

ENCUENTROS CON LA
CIENCIA
Del macrocosmos al microcosmos



Los contenidos de este libro se publican bajo la licencia
Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas 3.0
de **Creative Commons**
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>)

www.encuentrosconlaciencia.es

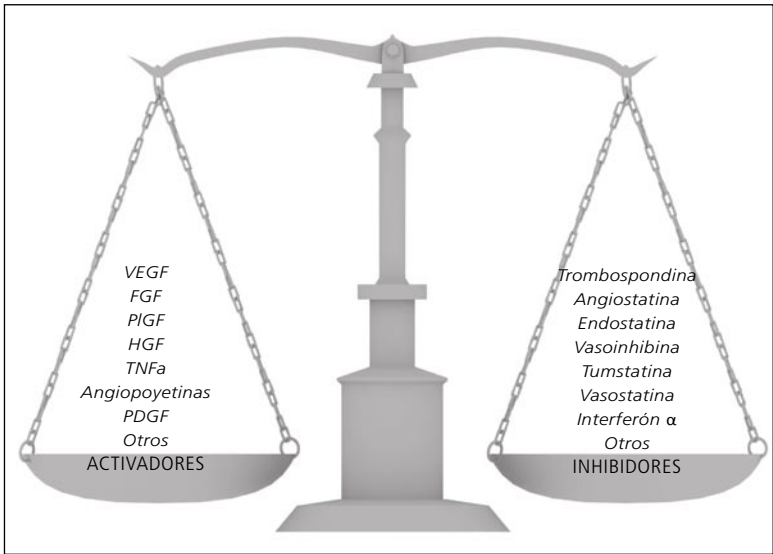
Inhibidores de la angiogénesis: una nueva alternativa terapéutica para el cáncer

Dra. Ana Rodríguez Quesada, *Profesora Titular de Biología Molecular y Bioquímica. Universidad de Málaga*

La angiogénesis es el proceso por el cual se desarrollan nuevos vasos sanguíneos a partir de un lecho vascular preexistente. Sus principales protagonistas son las células endoteliales, que forman una monocapa que tapiza la superficie interna de todos los vasos sanguíneos, independientemente de su calibre. Estas células se encuentran ligadas a la lámina basal, un tipo de matriz extracelular que rodea los vasos sanguíneos y que, a su vez, está relacionada estrechamente con células musculares lisas (pericitos) y con el tejido conectivo circundante.

Aunque la angiogénesis se encuentra normalmente suprimida, en diversos procesos fisiológicos debe producirse para satisfacer las necesidades de nutrición y de excreción de tejidos que se están desarrollando activamente, tanto durante el desarrollo embrionario como en el individuo adulto. En este último, la angiogénesis queda reducida básicamente a determinados procesos relacionados con los ciclos reproductivos (formación del cuerpo lúteo, vascularización del endometrio y desarrollo placentario), a la cicatrización de heridas y a la reparación de fracturas óseas. En todos estos casos, la angiogénesis tiene lugar como un proceso transitorio y estrechamente controlado mediante el equilibrio entre una serie de señales reguladoras positivas y negativas, de forma que, cuando desaparece el estímulo original, el proceso se detiene, desconectándose el denominado interruptor «angiogénico».

Por el contrario, un desequilibrio entre dichas señales reguladoras puede conectar el interruptor angiogénico, conduciendo así a una



La angiogénesis es un proceso finamente regulado mediante el balance de una serie de activadores e inhibidores.

angiogénesis mantenida y persistente que es característica de enfermedades como la diabetes, la psoriasis o la artritis reumatoide, y resulta esencial para el crecimiento tumoral y la metástasis -el proceso por el cual las células tumorales abandonan el tumor original y se desplazan a otras zonas del organismo, provocando la expansión de la enfermedad-. Por todas estas razones, la inhibición farmacológica de la angiogénesis se presenta como una nueva estrategia para el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades.

Dado que en el estado adulto la angiogénesis fisiológica tiene una importancia relativamente pequeña, la inhibición específica de este proceso podría tener unos efectos colaterales aceptables en relación con el beneficio terapéutico. Por otra parte, la estimulación del crecimiento de los capilares sanguíneos puede acelerar la cicatrización de úlceras, heridas y fracturas óseas, y puede ser beneficiosa en el tratamiento de la isquemia miocárdica. Esto último constituye lo que se denomina «angiogénesis terapéutica».

