



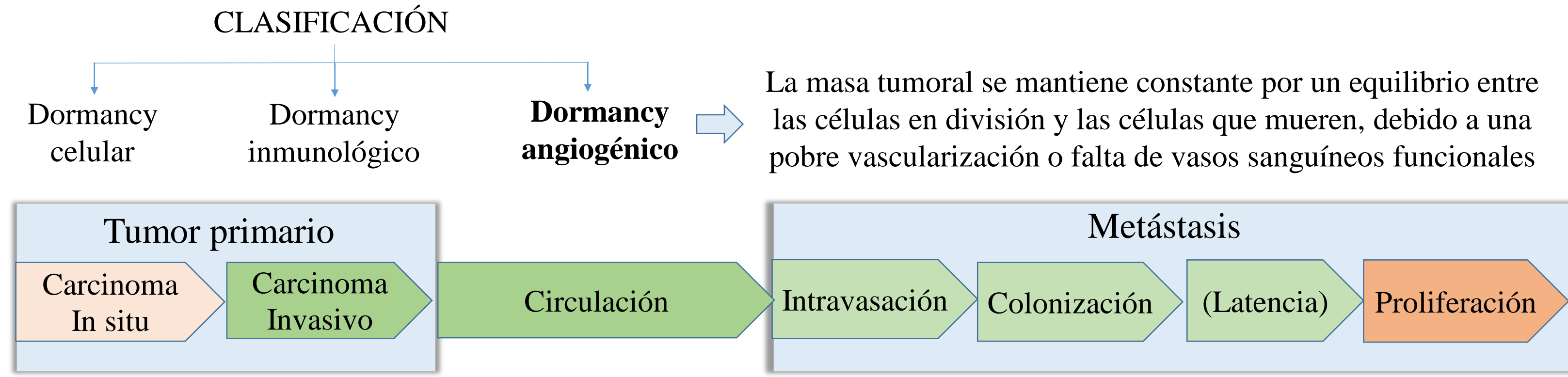
PAPEL DE LA ANGIOGÉNESIS EN LA REGULACIÓN DEL TUMOR DORMANCY

Irene de Pablos Florido

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

La latencia tumoral o tumor dormancy es la habilidad que presentan las células tumorales de sobrevivir en un estado quiescente. Pueden permanecer latentes durante años o décadas, sin presentar síntomas clínicos, esperando al ambiente adecuado para su proliferación.



- ❖ Capacidad de evadir la terapia dirigida o convencional.
- ❖ Duración variable de la latencia metastásica.
- ❖ Importancia del microambiente en el crecimiento del tumor: latente-permisivo/latente-restrictivo.

OBJETIVO

Investigación y revisión bibliográfica sobre los nuevos avances en el conocimiento del tumor dormancy, con la finalidad de conocer nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento del cáncer, y sus implicaciones en metástasis.

MATERIAL Y MÉTODO

Búsquedas bibliográficas en:

- Bases de datos como PubMed, SciELO, Google.
- Libro titulado "Biological mechanisms of minimal residual disease and systemic cancer".

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

DORMANCY ANGIOGÉNICO

Angiogénesis

Formación de nuevos capilares a partir de otros vasos sanguíneos preexistentes. Necesario para obtención de oxígeno y nutrientes. Esencial para el crecimiento y división de las células

