FBCF determina si un tumor puede inducir el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. Para activar la angiogénesis, la producción de activadores se debe incrementar a medida que la producción de inhibidores disminuye.

## Los Inhibidores de la Angiogénesis y los Tumores Primarios



El descubrimiento de los inhibidores de la angiogénesis plantea la pregunta de si tales moléculas podrían terapéuticamente detener o contener el crecimiento del cáncer. Los investigadores han tomado en consideración esta pregunta en numerosos experimentos involucrando a animales. En un estudio destacado, ratones con varios tipos diferentes de cánceres se trataron con inyecciones de endostatina. Después de varios ciclos de tratamiento, el tumor inicial (primario) formado en el sitio de las células cancerosas inyectadas casi desapareció y los animales no desarrollaron resistencia a los efectos de la endostatina después de su uso repetido.

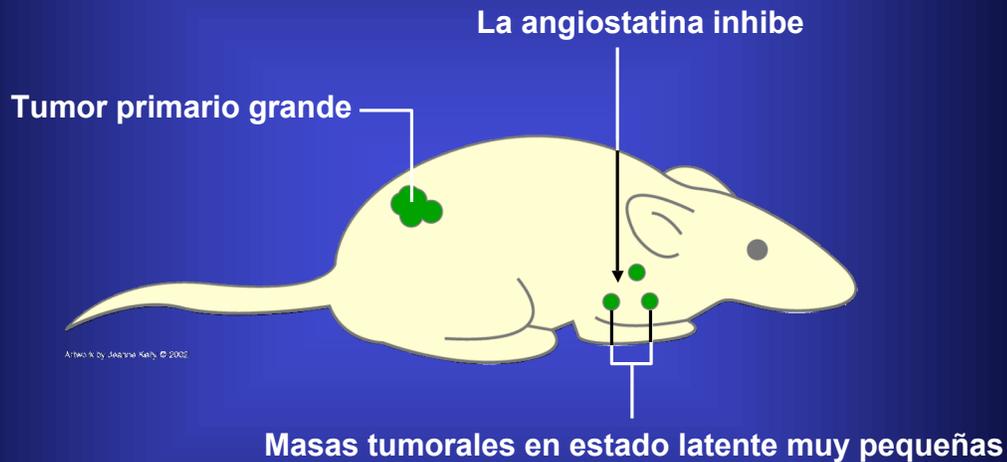
## Inhibidores de la Angiogénesis y Metástasis



El descubrimiento de que los inhibidores de la angiogénesis tales como la endostatina pueden reprimir el crecimiento de los tumores primarios plantea la posibilidad de que dichos inhibidores probablemente puedan también retardar las metástasis de tumores.

Para probar esta hipótesis, los investigadores inyectaron varios tipos de células cancerosas de ratón debajo de la piel de varios ratones y permitieron que las células crecieran por alrededor de dos semanas. Los tumores primarios entonces fueron removidos y los animales se examinaron durante varias semanas. Los ratones que no recibieron ningún tratamiento adicional desarrollaron alrededor de 50 tumores visibles que se habían diseminado a los pulmones antes de la remoción de sus tumores primarios. Sin embargo, los ratones tratados con angiostatina desarrollaron un promedio de sólo 2 ó 3 tumores en sus pulmones. La inhibición de la angiogénesis por la angiostatina había reducido la tasa de diseminación (metástasis) en alrededor de 20 veces.