Angiogénesis y cáncer

Entre el numeroso grupo de enfermedades dependientes de la angiogénesis, el cáncer es la que ha impulsado con mayor fuerza la investigación encaminada a profundizar en los mecanismos responsables de su regulación, gracias principalmente a los visionarios trabajos de Judah Folkman, que le valieron el premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica en el año 2004. Según este autor, para que un tumor primario pueda crecer más allá del tamaño de un grano de arroz necesita inducir la generación de nuevos vasos capilares que aporten oxígeno y nutrientes desde el hospedador. Para ello segrega una sustancia, que inicialmente se denominó factor de angiogénesis tumoral, encargada de activar el proceso de formación de una nueva red vascular conectada con el tumor. Además de alimentar al tumor primario, los nuevos vasos trasladan sus células tumorales desprendidas, con lo que permiten que invadan otras zonas del organismo, posibilitando la formación metástasis. Folkman pensó que si se conseguía bloquear estos nuevos vasos sanguíneos que nutren a los tumores se dispondría de una nueva vía de tratamiento para el cáncer. Descubrió que la angiogénesis puede ser bloqueada por un largo periodo de tiempo, hasta incluso dejar al tumor en letargo de manera indefinida cuando producen elevados niveles de ciertos factores proteicos. Y que, por el contrario, los tumores recuperan su poder angiogénico y su capacidad invasiva cuando dichos niveles caen.

Procesos fisiológicos	Procesos patológicos
Desarrollo embrionario y crecimiento postnatal	Crecimiento tumoral y metástasis
Formación del cuerpo lúteo	Psoriasis
Vascularización del endometrio	Retinopatía diabética
Implantación del embrión	Artritis reumatoide
Desarrollo de la placenta	Hemangiomas
Cicatrización	Sarcoma de Kaposi
Reparación de fracturas	Endometriosis

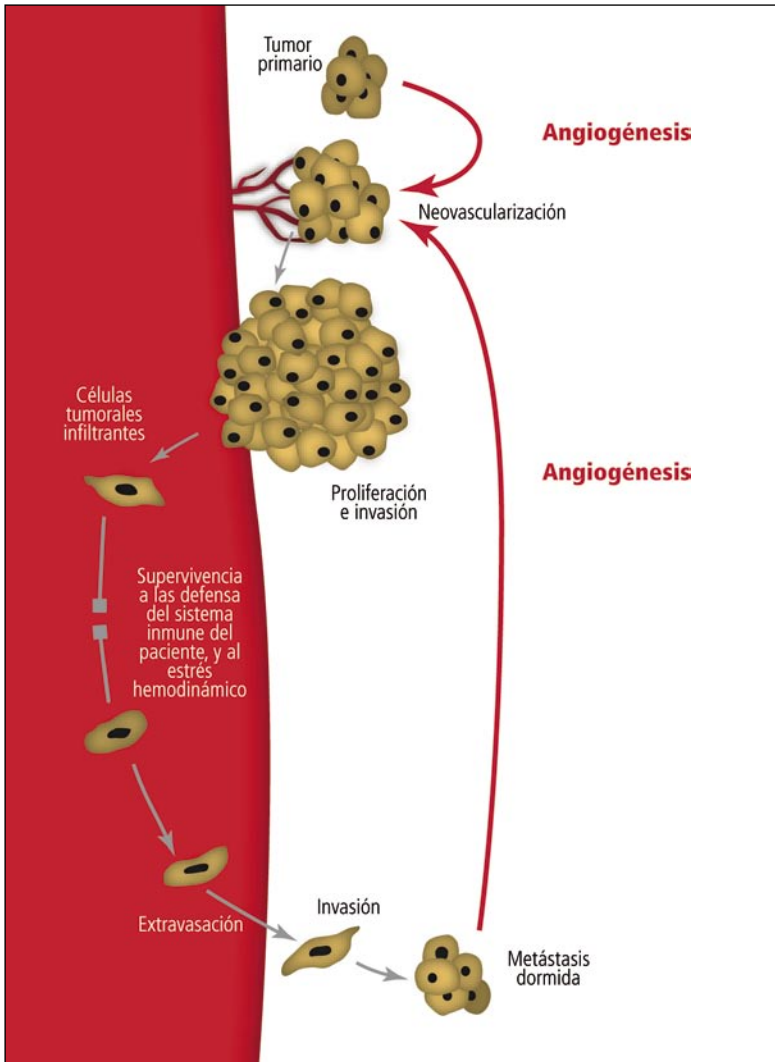
Algunos procesos fisiológicos y patológicos en los que está implicada la angiogénesis. La manipulación del "interruptor angiogénico" puede ser una alternativa terapéutica para estas patologías