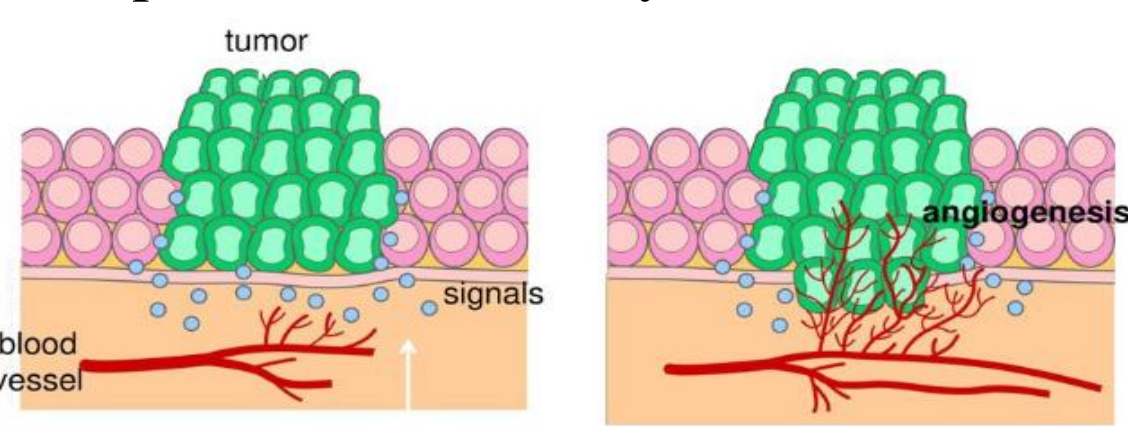


Figura 1. Proceso de angiogénesis.