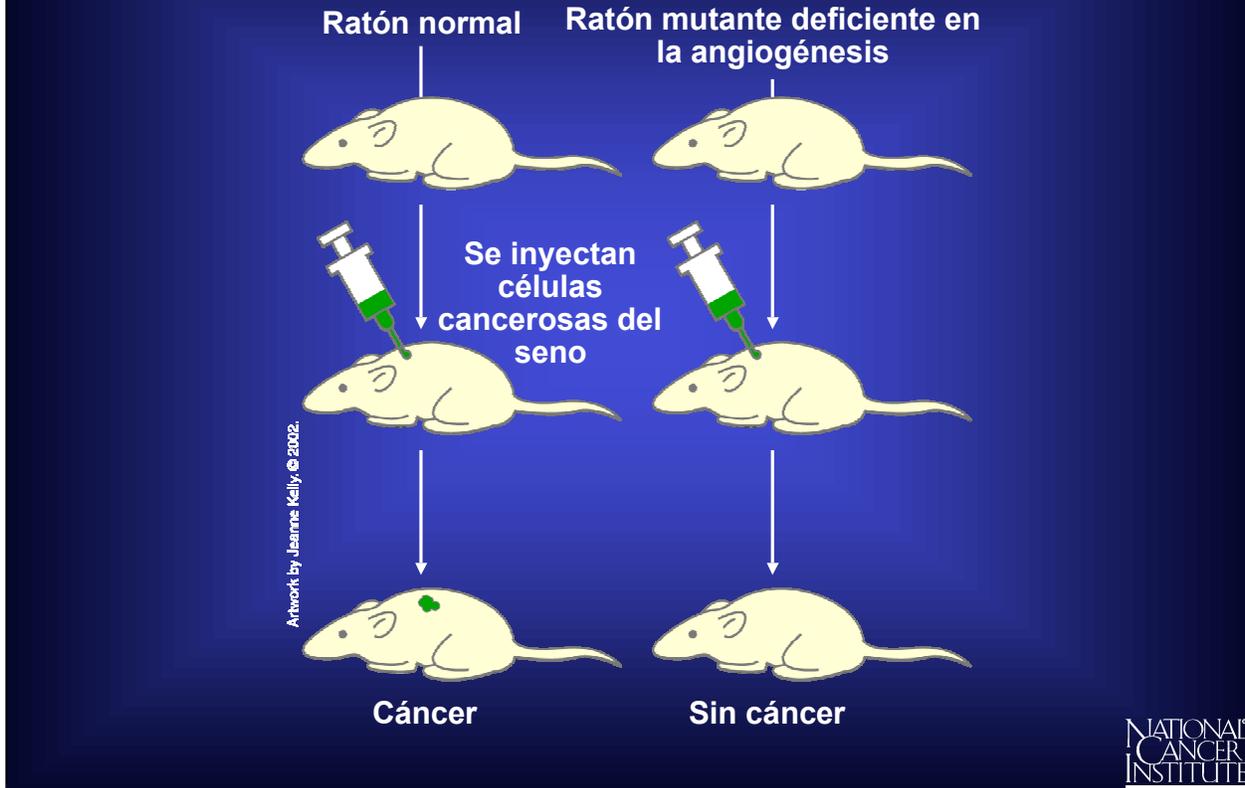
## La Angiogénesis y el Estado Tumoral Latente



Se ha sabido por muchos años que las células cancerosas que se originan en un tumor primario pueden diseminarse a otro órgano y formar masas tumorales muy pequeñas, microscópicas (metástasis), que pueden permanecer en *estado latente* por muchos años. Una probable explicación de este estado de latencia tumoral es que no ocurrió la angiogénesis, por lo que los tumores pequeños carecieron de los nuevos vasos sanguíneos necesarios para el crecimiento continuado.

Una posible razón del estado de latencia tumoral puede ser que algunos tumores primarios secretan el inhibidor angiostatina dentro del torrente sanguíneo, el cual entonces circula por todo el cuerpo e inhibe el crecimiento de vasos sanguíneos en otros sitios. Esto podría prevenir que las metástasis microscópicas crezcan y se desarrollen en tumores visibles.

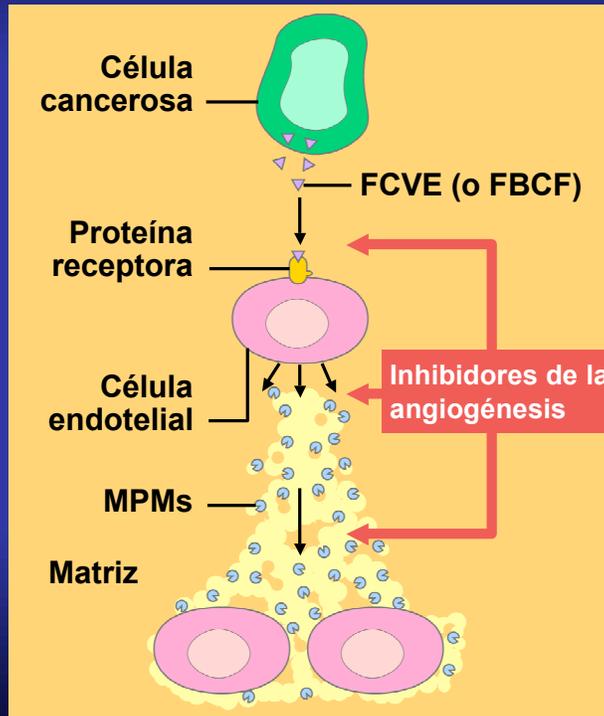
## Cáncer en Ratones Deficientes en la Angiogénesis



Un apoyo adicional para la idea de que el interferir con el proceso de la angiogénesis puede reprimir el crecimiento del tumor ha provenido de estudios genéticos con ratones. Los científicos han creado recientemente variedades de ratones que carecen de dos genes, conocidos como *Id1* e *Id3*, cuya ausencia dificulta la angiogénesis. Cuando se inyectan células cancerosas del seno de ratones en dichos ratones mutantes deficientes en la angiogénesis, hay un periodo pequeño de crecimiento del tumor, pero los tumores regresionan completamente después de unas cuantas semanas y los ratones permanecen saludables sin señales de cáncer. En contraste, los ratones normales inyectados con las mismas células cancerosas del seno mueren de cáncer en unas cuantas semanas.

Cuando se inyectan células cancerosas del pulmón en la misma variedad de ratones mutantes deficientes en la angiogénesis, los resultados son levemente diferentes. Las células cancerosas del pulmón sí se desarrollan en tumores en los ratones mutantes, pero los tumores crecen más lentamente que en los ratones normales y fallan en diseminarse (metastatizarse) a otros órganos. Como resultado de ello, los ratones mutantes viven mucho más tiempo que los ratones normales inyectados con los mismos tipos de células cancerosas del pulmón.

## Los Inhibidores de la Angiogénesis en el Tratamiento del Cáncer Humano



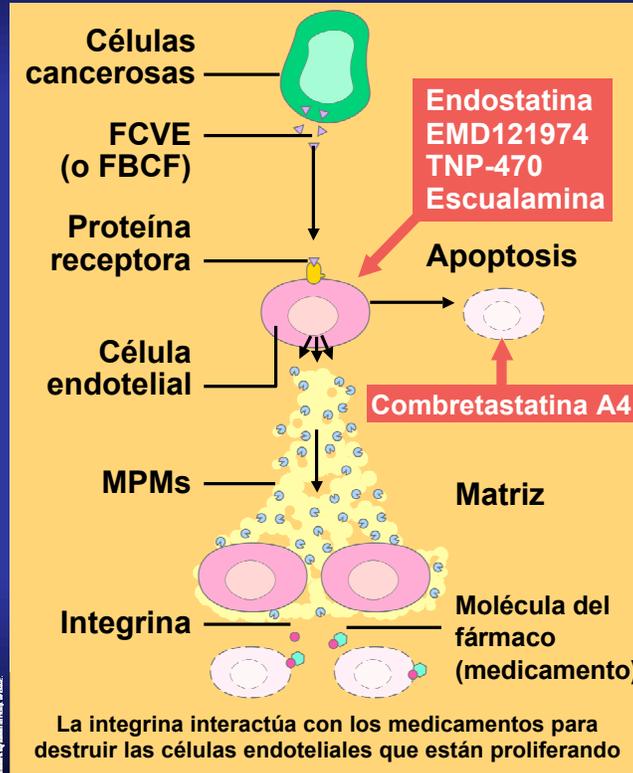
Artwork by Jeanne Kelly © 2002.

NATIONAL  
CANCER  
INSTITUTE

Los investigadores ahora se están preguntando si el inhibir la angiogénesis puede retardar o prevenir el crecimiento y la diseminación de las células cancerosas en los seres humanos.

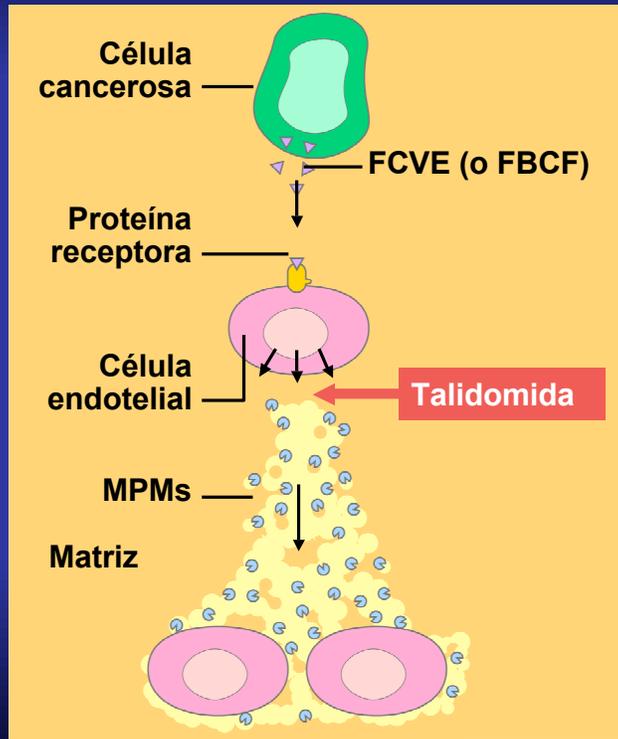
Para contestar esta pregunta, casi dos docenas de inhibidores de la angiogénesis están actualmente siendo evaluados en los pacientes con cáncer. Estos inhibidores caen dentro de varias categorías diferentes dependiendo de su mecanismo de acción. Algunos inhiben a las células endoteliales directamente, mientras que otros inhiben la cascada señalizadora de la angiogénesis o bloquean la habilidad de las células endoteliales para degradar la matriz extracelular.

## Farmacos (Medicamentos) Que Inhiben la Angiogénesis Directamente



Una clase de inhibidores de la angiogénesis que están siendo evaluados en los pacientes con cáncer son las moléculas que directamente inhiben el crecimiento de las células endoteliales. Incluida en esta categoría está la endostatina, la proteína que está presente naturalmente y que se sabe que inhibe el crecimiento de tumores en los animales. Otro fármaco (medicamento), la combretastatina A4, causa que las células endoteliales que están creciendo se suiciden (apoptosis). Otros fármacos (medicamentos), que interactúan con una molécula conocida como integrina, también pueden promover la destrucción de células endoteliales que están proliferando.

## Fármaco (Medicamento) Antiguo Con Un Nuevo Uso

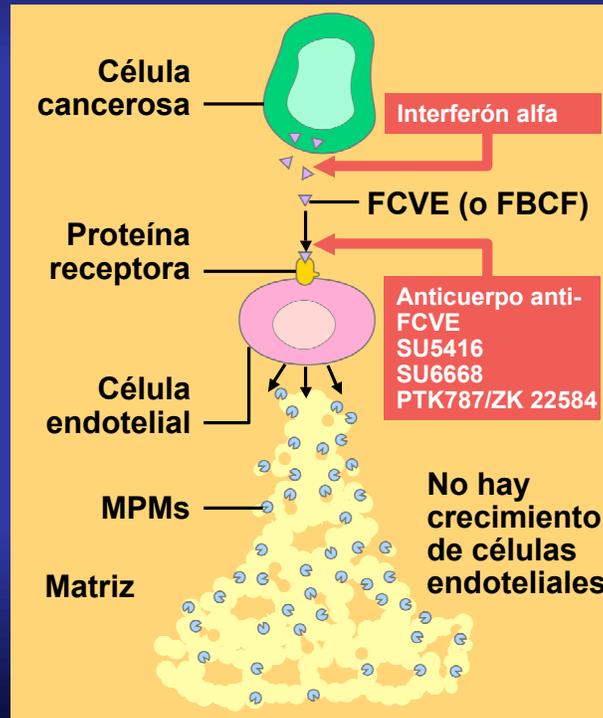


Artwork by Joanna Kelly © 2006.

NATIONAL  
CANCER  
INSTITUTE

Otro fármaco (medicamento) interesante es la talidomida, un sedante utilizado en los años 1950s que fue subsecuentemente retirado del mercado debido a que causaba defectos de nacimiento cuando era tomado por mujeres embarazadas. Aunque este fármaco (medicamento) claramente no sería apropiado para las mujeres embarazadas, su habilidad de prevenir que las células endoteliales formen nuevos vasos sanguíneos podría hacerlo útil para tratar a pacientes con cáncer que no están embarazadas.

## Fármacos (Medicamentos) Que Bloquean a la Cascada Señalizadora de la Angiogénesis

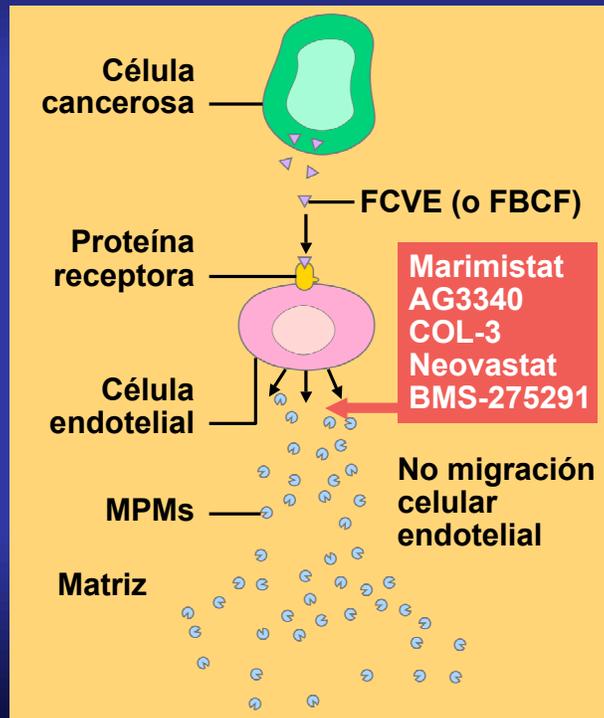


Artwork by Jerome Kelly © 2002

Un segundo grupo de inhibidores de la angiogénesis que se está evaluando en estudios clínicos en seres humanos son las moléculas que interfieren con los pasos en la cascada señalizadora de la angiogénesis. Incluidos en esta categoría se encuentran los anticuerpos anti-FCVE que bloquean al receptor del FCVE y evitan que se una al factor de crecimiento. Otro agente, el interferón alfa, es una proteína que existe naturalmente y que inhibe la producción de los factores de crecimiento FBCF y FCVE evitando que estos factores de crecimiento inicien la cascada señalizadora.

También, varios fármacos (medicamentos) sintéticos capaces de interferir con los receptores celulares endoteliales se están evaluando en los pacientes con cáncer.

## Fármacos (Medicamentos) Que Bloquean La Degradación de la Matriz Extracelular



Un tercer grupo de inhibidores de la angiogénesis está dirigido en contra de uno de los productos iniciales elaborados por las células endoteliales que están creciendo, principalmente las MPMs, enzimas que catalizan la degradación de la matriz extracelular. Debido a que la degradación de la matriz es requerida antes de que las células endoteliales puedan migrar a los tejidos vecinos y proliferar en nuevos vasos sanguíneos, los fármacos (medicamentos) que ponen como blanco a las MPMs también pueden inhibir la angiogénesis.

Varias moléculas sintéticas y otras moléculas que existen naturalmente que inhiben la actividad de las MPMs actualmente se están evaluando para ver si el interferir con esta etapa de la angiogénesis prolongará la supervivencia de los pacientes con cáncer.

## **Fármacos (Medicamentos) Con Otros Mecanismos de Acción**

<b>Fármaco (Medicamento)</b>	<b>Mecanismo</b>
■ CAI	Inhibidor de la absorción de calcio
■ Interleuquina 12	Incrementa la regulación del interferón gama e IP-10
■ IM862	Desconocido

También se está evaluando en pacientes con cáncer un grupo misceláneo de fármacos (medicamentos), cuya habilidad para inhibir la angiogénesis involucra a mecanismos que, o bien no son específicos o no son entendidos claramente. Un ejemplo es un fármaco (medicamento) conocido como CAI, el cual ejerce sus efectos inhibiendo el flujo de los iones de calcio hacia el interior de las células. Aunque esta inhibición de la absorción de calcio suprime el crecimiento de células endoteliales, dicho mecanismo general puede afectar muchos otros procesos celulares.

## Hacia los Estudios Clínicos

### Fase I

Evaluar en un grupo pequeño de pacientes  
–seguridad  
–efectos secundarios  
–dosis apropiada  
–cuál es la mejor manera de administrar el medicamento (pildora o inyección)



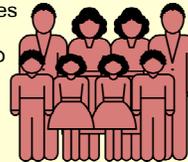
### Fase II

Evaluar en un grupo pequeño de pacientes  
–efectividad del fármaco (medicamento)  
–seguridad



### Fase III

Evaluar en un grupo grande de pacientes  
–los pacientes se asignan al azar (aleatoriamente) a un grupo recibiendo el nuevo medicamento o a un grupo recibiendo el tratamiento estándar

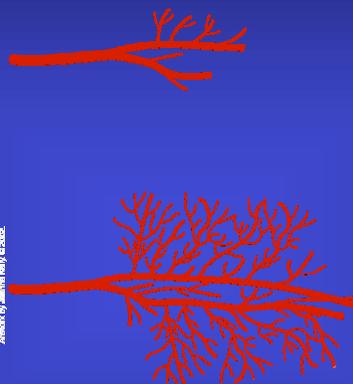


**Adoptado para uso general si los estudios tienen éxito**

Los investigadores han contestado muchas preguntas acerca de la angiogénesis, pero muchas preguntas aún permanecen sin contestar. Los científicos no saben si el utilizar los inhibidores de la angiogénesis para tratar el cáncer activará efectos secundarios desconocidos, cuánto tiempo necesitará durar el tratamiento o si las células tumorales encontrarán rutas alternativas para la vascularización. Para contestar dichas preguntas, estudios clínicos en seres humanos se están realizando en este momento.

Para obtener una lista actualizada de estudios clínicos actualmente en curso y actualmente planeados que involucren a los inhibidores de la angiogénesis, incluyendo números de teléfono para obtener información adicional, refiérase al sitio Web de Estudios Clínicos del Cáncer del Instituto Nacional del Cáncer (*National Cancer Institute CancerTrial™*, en inglés), el cual tiene una sección dedicada a los *Inhibidores de la Angiogénesis en los Estudios Clínicos*.

Instituto Nacional del Cáncer  
**Entendiendo al Cáncer y Temas Relacionados**  
**Entendiendo la Angiogénesis**



**Nos gustaría escuchar de usted . . .**

Si tiene alguna pregunta acerca del contenido de esta clase de tutor, sugerencias para nuevos temas u otra información de retroalimentación sobre el sitio Web, por favor, envíe un correo electrónico (*e-mail*) a [kerrigad@mail.nih.gov](mailto:kerrigad@mail.nih.gov).

Si tiene alguna pregunta acerca del arte o ilustraciones de esta clase de tutor o si desea permiso para utilizarlos, por favor, envíe correo electrónico (*e-mail*) a [beankelly@verizon.net](mailto:beankelly@verizon.net).

NATIONAL  
CANCER  
INSTITUTE