Sin embargo, y a pesar de que en la actualidad la teoría de la angiogénesis se utiliza en casi todas las especialidades médicas para intentar comprender mejor los procesos que sustentan el desarrollo y la expansión de una enfermedad, la comunidad científica tardó muchos años en tener en cuenta las innovadoras ideas de Folkman y su teoría no apareció publicada hasta 1971 en el *New England Journal of Medicine*.

Hoy en día existen claras evidencias experimentales que demuestran que el crecimiento de un tumor, tanto primario como secundario, requiere su vascularización. Sin ella, las células tumorales mueren por deficiencia de nutrientes y oxígeno, y por falta de eliminación de sustancias de desecho. Las células tumorales que adquieren el fenotipo angiogénico son capaces, por sí mismas o en cooperación con células del estroma del hospedador, de inducir una respuesta pro-angiogénica en endotelios vasculares relativamente cercanos. El resultado final es la formación de una nueva red vascular, derivada de la preexistente, que irriga el tumor, aportándole los nutrientes y el oxígeno que requiere para expandirse. La adquisición de la capacidad angiogénica favorece, además, la diseminación del tumor. Para ello, las células tumorales deben acceder a la circulación sanguínea o linfática atravesando las paredes de los vasos. Tras extravasarse, inician una segunda etapa de proliferación descontrolada y angiogénesis para dar lugar a tumores secundarios.

Es decir, las metástasis son dependientes de angiogénesis en dos fases del proceso. Primero, un tumor primario tiene que haberse vascularizado antes de que se «liberen» de él células típicamente metastásicas. Segundo, al llegar al órgano diana, las células metastásicas dependen de nuevo de angiogénesis para crecer a un tamaño detectable clínicamente. En ausencia de actividad angiogénica, las células tumorales metastásicas pueden permanecer «dormidas», en forma de agregados perivasculares microscópicos alrededor de los microvasos a partir de los cuales abandonaron la circulación.

Para iniciar la neovascularización, un tumor avascular debe adquirir un fenotipo angiogénico que le permite «encender» el interruptor angiogénico. Como hemos comentado anteriormente, el interruptor angiogénico está «apagado» mientras el efecto de las moléculas pro-angiogénicas permanece contrarrestado por el de moléculas anti-



La metástasis es dependiente de la angiogénesis en al menos dos fases del proceso

angiogénicas y «se enciende» cuando el balance neto se desplaza a favor de la angiogénesis. La actividad angiogénica neta de un tumor es, pues, el resultado del desequilibrio entre señales estimuladoras e inhibitoras. Los tumores pueden permanecer dormidos durante años a causa de un equilibrio entre proliferación y apoptosis. Los propios

tumores primarios generan promotores angiogénicos de corta vida media e inhibidores de más larga vida media. Como consecuencia de su mayor vida media, la concentración sistémica de inhibidores de la angiogénesis puede exceder la de sus activadores, frenando el crecimiento de las metástasis en sitios distales. La resección de un tumor primario podría, por tanto, conducir a la eliminación de los inhibidores, conectando el interruptor angiogénico y dando lugar al crecimiento de las metástasis.

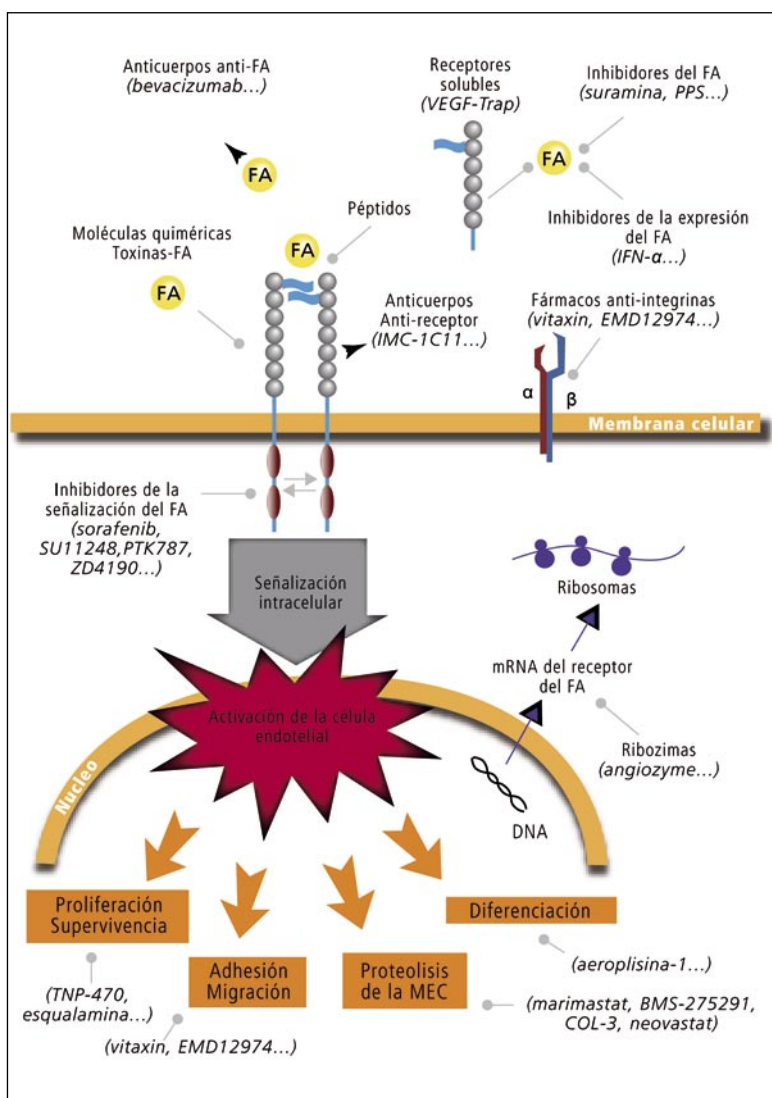
El crecimiento de nuevos vasos sanguíneos es un proceso complejo que consta de varias etapas que están muy reguladas en el tiempo y en el espacio. Cada paso implica una complicada interrelación entre reactividad celular, factores solubles y componentes de la matriz extracelular. Las células endoteliales activadas deben producir moléculas capaces de degradar la matriz extracelular, cambiar sus propiedades adhesivas, migrar, proliferar, eludir la apoptosis y, finalmente, diferenciarse en nuevos vasos sanguíneos que son arquitectónica y estructuralmente anormales. Todos estos procesos están controlados por las señales recibidas por las células desde su entorno, señales cuyas vías de transducción forman una compleja red de interrelaciones que determinará el comportamiento final de la célula.

La terapia antiangiogénica, que se dirige a las células endoteliales activadas, presenta en principio una serie de ventajas frente a la terapia tradicional, dirigida hacia las células tumorales. En primer lugar, las células endoteliales son una diana genéticamente estable y homogénea, en la que las mutaciones espontáneas ocurren de forma muy ocasional. Esto contrasta con la alta inestabilidad genética, heterogeneidad y tasa de mutación de las células tumorales, que favorece la selección de subpoblaciones resistentes al fármaco antitumoral administrado, y por tanto la aparición del fenómeno de resistencia a la quimioterapia. Cada forma de cáncer puede considerarse una enfermedad radicalmente distinta a cualquier otra forma de cáncer debido a la alta heterogeneidad de las células tumorales que lo constituyen. Sin embargo, los vasos sanguíneos que nutren los tumores y que permiten su diseminación cancerosa son comunes y prácticamente idénticos en todas las formas conocidas de esta enfermedad.

En las nuevas terapias contra el cáncer, las células endoteliales y sus características fisiológicas representan la principal diana de intervención terapéutica, lo que evita el frecuente problema de la escasa penetración del fármaco antitumoral en los tumores sólidos. Además, ya que una única red capilar puede sostener el crecimiento de diferentes poblaciones de células tumorales, la inhibición del crecimiento de los vasos que irrigan el tumor puede afectar el crecimiento de muchas células tumorales.

Con todo lo dicho, se comprende el auge espectacular que en los últimos tiempos están teniendo las estrategias antiangiogénicas como procedimiento alternativo a los tradicionales para frenar la progresión tumoral. Se pueden utilizar diversas estrategias para la intervención farmacológica de la angiogénesis, basadas en la modulación de cada uno de los pasos del proceso angiogénico. Así pues, se pueden encontrar inhibidores de angiogénesis que ejercen su efecto sobre la señal angiogénica, o sobre una o varias funciones de las células endoteliales activadas (proliferación, adhesión a la matriz extracelular, producción de proteasas, migración, invasión, diferenciación).

Sin embargo, a pesar del gran número de inhibidores de angiogénesis que se han descrito (se estima que en la actualidad hay más de 300 candidatos a fármacos antiangiogénicos en alguna de las etapas de su desarrollo farmacológico), aún no existe ningún tipo de terapia antitumoral preferencial basada en estos compuestos. Los interesantes resultados obtenidos en los ensayos preclínicos, algunos de los cuales mostraban remisiones tumorales completas en tumores en modelos animales, no se reflejaron en los obtenidos en los ensayos clínicos realizados con la primera generación de compuestos antiangiogénicos. Esto llevó a un cierto pesimismo sobre el futuro de esta estrategia terapéutica, hasta que muy recientemente, y como resultado de la obtención de prometedores resultados en algunas pruebas clínicas realizadas con los compuestos antiangiogénicos, el interés por su descubrimiento y desarrollo clínico ha vuelto a ocupar un papel central en la terapias del cáncer. Entre otros, debemos destacar los buenos resultados obtenidos con bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea VEGF y que obtuvo el pasado año la aprobación en Estados Unidos de América y en Europa para el tratamiento en primera línea



Existen diversas estrategias para la inhibición farmacológica de la angiogénesis, basadas en el bloqueo de cualquiera de las etapas del proceso angiogénico.

De esta forma, existen fármacos antiangiogénicos que inhiben el factor angiogénico (FA), su receptor, o alguna de las funciones de las células endoteliales activadas (proliferación, adhesión, proteólisis, migración, invasión, diferenciación...). Adaptado con permiso de Quesada AR, Muñoz-Chápoli R, Medina MA. *Anti-angiogenic drugs: from bench to clinical trials. Med Res Rev* 2006; 26:483-530.

de pacientes de cáncer de colon metastático, y que ha superado recientemente con éxito los ensayos en fase III con pacientes de cáncer de mama metastático.

De los resultados clínicos obtenidos hasta el momento parece desprenderse la conclusión de que el futuro éxito clínico de los inhibidores de la angiogénesis puede proceder de su empleo en combinación con las terapias tradicionales o de la combinación de varios inhibidores de la angiogénesis con distinta diana molecular. Las terapias combinadas ofrecen la posibilidad de actuar a la vez sobre las células tumorales y las endoteliales, pudiendo obtenerse en algunos casos una sinergia de ambas terapias, ocasionada porque la inhibición de la vascularización del tumor puede aumentar la penetración de los agentes quimioterapéuticos en el mismo, así como la radiosensibilidad de las células tumorales. Aunque inicialmente se pensó que la terapia antiangiogénica afectaría sólo a la formación de los nuevos vasos sanguíneos, sin afectar a los ya existentes, recientes evidencias indican que algunos inhibidores de la angiogénesis podrían «normalizar» de forma transitoria la estructura y función de la vasculatura tumoral, haciéndola así más eficiente para el suministro de fármacos y oxígeno. Este mecanismo podría contribuir a la frecuentemente observada potenciación de las terapias convencionales por los agentes antiangiogénicos.

Parece evidente que el uso de inhibidores de angiogénesis puede, al menos, aumentar el efecto de una terapia convencional. Una vez completada la quimioterapia, radioterapia o terapia quirúrgica, se puede continuar con una terapia antiangiogénica durante años, para así prolongar el estado de «dormancia» de las posibles metástasis microscópicas. Además, recientes evidencias apuntan a que la terapia antiangiogénica puede convertirse en una alternativa a la quimioterapia clásica en tumores de lento crecimiento .

Todos estos factores, aprendidos del desarrollo de la terapia antiangiogénica con una primera generación de compuestos, servirán para optimizar los esfuerzos en el descubrimiento y desarrollo farmacológico de las futuras generaciones de inhibidores de la angiogénesis.