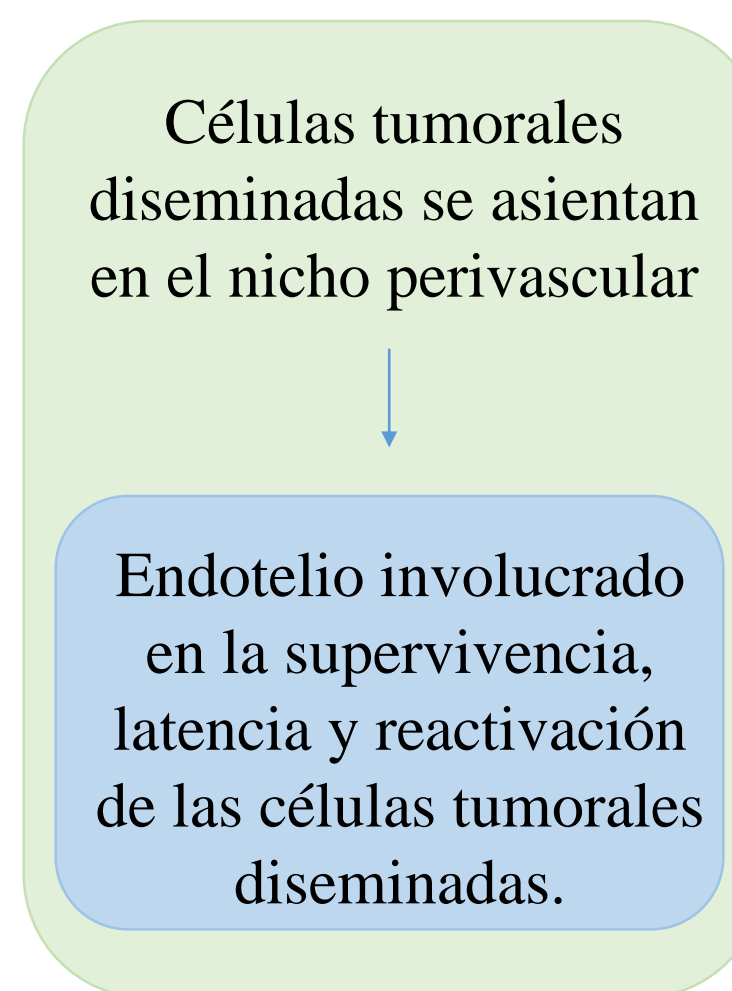
Factores Pro-Angiogénicos

- VEGF
- TAF
- bFGF-1 y bFGF-2
- HIF-1
- PDGF
- Ang-1, Ang-2

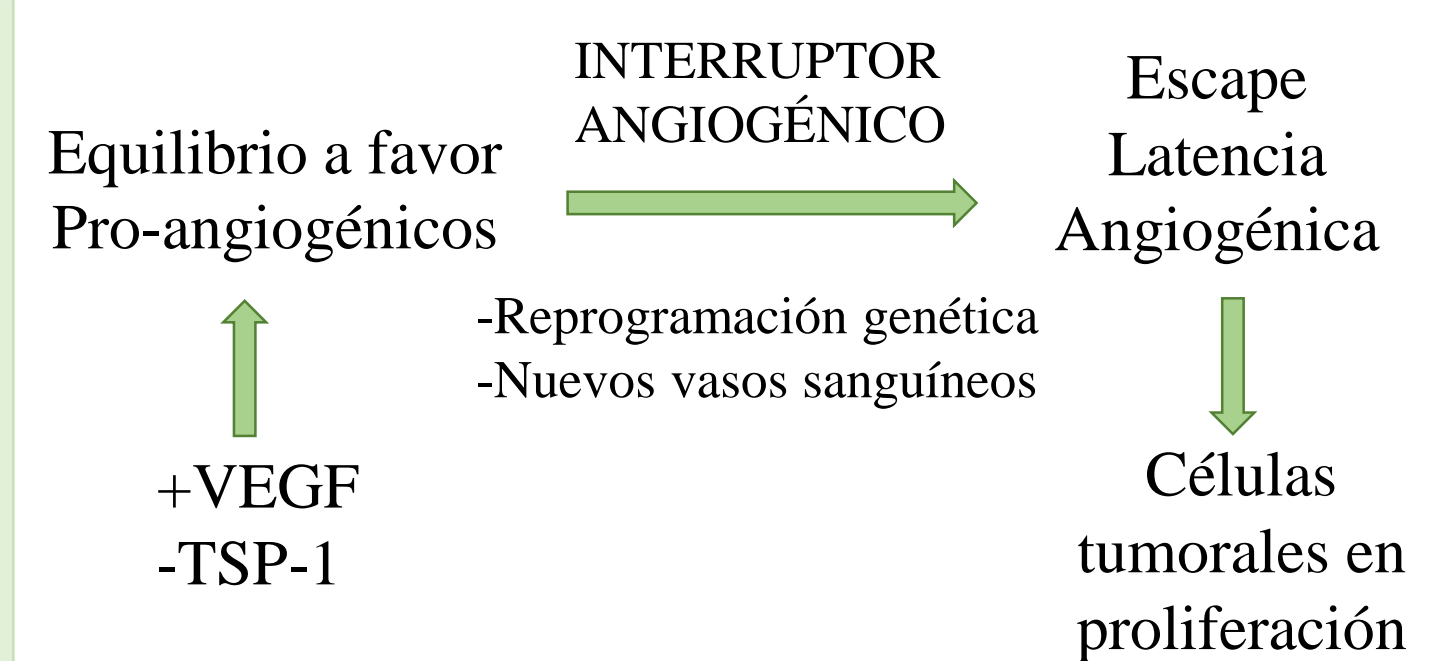
Factores Anti-angiogénicos

- TSP
- Condromodulina
- PEDF
- PF-4
- Endostatina
- Angiostatina

Hipoxia, ROS, privación de glucosa, deficiencia de hierro...



Interruptor Angiogénico



TERAPIA ANTI-ANGIOGÉNICA

Quimioterapia: tratamiento estándar del cáncer durante muchos años

- ❖ Amplio perfil toxicidad
- ❖ Aparecen resistencias

→ Alternativa a las terapias convencionales

→ Combate el tumor bloqueando el crecimiento de vasos sanguíneos

→ Su efecto es limitado

Fármacos empleados y Efectos en metástasis

Actúan a distintos niveles del crecimiento de vasos sanguíneos.

Primer fármaco anti-angiogénico: **bevacizumab**, un anticuerpo neutralizante dirigido a VEGF-A.

- ✓ Aprobado para:
 - Glioblastoma recurrente
 - Cáncer colorrectal metastásico
 - Carcinoma de pulmón de células no pequeñas
 - Cáncer de células renales metastásico
- ✗ Retirado para cáncer de mama metastásico

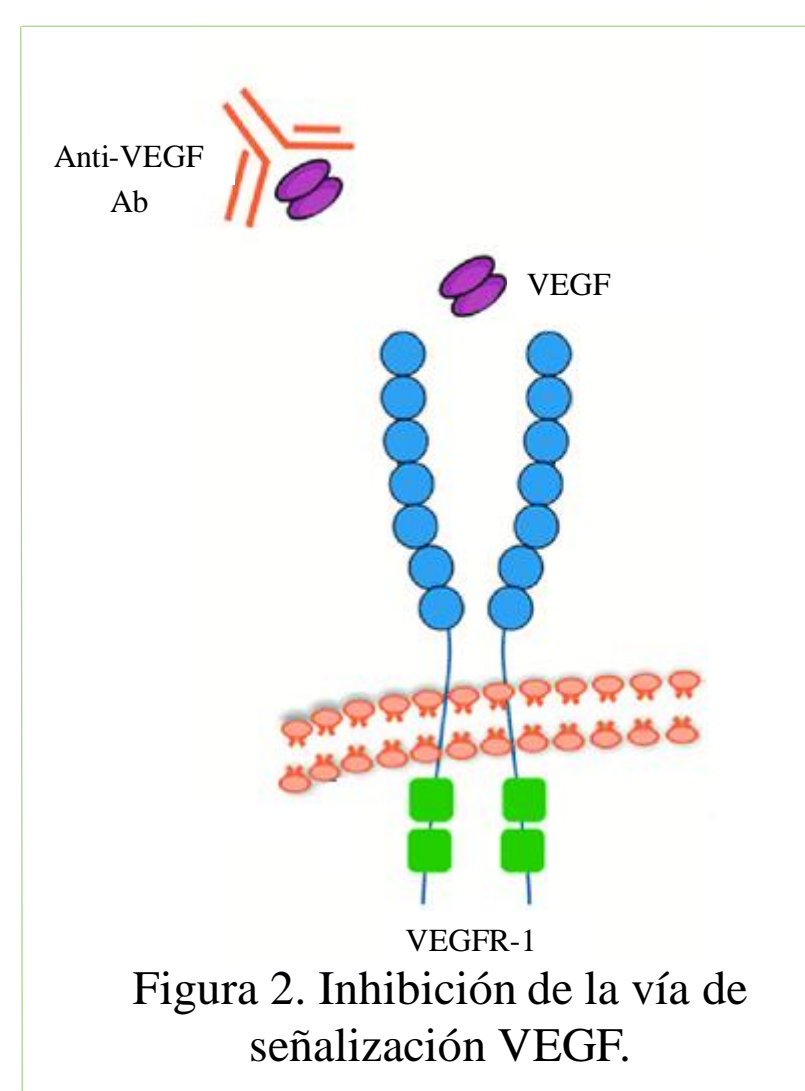


Figura 2. Inhibición de la vía de señalización VEGF.

Inhibidores de tirosina quinasa: compensan la activación de vías pro-angiogénicas alternativas (**sunitinib**, **sorafenib**).

Algunos tipos de tumores: resistentes a la inhibición de la angiogénesis.

Sunitinib neoadyuvante a corto plazo → Fomenta el desarrollo de metástasis
Falta de correlación entre la respuesta de los tumores primarios y las lesiones metastásicas a la terapia anti-angiogénica.

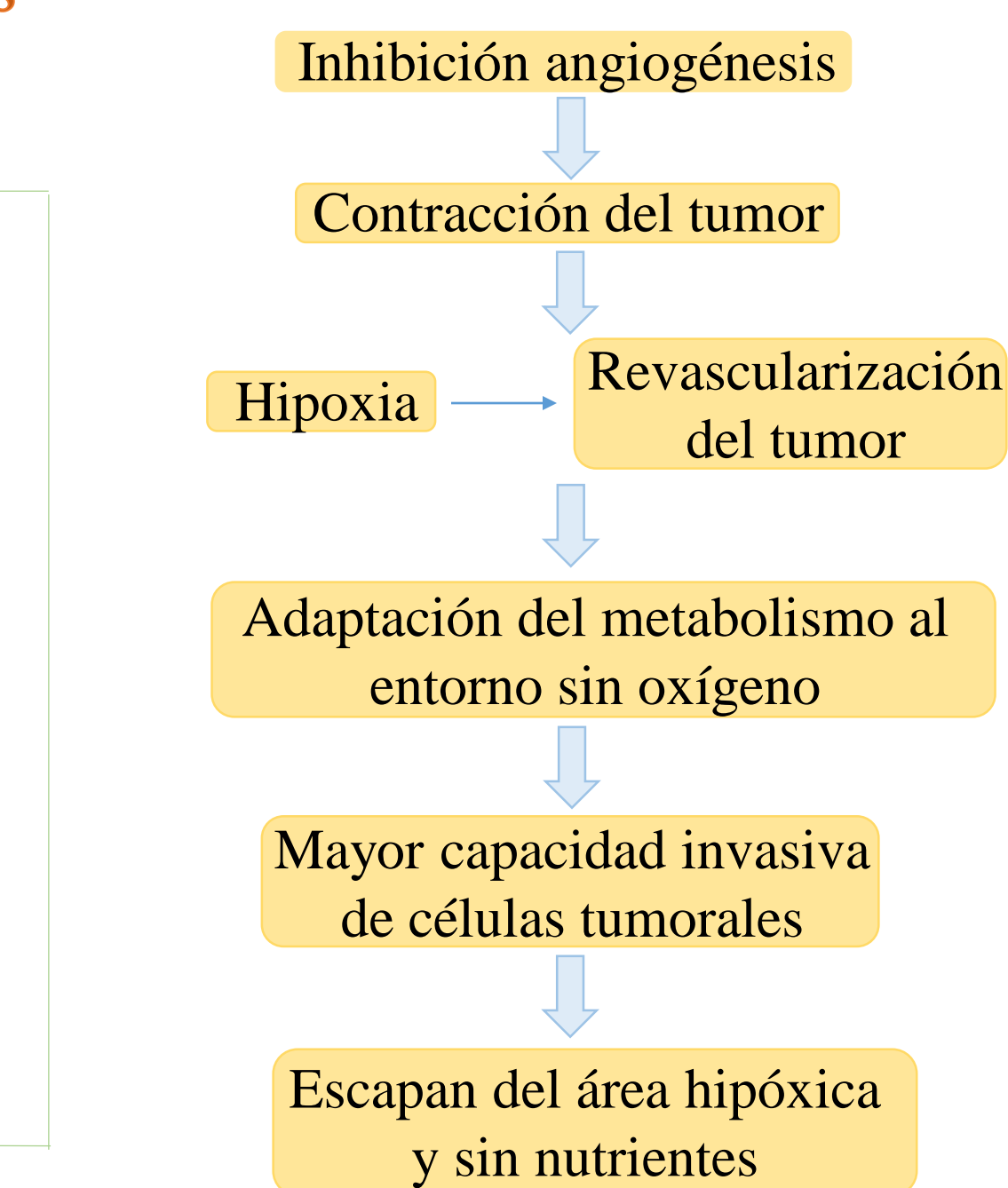
Mecanismos de resistencia

Cooptación de vasos sanguíneos
El tumor secuestra los vasos sanguíneos del tejido no maligno que coloniza

Células cancerosas pueden reorientar su programa de proliferación

No todos los tumores dependen de la angiogénesis inducida por VEGF

Resistencia anti-angiogénica intrínseca



VCAM-1
CXCL-12 → Reactivación de células tumorales diseminadas

CONCLUSIONES

- El crecimiento y progresión del tumor están fuertemente asociados a su capacidad para inducir angiogénesis.
 - ✓ Factores anti-angiogénicos favorecen la inducción de la latencia tumoral y podrían prevenir el desarrollo de metástasis.
 - ✓ Factores pro-angiogénicos promueven el escape de la latencia tumoral y favorecen la formación de metástasis.
- El endotelio también regula la latencia.
- Los fármacos anti-angiogénicos mejoran significativamente la supervivencia libre de progresión, aunque sin ventajas en la supervivencia general.
- El fracaso de los fármacos anti-angiogénicos se debe a:
 - ✓ El daño que producen sobre el endotelio, que junto a la inflamación pueden conducir a un aumento de la invasividad del tumor.
 - ✓ La angiogénesis puede ser independiente de VEGF.
 - ✓ Otros mecanismos de vascularización tumoral pueden ayudar a la progresión y metástasis de tumores.

BIBLIOGRAFÍA

Acceso a la bibliografía completa del trabajo:

