



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ANGIOGÉNESIS EN CÁNCER.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MARINA YLIANA PÉREZ ESTRADA

TUTORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

ASESOR: Mtro. CÉSAR AUGUSTO ESQUIVEL CHIRINO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	7
2. SISTEMA CIRCULATORIO.....	12
2.1 Anatomía.....	12
2.1.1 Arterias, Arterias Elastotípicas, Arteriolas, Vasos, Capilares, Venas, Corazón, Sangre, Vascularización, Clasificación.....	12
2.1.2 Vascularización de Cabeza y Cuello.....	23
2.2 Componentes de los vasos sanguíneos.....	26
2.2.1 Células endoteliales.....	26
2.2.1.1 Características Generales.....	26
2.2.1.2 Funciones.....	28
2.3 Fisiología del sistema.....	29
2.4 Funciones Especiales de la Circulación.....	31
3. FORMACIÓN DE VASOS SANGUÍNEOS.....	33
3.1 Vasculogénesis.....	34
3.2 Angiogénesis.....	34
4. ANGIOGÉNESIS.....	37
4.1 Regulación de la angiogénesis.....	38
4.2 Factores reguladores de la angiogénesis.....	38
4.2.1 Factores angiogénicos.....	39
4.2.2 Factores anti-angiogénicos.....	41



5. ANGIOGÉNESIS EN CÁNCER	44
5.1 Cáncer	44
5.1.1 Factores etiológicos	45
5.1.2 Etapas del cáncer	47
5.1.3 Invasión y Metástasis	48
5.2 Angiogénesis durante la metástasis	49
5.2.1 Angiogénesis en neoplasias hematológicas	50
5.2.2 Angiogénesis en lesiones premalignas y malignas de la cavidad oral	51
5.3 Terapia angiogénica en cáncer	54
5.3.1 Fármacos utilizados en el tratamiento de la Angiogénesis asociada a cáncer	56
5.4 Genómica en la angiogénesis	59
5.5 Angiogénesis inducida por genes	61
5.6 Microarreglos en angiogénesis	63
CONCLUSIONES	65
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66



A DIOS: Por ser mi guía, por darme fe y paciencia en este largo y duro recorrido y porque al fin con todo y los obstáculos he obtenido este pequeño triunfo de todos lo que me esperan en la vida.

A LA UNIVERSIDAD Y PROFESORES: Por haberme permitido ser parte de esta gran Institución, por la enseñanza y colaboración para que me formara como profesionista.

A LA DRA. LUZ DEL CARMEN GLEZ: Por su gran paciencia y apoyo en la realización de esta tesina.

A EL MTRO. CÉSAR A. ESQUIVEL CHIRINO: Por todo su tiempo, su paciencia, su enseñanza y su gran apoyo en la realización de esta tesina.

AZUL PRINT: Logan y Jesús gracias por su ayuda, su paciencia y sus conocimientos en la realización de esta tesina.





INTRODUCCIÓN

El principio parece lógico: si un tumor maligno necesita sangre para su desarrollo, al no contar con el suministro del vital líquido no habrá crecimiento. En base a ello, investigaciones científicas a nivel mundial buscan detener el cáncer y, posiblemente, otras enfermedades. Pese a que aún no hay conclusiones definitivas, los resultados son alentadores.

La historia del hombre registra como primera información escrita sobre el tratamiento a un paciente con cáncer, a un papiro egipcio del año 1,600 antes de Cristo, en el cual se relata una operación quirúrgica para la extracción de un tumor sólido.

La Organización Mundial de la Salud sabe que el número mundial de muertes por cáncer va en aumento.

Durante 30 años se ha sugerido que la angiogénesis, o desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, era una importante diana para el desarrollo del cáncer pero también para el tratamiento contra este mismo mal.

Se realizan actualmente investigaciones en laboratorios para crear medicamentos que se encarguen de la inhibición de la Angiogénesis ya que la circulación es la que lleva el suministro de oxígeno y nutrientes a la neoplasia y así conlleva al crecimiento tumoral.

El estudio de la Angiogénesis se ha llevado a cabo desde los años 70s y con el paso de los años se ha investigado el proceso natural de la Angiogénesis para comprender su mecanismo y poder utilizarlo a favor de la humanidad.



1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

1787 - El término angiogénesis fue acuñado por el cirujano escocés John Hunter. Su enorme curiosidad le llevó a coleccionar y estudiar toda clase de animales en su casa de campo, observando el crecimiento de los cuernos de sus renos que caen y brotan de nuevo en cada temporada. Apreció el rápido desarrollo de nuevos vasos sanguíneos bajo la fina membrana aterciopelada que cubre las cornamentas incipientes. Hoy se encuentra en el Museo Hunterian de Londres la pieza operatoria de un paciente operado por John Hunter. Esas publicaciones son los primeros estudios histológicos que permitieron identificar esta entidad nosológica. El cirujano John Hunter acuña el término angiogénesis para denominar el desarrollo de nueva vasculatura. Este proceso se encuentra regulado por un balance entre factores proangiogénicos y antiangiogénicos liberados tanto por la célula endotelial como por su entorno (pericitos, células musculares, estroma y células hematológicas).¹

1842 - El estudio de la angiogénesis, de gran importancia actualmente, ha hecho aparecer una nueva técnica basada en el efecto Doppler. El efecto Doppler, descrito por primera vez por Johann Christian Doppler, consiste en la diferencia de propagación del sonido cuando la fuente emisora y el observador varían entre sí.¹

1878 - Los mastocitos humanos son un grupo heterogéneo de células localizadas en los tejidos que intervienen en trastornos tan diferentes como la alergia, las respuestas a infecciones parasitarias, la inflamación, la angiogénesis y la reestructuración tisular.¹



1906 - La primera descripción de células madre tumorales o el estudio de la angiogénesis son algunas de las contribuciones que se le reconocen a Ramón y Cajal en este ámbito.¹

1943 - El estadounidense Judah Folkman está considerado el padre de la angiogénesis, cuya teoría desarrolló en los años sesenta, y que hoy día representa una de las líneas de investigación más relevantes en la lucha contra el cáncer. Por otra parte Tony Hunter, nacido en Reino Unido, desarrolla en la actualidad su actividad investigadora en el laboratorio de biología molecular y celular del Salk Institute, en La Jolla, California, y está considerado como uno de los mayores investigadores.¹

1970 - A mediados de la década de los 70s, se desarrollaron algunos sistemas de polímeros para M. Judah Folkman, de la universidad de Harvard, que en aquel momento investigaba el papel de la formación de nuevos vasos sanguíneos en el crecimiento de los tumores cancerosos. Folkman pidió a Langer que encontrara un mecanismo de liberación lenta para liberar los compuestos que bloquean a los mensajeros químicos que controlan la angiogénesis, la formación de vasos sanguíneos nuevos.¹

1971 - Actualmente el modelo de J. Folkman continua siendo relevante, ya que el crecimiento, la invasión y la metástasis de las células tumorales se relacionan con la angiogénesis. En condiciones fisiológicas normales la angiogénesis está controlada mediante el equilibrio entre los factores proangiogénicos y los antiangiogénicos, un equilibrio que se encuentra alterado en los tumores. La cascada de la angiogénesis tiene dos fases: activación y resolución.

Estos hechos lo llevaron a plantear una hipótesis cuyo fundamento fue: “El crecimiento tumoral y la capacidad de metastatizar dependen de la



angiogénesis”. Pero descubrió que los tumores crecían hasta un límite de tamaño y se detenían.¹

1983 -Se publicó en la revista Science un artículo titulado: “El cartílago de tiburón contiene inhibidores de la angiogénesis de tumores”. Este artículo proponía que el Cartílago de tiburón con lleva una sustancia que inhibe fuertemente el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos en dirección a los tumores sólidos, restringiendo por ello el crecimiento tumoral y previniendo las Metástasis. No por ello debe de usarse.¹

1986 – En el Laboratorio de Bioinvestigación de Merck Farma y Química, con sede en el Parque Científico de la Universidad de Barcelona, y que se especializó en Oncología, trabaja sobre tres líneas principales de investigación: inmunoterapia, control del ciclo celular y angiogénesis. La multinacional alemana está haciendo grandes esfuerzos investigadores para el tratamiento del cáncer, actividad que se desarrolla en buena parte en este laboratorio.¹

1989 - VEGF, descubierto en 1989, es un importante mediador de la angiogénesis. VEGF-C regula el crecimiento de linfáticos en diversos modelos experimentales, y se produce en muchos tumores sólidos. Su nivel de expresión ha sugerido que VEGFR-3 es el receptor de VEGF-C, y pertenece al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proteína de la familia.¹

1994 - El grupo del Dr. Folkman en Boston, comunicó que la talidomida poseía efectos anti-angiogénicos in vivo.

El efecto se debería a un metabolito, aún no identificado. La talidomida bloqueó el efecto de factores angiogénicos como bFGF y VEGF. Teniendo en cuenta el importante rol de la neo- angiogénesis en el desarrollo fetal, la



reparación de heridas, los procesos inflamatorios, y la progresión de la enfermedad neoplásica.¹

1997 - Tras la primera descripción de las células progenitoras endoteliales (CPE), los distintos grupos han investigado formas de aislar estas células para poder infundirlas luego en áreas isquémicas con el fin de inducir angiogénesis. Se desconoce si los efectos proangiogénicos de estas células resultan de su diferenciación endotelial y subsecuente proliferación o si secretan factores de crecimiento que promueven la angiogénesis.¹

2003 - Inyectar en las piernas de los pacientes un virus que contiene el gen del factor de crecimiento endotelial vascular no proporciona los resultados esperados.¹

2004 - Sin embargo 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.¹

2005 - En conclusión el campo de la angiogénesis tiene un crecimiento sostenido y los resultados al menos a corto plazo son alentadores Sin embargo hay varios aspectos a resolver entre ellos cual es la mejor vía de administración del tratamiento génico.¹

2006 - Para el Dr. Albala angiogénesis o formación de nuevos vasos a partir de otros vasos preexistentes es un fenómeno importantísimo en el desarrollo embrionario y ocurre en el adulto en condiciones normales en dos ocasiones en la reparación de heridas y fracturas y en el ciclo menstrual.¹

2007 - La angiogénesis activa ocurre solo en circunstancias fisiológicas y patológicas las que pueden ocurrir simultáneamente y como así los factores



angiogénicos como el VEGF. En ciertas condiciones la hipoxia y las moléculas inflamatorias parecen ser importantes.¹

2008 - El doctor Judah Folkman ha fallecido a los 74 años El profesor Folkman descubrió en los años setenta que existía una relación entre la angiogénesis y el desarrollo tumoral.¹

2009 - Bissan Ahmed investigadora de la Universidad de Lieja Bélgica es especialista en cáncer y angiogénesis. Estudia la relación entre el cáncer y la proliferación de vasos sanguíneos que surten de sangre y oxígeno a los tumores.¹

2010 - La angiogénesis es sencillamente el proceso por el que los organismos producen vasos sanguíneos nuevos Puede que este asunto sea lo más novedoso. Pero la historia de la investigación biomédica prueba casi siempre que los resultados de los ensayos con enfermos enfrían muy pronto las cosas.¹



2. SISTEMA SANGUÍNEO

Este sistema consta de corazón, arterias, venas vasos capilares y sangre. La sangre impulsada por esta bomba muscular que es el corazón, recorre las arterias de diámetros decrecientes hasta llegar a los vasos capilares, de diámetros microscópicos, a través de cuyas paredes se realiza el intercambio de oxígeno y metabolitos por dióxido de carbono y otros desechos metabólicos de las células somáticas (respiración interna).²

De ahí la sangre cuya composición química se ha modificado, pasa a las venas de calibres progresivamente mayores y regresa al corazón, donde termina el llamado circuito o circulación mayor, y ahora la sangre es enviada por la arteria pulmonar hacia los pulmones, donde tiene lugar la hematosis (intercambio de O₂) y retorna por las venas pulmonares al corazón, completando la circulación menor e iniciando el nuevo ciclo.²

2.1 ANATOMÍA

2.1.1 ARTERIAS

Estas se definen funcionalmente como los vasos sanguíneos mediante los cuales la sangre sale del corazón para ser distribuida por todo el organismo. A partir del corazón, las arterias comienzan a ramificarse y disminuir sus diámetros por cada nueva subdivisión. El diámetro de las arterias varía de 25 mm (en la aorta que es la más gruesa) a un promedio de 8 µm en los capilares, pasando por 0.5 mm de las arteriolas. Por esta situación las arterias son profundas o superficiales. Éstas, que son la minoría, marchan en la vecindad del tejido subcutáneo.²

Las profundas se encuentran en el espesor de las partes blandas y entre los paquetes musculares. Éstas últimas suelen ir acompañadas de dos venas, salvo en las de gran calibre, en que la proporción es de una vena por cada arteria. Las paredes de las arterias se componen de tres túnicas concéntricas: la externa de tejido conectivo, la media que es muscular, y la íntima de tejido endotelial. Por el predominio de los componentes elásticos de sus paredes, las arterias se clasifican en elásticas y musculares. Las arteriolas son una variedad de arterias musculares.²

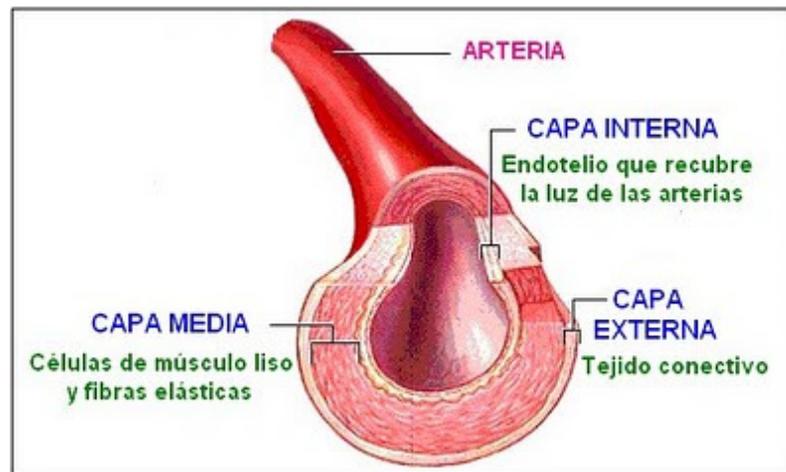


Fig. Anatomía de una Arteria

Fuente: Anatomía del Sistema Cardiovascular⁴

ARTERIAS ELASTOTÍPICAS

También llamadas arterias conductoras o de gran calibre, se originan directamente en el corazón (como la aorta) o constituyen las primeras ramas de las que nace la tal víscera.

En sus paredes se encuentran varias capas fenestradas (perforadas) de elastina, característica estructural que les permite expandirse con el poderoso e intermitente flujo sanguíneo provocado por la contracción del miocardio y recuperar su calibre original durante la relajación del mismo. De



esta manera amortiguan la violenta corriente sanguínea que reciben a intervalos.²

ARTERIAS MUSCULARES

Conocidas también como distribuidoras o de mediano y pequeño calibre, las arterias musculares pueden contraerse por la acción de las abundantes fibras musculares no estriadas que contienen en sus túnicas medias, adaptándose a las cambiantes necesidades de irrigación de la región del organismo a la que abastecen.²

ARTERIOLAS

Minúscula variedad de arterias musculares, constituyen el enlace con los vasos capilares, punto de destino de la sangre oxigenada. En su túnica, media abunda la musculatura no estriada, por lo que poseen la capacidad de contraerse y mantener una determinada presión sanguínea, acorde con las necesidades locales.²

VASOS CAPILARES

De diámetro microscópico, los vasos capilares son el enlace entre el sistema arterial y el sistema venoso. Sus paredes constan de una sola capa de células endoteliales y son permeables a las sustancias disueltas tanto en la sangre como en el líquido tisular. Su función es facilitar el intercambio de los nutrientes que transporta en la sangre por los desechos metabólicos que contiene el líquido intersticial.

Los capilares se ramifican y se unen entre sí innumerables veces, hasta formar densas mallas: redes capilares, cuya configuración se adapta a las estructuras de los órganos a los que les sirven.

Por la continuidad o discontinuidad que presenta su única pared, se distinguen capilares continuos, fenestrados y sinusoides.



Contínuos: resultan ser los más abundantes de la red capilar, se encuentran en la piel, músculo estriado y no estriado, pulmones y cerebro.

Fenestrados: se caracterizan por presentar en las paredes minúsculos orificios o poros. Suelen encontrarse en los tejidos donde es más activo el intercambio de sustancias entre la sangre y el líquido tisular.

Sinusoides: son los capilares de grueso calibre. Los poros de sus paredes son más numerosos que los de los fenestrados, al grado de que en algunos lugares las células están en contacto directo con la sangre.²

RED CAPILAR

Las arteriolas abastecen de sangre a cada una de las redes capilares. La sangre después fluye a través de la red capilar al interior de las vénulas. Los extremos de las arteriolas más cercanos a las vénulas son los capilares venosos.

La sangre fluye de las arteriolas a través de las metaarteriolas al interior del canal común el cual se extiende de un modo directo desde la metaarteriola a la vénula. El flujo sanguíneo a través del canal común es relativamente continuo. Varios capilares se ramifican desde los canales comunes y en estas ramificaciones el flujo sanguíneo es intermitente.

Las redes capilares son más numerosas y extensas en los tejidos altamente metabólicos, como el pulmón, el hígado, los riñones, el músculo esquelético y el músculo cardíaco.²

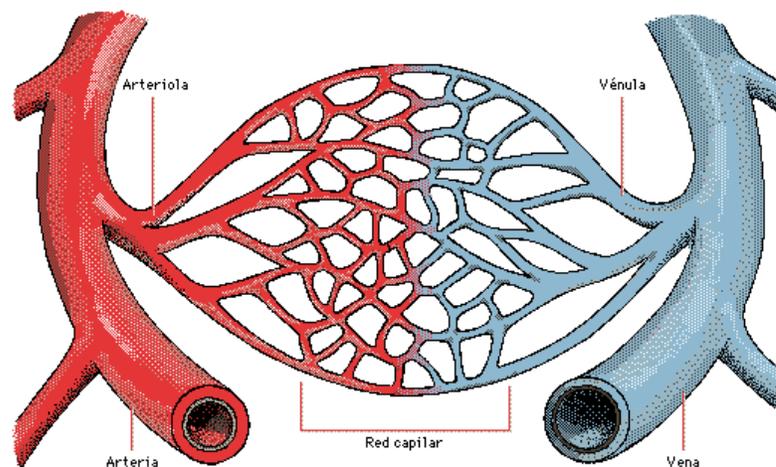


Fig. Red Capilar

Fuente: Anatomía del Sistema Cardiovascular⁴

VENAS

Son los conductos que llevan la sangre al corazón. Su número en promedio, duplica al de las arterias. Dentro de las venas, la sangre fluye a velocidad y presión menores que las arterias. Así al no tener que soportar presiones interiores fuertes, la pared de las venas es más delgada, y su luz, más amplia que las arterias. Las venas se aplastan cuando están vacías lo que no ocurre con otra clase de vasos.²

La estructura de las venas es similar al de las arterias: sus paredes están formadas por túnica externa, media e íntima, sin embargo, la proporción de los elementos tisulares es diferente en uno y otro tipo de conductos.²

La túnica íntima de las venas se observa en intervalos unos repliegues membranosos que impiden que la sangre circule en dirección inversa a la del corazón, éstas son las válvulas venosas.²

Las venas con mayor diámetro es de 2 mm contienen válvulas que permiten la sangre fluir hacia el corazón y no en dirección opuesta. A menudo se hallan colocadas una frente a la otra, conjunto al que se le denomina válvula.

Cada una de las cuales tienen forma de bolsa. Las válvulas parietales ocupan cualquier punto de las paredes venosas, mientras que las válvulas ostiales se localizan en el sitio de confluencia de una vena con otra. Las válvulas constan de pliegues en la túnica íntima que forman dos tapas que funcionan como las válvulas semilunares del corazón. Los dos pliegues coinciden en la mitad de la vena, de modo que cuando la sangre intenta fluir en dirección opuesta, las válvulas tapan el vaso.²

En el exterior de las venas, las válvulas se manifiestan como una sucesión de engrosamientos y estrangulamientos.

No todas las venas tienen válvulas, éstas son más numerosas en las de mediano y pequeño calibre.²

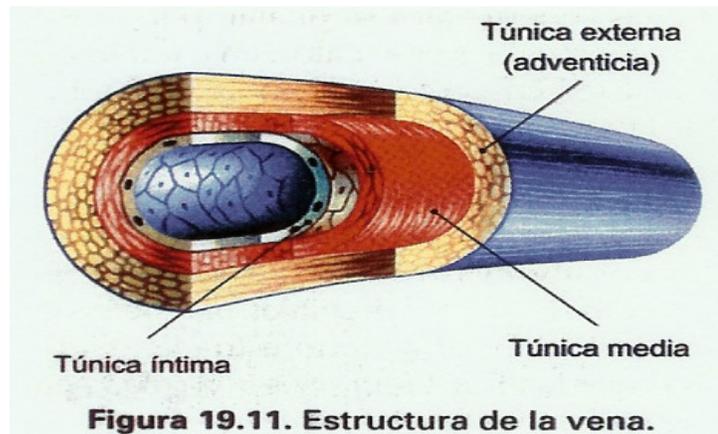


Fig. Anatomía de la Vena

Fuente: Anatomía Integral²

EL CORAZÓN

El corazón es un órgano hueco, del tamaño del puño, encerrado en la cavidad torácica, en el centro del pecho, entre los pulmones, sobre el diafragma, dando nombre a la "entrada" del estómago o cardias. Histológicamente en el corazón se distinguen tres capas de diferentes tejidos que, del interior al exterior se denominan endocardio, miocardio y pericardio. El endocardio está formado por un tejido epitelial de revestimiento que se continúa con el

endotelio del interior de los vasos sanguíneos. El miocardio es la capa más voluminosa, estando constituido por tejido muscular de un tipo especial llamado tejido muscular cardíaco. El pericardio envuelve al corazón completamente.³

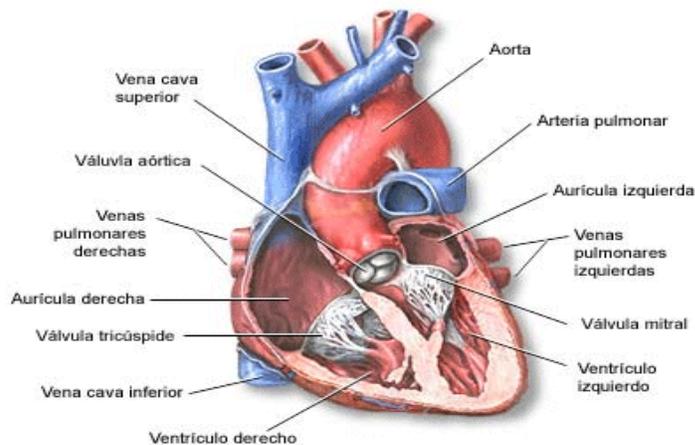


Fig. Anatomía del Corazón

Fuente: Anatomía del Sistema Cardiovascular⁴

El corazón está dividido en dos mitades que no se comunican entre sí: una derecha y otra izquierda, La mitad derecha siempre contiene sangre pobre en oxígeno, procedente de las venas cava superior e inferior, mientras que la mitad izquierda del corazón siempre posee sangre rica en oxígeno y que, procedente de las venas pulmonares, será distribuida para oxigenar los tejidos del organismo a partir de las ramificaciones de la gran arteria aorta. En algunas cardiopatías congénitas persiste una comunicación entre las dos mitades del corazón, con la consiguiente mezcla de sangre rica y pobre en oxígeno, al no cerrarse completamente el tabique interventricular durante el desarrollo fetal.³

Cada mitad del corazón presenta una cavidad superior, la aurícula, y otra inferior o ventrículo, de paredes musculares muy desarrolladas. Existen,



pues, dos aurículas: derecha e izquierda, y dos ventrículos: derecho e izquierdo. Entre la aurícula y el ventrículo de la misma mitad cardiaca existen unas válvulas llamadas válvulas aurículoventriculares (tricúspide y mitral, en la mitad derecha e izquierda respectivamente) que se abren y cierran continuamente, permitiendo o impidiendo el flujo sanguíneo desde el ventrículo a su correspondiente aurícula.³

Cuando las gruesas paredes musculares de un ventrículo se contraen (sístole ventricular), la válvula aurículoventricular correspondiente se cierra, impidiendo el paso de sangre hacia la aurícula, con lo que la sangre fluye con fuerza hacia las arterias. Cuando un ventrículo se relaja, al mismo tiempo la aurícula se contrae, fluyendo la sangre por esta sístole auricular y por la abertura de la válvula aurículoventricular. Como una bomba, el corazón impulsa la sangre por todo el organismo, realizando su trabajo en fases sucesivas. Primero se llenan las cámaras superiores o aurículas, luego se contraen, se abren las válvulas y la sangre entra en las cavidades inferiores o ventrículos.³

Cuando están llenos, los ventrículos se contraen e impulsan la sangre hacia las arterias. El corazón late unas setenta veces por minuto gracias a su marcapasos natural y bombea todos los días unos 10.000 litros de sangre.³

LA SANGRE

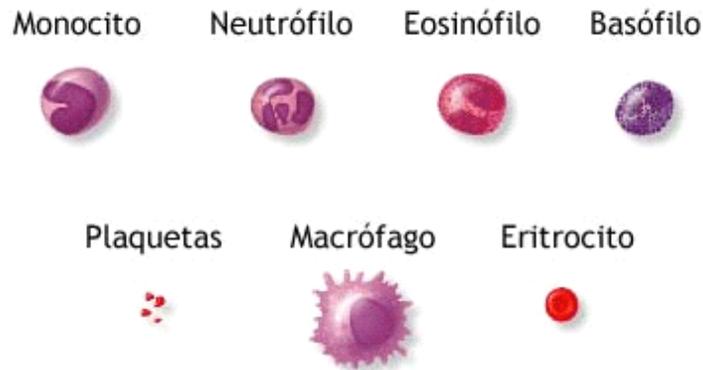
La sangre es el fluido que circula por todo el organismo a través del sistema circulatorio, formado por el corazón y un sistema de tubos o vasos, los vasos sanguíneos.³

La sangre describe dos circuitos complementarios llamados circulación mayor o general y menor o pulmonar.³

La sangre es un tejido líquido, compuesto por agua y sustancias orgánicas e inorgánicas (sales minerales) disueltas, que forman el plasma sanguíneo y tres tipos de elementos formes o células sanguíneas: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Una gota de sangre contiene

aproximadamente unos 5 millones de glóbulos rojos, de 5.000 a 10.000 glóbulos blancos y alrededor de 250.000 plaquetas.³

Células sanguíneas



Fuente: Anatomía del Sistema Cardiovascular⁴

El plasma sanguíneo es la parte líquida de la sangre. Es salado, de color amarillento y en él flotan los demás componentes de la sangre, también lleva los alimentos y las sustancias de desecho recogidas de las células. El plasma cuando se coagula la sangre, origina el suero sanguíneo.³

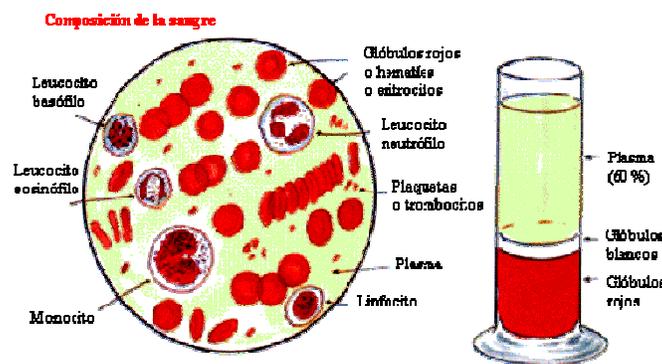


Fig. Composición de la Sangre

Fuente: Anatomía del Sistema Cardiovascular⁴

Los glóbulos rojos, también denominados eritrocitos o hematíes, se encargan de la distribución del oxígeno molecular (O_2). Tienen forma de disco bicóncavo y son tan pequeños que en cada milímetro cúbico hay cuatro a cinco millones, midiendo unas siete micras de diámetro. No tienen núcleo, por lo que se consideran células muertas. Los hematíes tienen un pigmento rojizo llamado hemoglobina que les sirve para transportar el oxígeno desde los pulmones a las células. Una insuficiente fabricación de hemoglobina o de glóbulos rojos por parte del organismo, da lugar a una anemia, de etiología variable, pues puede deberse a un déficit nutricional, a un defecto genético o a diversas causas más.³

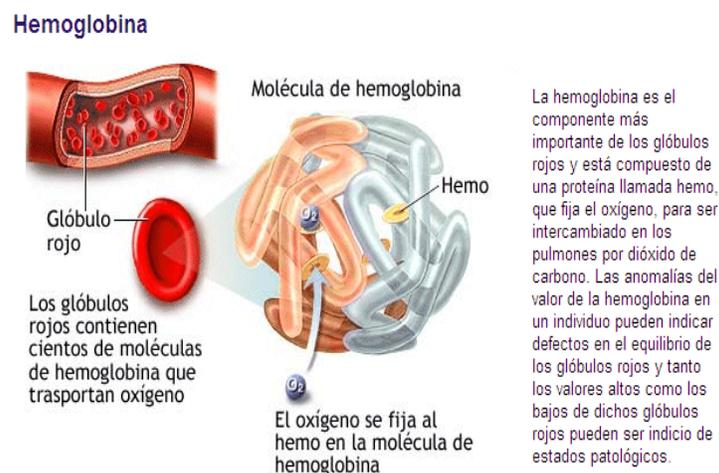


Fig. Componentes de la Hemoglobina

Fuente: Anatomía del Sistema Cardiovascular⁴

Los glóbulos blancos o leucocitos tienen una destacada función en el Sistema Inmunológico al efectuar trabajos de limpieza (fagocitos) y defensa (linfocitos). Son mayores que los hematíes, pero menos numerosos (unos siete mil por milímetro cúbico), son células vivas que se trasladan, se salen de los capilares y se dedican a destruir los microbios y las células muertas que encuentran por el organismo.



También producen anticuerpos que neutralizan los microbios que producen las enfermedades infecciosas. Las plaquetas son fragmentos de células muy pequeños, sirven para taponar las heridas y evitar hemorragias.³

CLASIFICACIÓN

Por su situación se distinguen venas superficiales y venas profundas. Las superficiales se manifiestan en la piel como relieves azulados, las profundas suelen acompañar a pares de las arterias y son las que drenan las partes interiores del organismo.³

Clasificadas según su calibre, en primer término hay vénulas, a continuación venas de pequeño y mediano calibre y por último venas de gran calibre. Las vénulas resultan de la unión de muchos capilares, las venas de gran calibre constituyen todas las venas que desembocan directamente en el corazón, como las venas cavas superior e inferior.

Por lo demás su diámetro varía de un individuo a otro y aún en el mismo sujeto según las condiciones fisiológicas y la temperatura ambiente.

Las túnica externa de las vénulas es la más gruesa de las tres capas. Está formada por fibroblastos, fibras elásticas y colágenas. La túnica media es una delgada capa de musculatura no estriada, mientras que la túnica íntima es una sola capa de endotelio.³

En las venas de pequeño y mediano calibre, la túnica externa es de fibras colágenas. La túnica media es de musculatura no estriada, dispuesta circularmente y mezclada con fibras colágenas y elásticas. La túnica íntima es un endotelio que se sustenta en una lámina basal no definida.

En las venas de gran calibre, la túnica externa se distingue por presentar haces longitudinales de músculo no estriado, aparte de colágenas y elastina. Su contenido de miocitos en la túnica media es reducido, en comparación con el que se halla en las grandes arterias, su túnica íntima es de endotelio sobre una membrana basal bien desarrollada.³



VASCULARIZACIÓN

El riego sanguíneo de las arterias y las venas está a cargo de los vasos denominados vaso vasorum. En las arterias, éstos se ramifican dentro de la túnica externa, formando plexos que además de nutrir a esta túnica proyectan ramitos hacia la túnica media. La túnica íntima se nutre por difusión de la sangre que pasa por ella.

En las venas las ramificaciones arteriales son más numerosas y se introducen casi hasta alcanzar la túnica íntima, debido a que quizás requieren un riego abundante por la escasa capacidad nutricia de la sangre que conduce.³

2.2.1 VASCULARIZACIÓN DE CABEZA Y CUELLO

ARTERIAS DE CABEZA Y CUELLO

Arteria carótidas comunes abastece a la cabeza y al cuello; **Carótida externa**-la componen la Tiroidea superior abastece al tejido del cuello, laringe y glándula tiroides; **Lingual** abastece a la lengua, boca, glándulas submandibular y sublingual; **Facial** abastece a la boca, faringe y cara; **Occipital** abastece a la porción posterior de la cabeza, cuello, meninges, alrededor del cerebro; **Auricular** posterior abastece a los oídos medio e interno, cabeza y cuello; **Faríngea** ascendente abastece a los músculos profundos del cuello, oído medio, faringe, velo del paladar y meninges alrededor del cerebro (porción posterior); **Superficial temporal** abastece a la sien, cara y oído anterior; **Maxilar** abastece a los oídos medio e interno, meninges, mandíbula, maxila, dientes, sien, estructura externa del ojo, cara, paladar y nariz; **La Carótida interna** la componen la Comunicante posterior abastece al articulación de la arteria cerebral posterior; **Cerebral anterior** abastece a la porción anterior del cerebro

Cerebral media abastece a la mayoría de la superficie lateral del cerebro; **Arterias vertebrales: Espinal anterior** abastece a la médula espinal anterior; **Cerebelar posterior interior** abastece al cerebelo y cuatro ventrículos; **Arteria basilar** está formada por la unión de las arterias vertebrales; **Cerebelar anterior inferior** abastece al cerebelo; **Cerebelar superior** abastece al cerebelo y cerebro medio; **Cerebral posterior** abastece a la porción posterior del cerebro.²

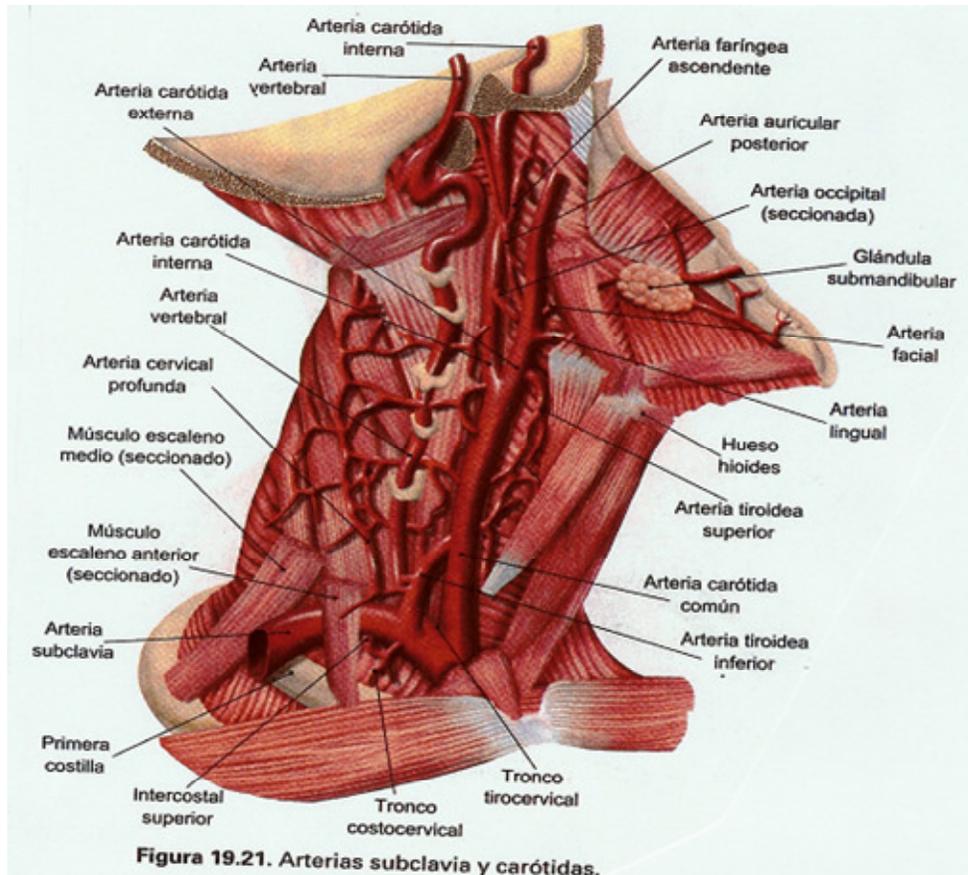


Fig. Arterias de Cabeza y Cuello

Fuente: Anatomía Integral²

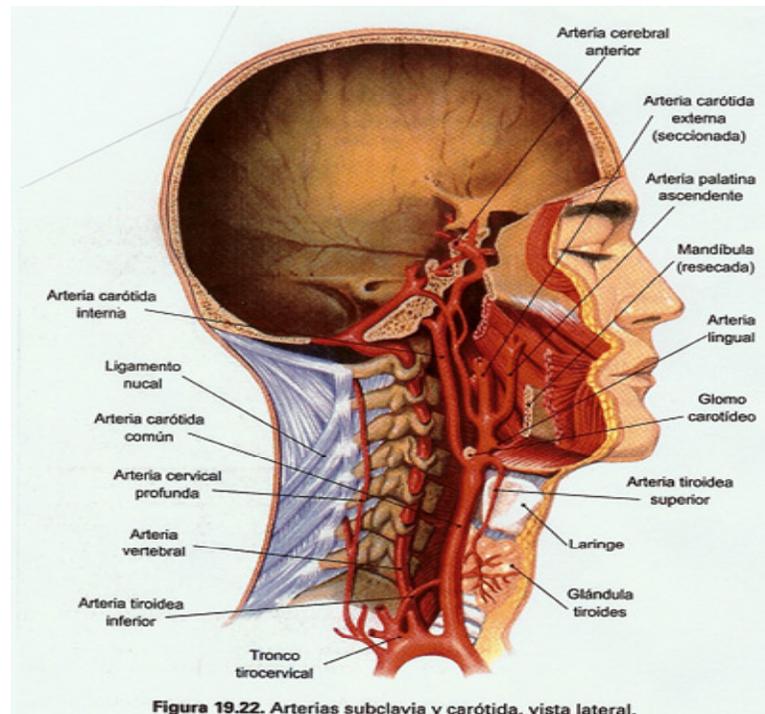


Fig. Arterias de Cabeza y Cuello

Fuente: Anatomía Integral²

VENAS DE CABEZA Y CUELLO

Seno sigmoide; **Senos petrosos superior e inferior** el tejido al que drena es porción anterior de la cavidad craneal; **Senos cavernosos**; **Venas oftálmicas** tejido al que drena es la órbita; **Seno transverso**; **Seno occipital** tejido al que drena es el piso central de la fosa posterior del cráneo; **Seno sagital superior** tejido al que drena es la porción superior de la cavidad craneal y el cerebro; **Seno recto**; **Seno sagital inferior** tejido al que drena es la porción profunda de la fisura longitudinal; **Braquiocefálica**; **Yugular interna** tejido al que drena es el cerebro; **Lingual** tejido al que drena es la lengua y la boca; **Tiroidea superior** tejido al que drena es la tiroides y estructura facial profunda posterior; **Facial** el tejido al que drena son las estructuras facial superficial y anterior; **Yugular externa** el tejido al que drena es la porción superficial posterior de la cabeza y el cuello.²

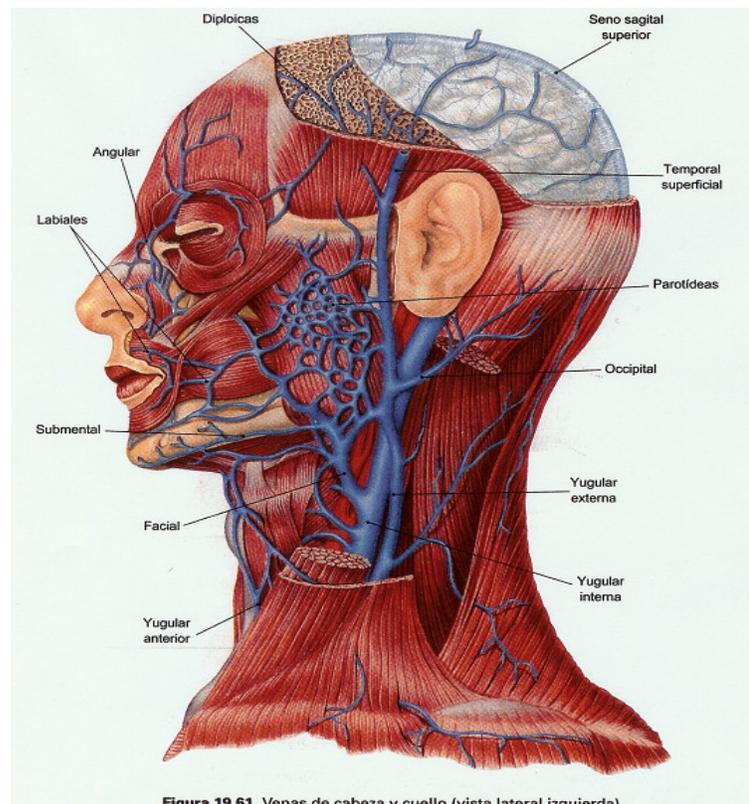


Figura 19.61. Venas de cabeza y cuello (vista lateral izquierda).

Fig. Venas de Cabeza y Cuello

Fuente: Anatomía Integral²

2.2 COMPONENTES DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

2.2.1 CÉLULAS ENDOTELIALES

Una célula endotelial es un tipo de célula aplanada que recubre el interior de los vasos sanguíneos y sobre todo de los capilares, formando parte de su pared.⁶

2.2.1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES

El núcleo de las células endoteliales está muy aplanado y por eso aparece elíptico en los cortes visualizados al microscopio. La región nuclear y más gruesa de la célula hace prominencia en la luz. La porción periférica y más



delgada de la célula es tremendamente fina, y las membranas que miran a la luz o al tejido están separadas por una capa de citoplasma de un grosor de 0,2 a 0,4 micras.⁶

Hay en la región cercana al núcleo un complejo de Golgi y unas pocas mitocondrias, mientras que en la región delgada periférica del citoplasma hay elementos tubulares tortuosos del retículo endoplásmico. Son raros los lisosomas, pero no son infrecuentes los cuerpos multivesiculares.⁶

Un rasgo llamativo de las células endoteliales es la presencia de una numerosa población de vesículas del plasmalema de unos 70 nanómetros de diámetro, de cuello delgado, que están presentes en ambas superficies celulares y que se abren a la luz y al espacio extravascular.⁶

La superficie luminal de las células es normalmente de perfil liso, pero a menudo los bordes de las células vecinas pueden superponerse y entonces, puede proyectarse hacia la luz por corta distancia una cresta. Faltan de ordinario los desmosomas y la zónula adherens, pero hay una unión ocluyente de pequeño tamaño que en las preparaciones de criofractura muestra de uno a tres cordones intramembranosos paralelos.⁶

En la superficie extraluminal o externa, las células endoteliales están en contacto con la membrana basal y sustancias como colágeno, proteoglicanos, heparánulfato, integrinas; en la parte luminal las células endoteliales en contacto con la sangre poseen mucopolisacáridos, glicoproteínas, fibrinógeno y algo de fibrina.⁶

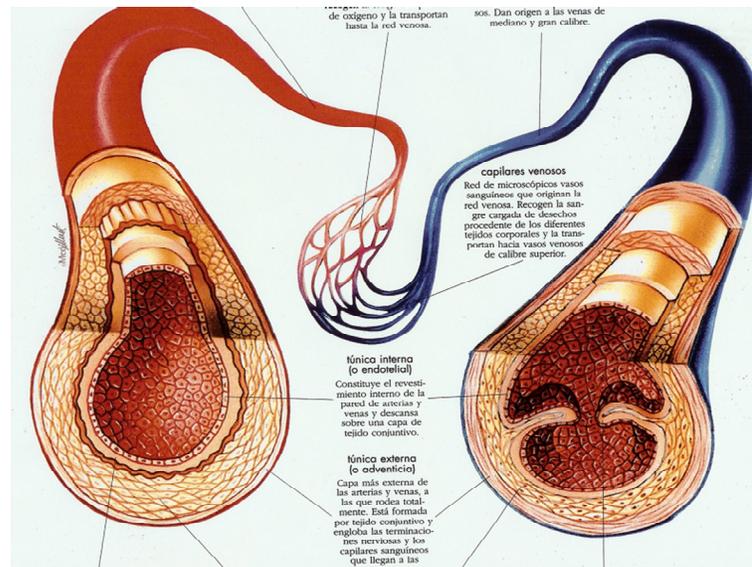


Fig. Túnica Interna (células endoteliales)

Fuente: Anatomía Integral²

2.2.1.2 FUNCIONES

Las células endoteliales forman el endotelio vascular que es un epitelio plano simple (de una sola capa de células) que recubre la cara interna de los vasos sanguíneos y el corazón. Las células endoteliales tienen varias funciones en la homeostasis, entre las que figuran las siguientes:

1. Forman una superficie lisa que facilita el flujo de la sangre y previenen la adherencia de las células sanguíneas.
2. Forman una barrera de permeabilidad para el intercambio de nutrientes entre el plasma y el intersticio celular, regulando al mismo tiempo el transporte de sustancias entre ambos.
3. Regulan la angiogénesis y el remodelado vascular.
4. Contribuyen a la formación y mantenimiento de la matriz extracelular.
5. Producen factores de crecimiento en respuesta al daño vascular, influyendo especialmente en la proliferación del músculo liso vascular.



6. Producen sustancias que regulan la agregación plaquetaria, coagulación y fibrinólisis.
7. Sintetizan y degradan diversas hormonas.
8. Participan en la respuesta inmune generando citoquinas que modulan la actividad de los linfocitos.
9. Liberan agentes que actúan de forma paracrina sobre las células musculares lisas adyacentes, regulando su contracción. El endotelio vascular produce y libera sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Entre las vasodilatadoras figuran: el óxido nítrico (NO) (antiguamente conocido como factor relajador derivado del endotelio o EDRF), factor hiperpolarizante derivado del endotelio (FHDE) y prostaciclina. Entre las sustancias vasoconstrictoras figuran: las endotelinas y el tromboxano A₂.⁶

2.3 FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA

La función de la circulación es satisfacer las necesidades de los tejidos, llevarles nutrientes, recoger desechos, conducir hormonas de una parte del cuerpo a otra y en general mantener un ambiente apropiado en todos los líquidos tisulares para lograr la función y sobrevivencia óptima de las células.⁷

La circulación se divide en sistémica y pulmonar, como la circulación sistémica lleva sangre a todos los tejidos del cuerpo, excepto a los pulmones, también suele llamarse circulación periférica.⁷

Volúmenes de sangre en las diferentes partes de la circulación. Las venas sistémicas contienen la mayor parte de la sangre que está en la circulación. Aproximadamente el 84% del volumen sanguíneo está contenido en la circulación sistémica, con 64% en venas, 13 % en arterias y 7 % en arteriolas sistémicas y capilares.



El corazón contiene el 7 % de la sangre y los vasos pulmonares el 9 %. La poca cantidad de volumen sanguíneo que se encuentra en los capilares de la circulación sistémica es sorprendente; sin embargo es allí donde se realiza la función más importante de la circulación sistémica, la difusión de sustancias desde y hacia la sangre y los tejidos.⁷

Presiones dentro de las diferentes porciones de la circulación. Como el corazón bombea sangre de manera continua hacia la aorta, la presión de ésta es alta, promedia entre 100 mm Hg, así mismo debido a que el bombeo del corazón es pulsátil, la presión sanguínea arterial fluctúa entre un nivel sistólico de 120 mm Hg y un nivel diastólico de 80 mm Hg.⁷

Los detalles de la función circulatoria son complejos, no obstante, existen tres principios básicos para todas las funciones del sistema:

El flujo sanguíneo a cada tejido del organismo casi siempre se controla con precisión en relación con las necesidades de los tejidos. Cuando los tejidos están activos necesitan mucho más flujo sanguíneo que cuando están en reposo. En condiciones normales el corazón no puede aumentar su volumen, por lo tanto no es posible aumentar el flujo sanguíneo a todas las partes del cuerpo cuando un tejido particular necesita mayor flujo, en vez de ello los microvasos de cada tejido realizan una vigilancia continua de las necesidades de los tejidos, tales como la disponibilidad de nutrientes y la acumulación de productos de desecho y éstos a su vez controlan el flujo local de sangre con mucha precisión para lograr los niveles de actividad requeridos.⁷

El volumen minuto es controlado fundamentalmente por el flujo tisular local.

El sistema circulatorio está provisto de un sistema extenso para el control de la tensión arterial. La importancia de mantener un buen control de la presión radica en lograr una cabeza de presión común a varios tejidos sin permitir cambios grandes. Esto logra que los cambios en el flujo sanguíneo en un área del cuerpo no afecten significativamente el flujo en otras áreas.⁷



2.3.1 FUNCIONES ESPECIALES DE LA CIRCULACIÓN

Cada latido del corazón impulsa una nueva onda de sangre que llena las arterias. Los factores principales que afectan la presión del pulso son dos: 1) el volumen latido y 2) la capacitancia (distensibilidad total) del árbol arterial.⁸

En general entre mayor sea el volumen latido, mayor será la cantidad de sangre que debe acomodarse en el árbol arterial con cada latido y por lo tanto mayor el ascenso y descenso de la presión durante la sístole y diástole.⁸

Por otra parte entre mayor sea la capacitancia del sistema arterial, mayor será el ascenso de la presión para un volumen latido dado que se bombea a las arterias.⁸

La relación entre el volumen latido y la capacitancia del árbol arterial, determina en forma aproximada la presión del pulso, de ahí cualquier alteración de la circulación que afecte alguno de ellos modificara la presión del pulso⁸

Al principio la expulsión de sangre hacia la aorta durante la sístole solo alcanza a distender la porción proximal del vaso ya que la inercia de la columna de sangre impide, en ese momento inicial, su movimiento mas allá de la porción mencionada.

El ascenso de la presión en la aorta central vence esa inercia y el frente de la onda de distención se propaga más y más a lo largo del vaso. A esto se le llama la transmisión de pulso de la presión en las arterias.⁸

Las venas llevan a cabo muchas funciones necesarias para la circulación. Es de especial importancia su capacidad de contraerse y de dilatarse, de almacenar grandes cantidades de sangre y tenerla disponible cuando se requiere para el resto de la circulación, de propeler la sangre hacia adelante por medio de la llamada bomba venosa.⁸

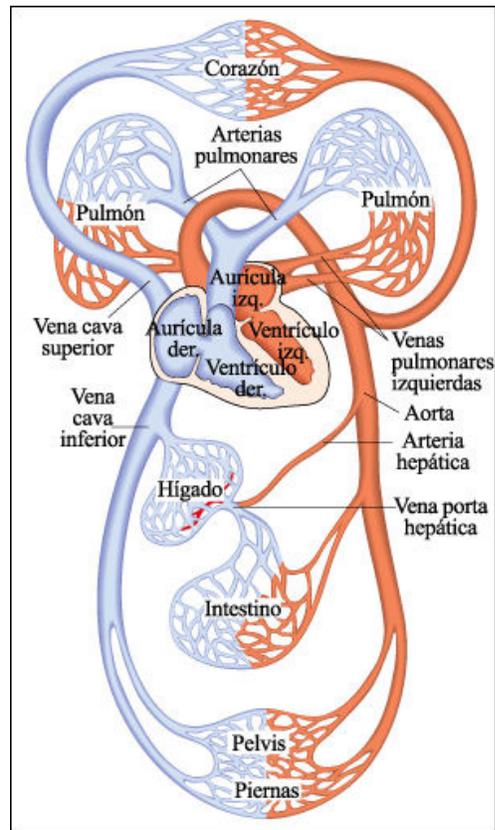


Fig. Fisiología del Sistema Cardiovascular

Fuente: files.wordpress.com/2009/05/sistemacardiovascular



3. FORMACIÓN DE VASOS SANGUÍNEOS

La formación de vasos sanguíneos se realiza mediante dos mecanismos distintos: vasculogénesis y angiogénesis. La primera se lleva a cabo principalmente durante el desarrollo embrionario y consiste en la formación de los primeros vasos a partir de la diferenciación de las células mesenquimáticas. Una vez establecida la red vascular primaria en el embrión, la neovascularización se lleva a cabo por angiogénesis, proceso que consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes.¹⁶

La angiogénesis es esencial para la reproducción, el desarrollo y la reparación tisular, y se encuentra presente en enfermedades como la retinopatía diabética, artritis reumatoide y el crecimiento tumoral. La etapa final en la formación de los vasos sanguíneos se conoce como maduración y define el proceso por el cual la vasculatura en desarrollo se convierte en un lecho vascular estable.¹⁶

3.1 VASCULOGÉNESIS

Durante el proceso de la vasculogénesis, el mesoderma del embrión se diferencia para formar agregados celulares denominados islotes sanguíneos. Éstos están constituidos por dos tipos celulares: las células periféricas, que son precursoras de las células endoteliales o angioblastos, y las del centro, las cuales son precursoras de las células sanguíneas o precursoras hematopoyéticas.¹⁶

Posteriormente mientras éstas últimas migran y colonizan los órganos hematopoyéticos definidos (hígado, bazo y médula ósea roja), los angioblastos se diferencian en células endoteliales, las cuales producen una membrana basal, forman el lumen vascular, y migran y conectan los islotes sanguíneos, llevando a la formación del plexo capilar primario del embrión.

Los tejidos embrionarios primariamente vascularizados mediante vasculogénesis incluyen los pulmones, el páncreas, el bazo y el tubo cardiaco.¹⁶

Hasta fechas recientes prevalecía la idea de que las células precursoras del endotelio solo existían durante la vida embrionaria; sin embargo se han identificado precursores capaces de diferenciarse en células endoteliales en la medula ósea roja y en la circulación periférica en adultos. Estos nuevos hallazgos sugieren que podría ocurrir vasculogénesis en los tejidos de los adultos.¹⁶

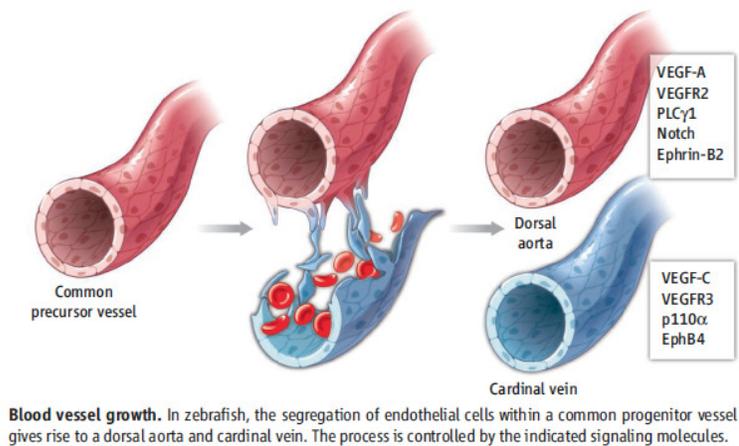


Fig. Formación de los Vasos Sanguíneos

Fuente: iescarin.educa.aragon.es/.../42-9.jpg

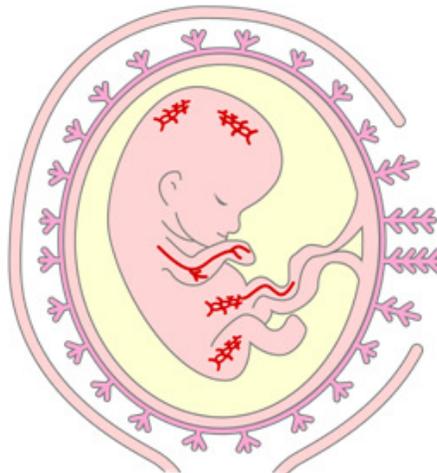
3.2 ANGIOGÉNESIS

Una vez establecido el plexo vascular primario del embrión, éste crece y se remodela a expensas de la angiogénesis. Frente a un estímulo angiogénico algunas células endoteliales cambian su morfología y comienzan la degradación de la membrana basal mediante la secreción de proteasas específicas. Una vez perdida la integridad estructural de la membrana basal se delimita el vaso parental, las células endoteliales migran hacia el estímulo

angiogénico formando un brote vascular y las células proliferan permitiendo la elongación del mismo. La formación de lumen vascular ocurre mediante la fusión de vesículas intracelulares en células contiguas. El proceso angiogénico se complementa cuando las células endoteliales sintetizan y deponen una nueva membrana basal, con lo cual se produce la anastomosis de los nuevos vasos y se establece el flujo sanguíneo. Esta secuencia de eventos requiere interacciones coordinadas temporalmente, las cuales son medidas por moléculas de adhesión, componentes de la matriz extracelular, y diversos factores difusibles, que guían a las células endoteliales mientras migran al espacio perivascular y se asocian para formar los vasos nacientes.¹⁶

La angiogénesis contribuye a la vascularización del embrión en desarrollo, en tanto que en algunos órganos, como los riñones y el cerebro, constituye el mecanismo preponderante, por lo cual son vascularizados los tejidos. Durante el desarrollo post-natal, la angiogénesis acompaña (es un proceso conjunto al) el crecimiento de los tejidos, pero conforme se llega a la vida adulta esta se da con menor frecuencia.¹⁶

Angiogénesis Normal en los Niños



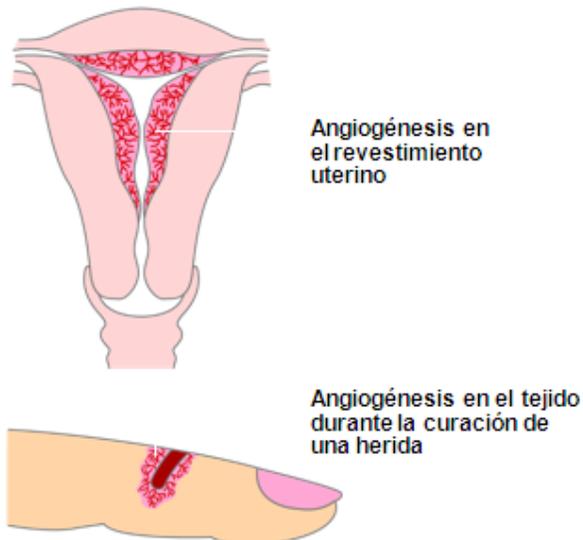
Fuente: <http://cancer.gov/cancertopics/understandingcancer>

En el adulto las células endoteliales raramente se dividen y la red vascular se renueva muy lentamente, aunque determinadas condiciones fisiológicas y patológicas se relacionan con una acelerada proliferación de las mismas.

En condiciones normales, la angiogénesis es esencial durante procesos asociados con la reproducción, como el establecimiento de la placenta, el crecimiento de las glándulas mamarias durante el embarazo, y el desarrollo del folículo y la formación del cuerpo lúteo en el ovario.

Asimismo, la angiogénesis es un componente esencial en la reparación, remodelación y regeneración tisular (cicatrización de heridas).

Angiogénesis Normal en Adultos



Fuente: <http://cancer.gov/cancertopics/understandingcancer>

En condiciones patológicas se asocia con situaciones de elevada actividad inmunológica, que van desde las reacciones autoinmunes hasta los procesos inflamatorios. Este es el caso de patologías como artritis reumatoide y retinopatía diabética. Finalmente la angiogénesis se relaciona con el desarrollo tumoral, donde el crecimiento de los tumores sólidos y el establecimiento de las metástasis depende de la irrigación sanguínea.

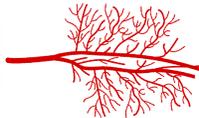
4. ANGIOGÉNESIS

La angiogénesis se define como la formación de una red de vasos sanguíneos nuevos a partir de una red de vasos sanguíneos preexistentes. En 1971, Folkman propuso que el crecimiento tumoral puede derivar de la angiogénesis y que los tumores podrían activar células endoteliales en reposo para proliferar a través de la secreción de las señales químicas. El proceso de angiogénesis involucra la degradación de proteínas de matriz extracelular y la activación, proliferación y migración de células endoteliales. Éste fenómeno ocurre de forma fisiológica durante el crecimiento embrionario, el proceso de cicatrización y en el aparato genital femenino durante el ciclo menstrual. La angiogénesis representa un fenómeno ineludible en la proliferación, diseminación y metástasis de la mayoría de las neoplasias malignas. En ausencia de la angiogénesis, los tumores no pueden crecer.¹⁷

ANGIOGÉNESIS



FORMACIÓN DE
NUEVOS VASOS
SANGUÍNEOS



Fuente: <http://cancer.gov/cancertopics/understandingcancer>

El proceso de la angiogénesis comprende diversas etapas relacionadas secuencialmente. Se inicia con la vasodilatación y la desestabilización del vaso preexistente, la degradación enzimática local de la membrana basal de los vasos y continúa con la proliferación y migración de las células



endoteliales, reclutando células circundantes en dirección al estímulo mitogénico. El proceso finaliza con la organización de las estructuras tridimensionales con la participación de las células de soporte dando lugar a vasos sanguíneos funcionales.¹⁴

4.1 REGULACIÓN DE LA ANGIOGÉNESIS

La angiogénesis es regulada por 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 las células vasculares endoteliales y, finalmente, la formación de nuevos vasos sanguíneos.²²

4.2 FACTORES REGULADORES DE LA ANGIOGÉNESIS

En los últimos años se han descrito un gran número de factores capaces de inhibir (antiangiogénicos) o estimular la angiogénesis (angiogénicos), entre los cuales predominan aquellos de tipo endógeno que afectan la proliferación y la adhesión de las células endoteliales. Muchas de estas moléculas son producidas por el mismo endotelio, en cuyo caso actúan como factores autocrinos, así como por células tumorales. Además los factores reguladores pueden influir directamente sobre las células endoteliales o indirectamente mediante la regulación de otros tipos celulares encargados de producir los factores de acción directa.¹⁵

La angiogénesis depende del equilibrio activo de los factores pregeneradores y factores contrageneradores, ambos tanto de naturaleza tisular local como sistémica, así mismo el papel de citoquinas de acción sistémica propias de los fenómenos de inflamación crónica.¹⁵

La Angiogenesis y Las Proteínas Reguladoras



Fuente: <http://cancer.gov/cancertopics/understandingcancer>

4.3 FACTORES ANGIOGÉNICOS

Entre los factores angiogénicos más importantes, por ser específicos para las células endoteliales, se encuentran la familia del factor de crecimiento endotelial (VEGF) y la familia de las angiopoyetinas. Entre otros factores prominentes están las familias de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Estas cuatro familias de proteínas son las mejor caracterizadas hasta el momento.¹⁶

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es el factor angiogénico más importante. Generalmente actúa coordinado con otros factores como el PDGF, se expresa abundantemente en tumores de origen epitelial y asociado con otros estados clínicos como isquemia, en los tejidos neoplásicos su síntesis es promovida por las propias células tumorales.²⁰

Existen dos variedades ácidas y básicas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), ambas pueden estimular de forma paracrina incrementando la síntesis de factores angiogénicos por los macrófagos del tejido conectivo o estimular la proliferación de células endoteliales.



El FGF al igual que otros factores de crecimiento tumoral, al aumentar el índice de actividad mitótica, facilitan la proliferación de las células tumorales y endoteliales vasculares en las áreas más vascularizadas del tumor.²⁰

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) se sobreexpresa en tumores vasculares que manifiestan poco el VEGF; generalmente actúa en coordinación con este último para estimular la angiogénesis. En los tumores epiteliales (cáncer gástrico) su principal fuente de producción son las células infiltrantes. Esto justifica su papel en la división, la migración celular, así como la degradación de la matriz extracelular en los tejidos neoplásicos.²⁰

Los factores reguladores de la angiogénesis son necesarios para controlar diferentes etapas de este proceso, pero cada uno resulta insuficiente para producir una nueva vasculatura.

Los factores reguladores que inhiben pueden actuar en dos mecanismos:

- Inhibición de la proliferación celular*
- Inhibición de la quimiotaxis*

Estas moléculas pueden actuar desde la circulación o desde la matriz celular.²⁰

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 plaqueta
- 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

Fig. Activadores de la Angiogénesis

Fuente: <http://cancer.gov/cancertopics/understandingcancer>

4.4 FACTORES ANTI-ANGIOGÉNICOS

Muchos tumores malignos generan inhibidores de neovascularización, los más importantes son la angiostatina, endostatina y la trombospondina.¹⁴

Angiostatina

Es una proteína que inhibe específicamente la proliferación del endotelio vascular. Estructuralmente es un fragmento derivado del plasminógeno por acción de proteasas como serina elastasa y diversas metaloproteinasas. Se ha demostrado que la aplicación sistémica de angiostatina recombinante produce un aletargamiento de la metástasis producto del balance entre apoptosis y proliferación de las células tumorales. No se ha determinado aún el mecanismo de acción de este inhibidor.¹⁴



Endostatina

Es un inhibidor de la angiogénesis aislado a partir de un hemangioendotelioma. Es un fragmento del extremo carboxiterminal del colágeno XVIII, una proteína asociada con diversas membranas basales.

La endostatina contiene un elevado número de arginina que resulta crítica para la unión a heparina de diversos proteoglicanos de la superficie celular, que actúan como receptores para la endostatina. Si bien no se ha mencionado el mecanismo de acción de este inhibidor, recientemente se indica que la endostatina podría competir por los proteoglicanos necesarios para la activación del FGF. Asimismo, se ha observado en células tratadas un incremento en la apoptosis, además de la disminución en la expresión de genes que participan en la progresión del ciclo celular.¹⁴

Trombospondina

Es uno de los inhibidores mejor caracterizados, es una glicoproteína de matriz extracelular que posee múltiples dominios funcionales a los que se han atribuido diferentes actividades biológicas. Está constituida por tres monómeros de 180 kDa, en cuya estructura se han caracterizado los dominios funcionales. La actividad anti-angiogénica reside en las repeticiones de péptidos de la región anti-angiogénica de la trombospondina ya que retiene la actividad biológica característica de la proteína completa; inhibición de la migración y proliferación de células endoteliales, inhibición de la neovascularización y efecto antitumoral.²⁶



Interferones

El interferón (IF) natural fue descrito por primera vez en 1957, identificaron una proteína que era segregada por células nucleadas infectadas por virus que actuaban sobre células vecinas, previniendo que fueran infectadas, es decir que fueran capaces de interferir con la replicación viral. Se considera una familia de proteínas reguladoras solubles producidas por células nucleadas en respuesta a varios antígenos tumorales.

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)

Fuente: <http://cancer.gov/cancertopics/understandingcancer>



5. ANGIOGÉNESIS EN CÁNCER

5.1 CÁNCER

La participación de la angiogénesis en procesos tumorales tiene una gran relevancia, por lo que se describen las características generales del cáncer en este capítulo, su etiología así como su evolución.^{9, 10,11}

El término de neoplasia corresponde a una masa de nuevas células, las cuales proliferan sin control y no ejercen una función útil. Esta pérdida de control de la proliferación es particularmente marcada en los tumores malignos. El cáncer en su etapa mas avanzada puede causar la muerte debido a que las células cancerosas invaden el tejido y pueden diseminarse a órganos vitales distantes, en donde puede comprimir, obstruir o destruir las funciones vitales debido a la metástasis.

El cáncer es un trastorno del crecimiento celular, y parece que esta célula es modificada. Esta modificación implica pérdida de las funciones mas especializadas, además de que hay un aumento en la función de crecimiento, el cual origina la invasión del tejido circundante y la formación de crecimientos secundarios a distancia conocida como metástasis.^{9, 10,11}

Debido a que el crecimiento celular es un proceso químico, parecería ser el crecimiento anómalo que se denomina cáncer debe reflejar alguna alteración básica en el proceso químico.^{9, 10,11}



El metabolismo de los carbohidratos de una célula normal consta de dos procesos: glucólisis (degradación de la molécula de azúcar) y respiración (utilización del oxígeno para desdoblar más aun al carbohidrato en bióxido de carbono y agua). La célula normal respira, la célula cancerosa no lo hace, sino que fermenta. Se dice que la diferencia en el comportamiento químico podría explicar las diferencias en la morfología y la función.^{9, 10,11}

Los cánceres que se establecen son los exitosos, aquellos que son los más efectivos en cuanto a crecimiento, invasión y metástasis. Existe una variedad de estrategias empleadas en este proceso. Las células tumorales pueden producir proteasas (enzimas que digieren las proteínas) la cual facilita el cruce de las barreras de los tejidos adyacentes. También producen factores angiogénicos, los cuales estimulan el crecimiento de la vasculatura local para alimentar a los tumores. Finalmente estas células alteran las características metabólicas y de superficie; algunos de estos cambios deben ser ventajosos para el establecimiento de un tumor.^{9, 10,11}

Una diferencia entre el metabolismo de la célula cancerosa y la célula normal puede explicar del por qué el cáncer puede matar a una persona, a menos que sea tratado de manera rápida y eficiente. Además de estas complicaciones, el cáncer causa una pérdida de peso, desgaste, emaciación y finalmente la muerte.^{9, 10,11}

5.1.2 FACTORES ETIOLÓGICOS

El cáncer es una enfermedad de origen multifactorial. Los tumores constituyen un grupo al igual que las enfermedades infecciosas, y cada uno debe ser considerado por separado. Se conoce de algunos factores que influyen o desempeñan una función en la producción del cáncer, así como se conoce bastante acerca del tratamiento del cáncer. Los factores etiológicos más importantes son:



1) carcinogénicos químicos: la primera observación de esto fue hecha por sir Percival pott en 1775, quien hizo la asociación entre la frecuente presencia del cáncer en los deshollinadores de chimeneas y la cantidad extraordinaria de hollín en sus ropas y en su cuerpo, el alquitrán es otra de las sustancias capaz de comenzar un cáncer, la aplicación del carcinoma químico al tejido no es seguida por la presencia de tumor en unos días, el tiempo de exposición entre el carcinógeno y la presencia del tumor se le llama periodo de latencia, el cual es variable pero puede durar años.⁹

2) radiación ionizante: estos son poderosos carcinógenos, se hicieron evidentes después de cuando muchos investigadores recibieron radiaciones y desarrollaron quemaduras en la piel que posteriormente se convirtieron en tumores de hueso y de piel en las manos, hoy en día la leucemia tiene una mayor incidencia en los radiólogos que la población normal, los mineros cuando están expuestos a uranio radioactivo, la luz ultravioleta también explica la alta incidencia de cáncer en la piel, esta forma de cáncer es rara en personas de raza negra quienes están protegidos por el alto contenido de pigmento en su piel.⁹

3) virus: existe evidencia simple para la inducción del cáncer por virus, entre los virus con DNA el poliovirus, los adenovirus y algunos virus de herpes son cancerígenos, entre los virus con RNA solo los retrovirus induce el cáncer.⁹

4) hormonas: aunque las hormonas también pueden actuar como carcinógenos difieren del resto en dos aspectos, uno solo inducen tumores en aquellos órganos en los cuales la hormona posee un efecto fisiológico y segunda se requiere una exposición prolongada del tejido, mas aun el cáncer es el principio hormonodependiente en el desequilibrio endocrino que inicia el proceso, las hormonas sexuales constituyen un ejemplo de eso ya que las semejanzas estructurales entre los hidrocarburos carcinógenos y las hormonas sexuales femeninas pueden sugerir actividades fisiológicas similares, ya que los estrógenos frecuentemente requieren la cooperación de uno o más agentes adicionales siendo el más importante la herencia.



5) herencia: algunos tumores humanos muestran una tendencia familiar tal que cada miembro de la familia puede morir de la enfermedad si vive lo suficiente.⁹

6) medio ambiente: este tipo de causas se le atribuye a las personas que trabajan directamente con alquitrán, derivados del petróleo, colorantes de anilina, rayos x, material radioactivo y muchos otros productos y materiales similares.⁹

7) Irritación crónica.

Ésto no quiere decir que no existan otras causas, o que solo uno sea responsable en cada caso. El cáncer es un fuego que se aviva continuamente y existen muchas maneras de comenzar un fuego (algunas físicas y algunas químicas).⁹

5.1.2 ETAPAS DEL CÁNCER

El avance del cáncer se mide en las siguientes etapas de desarrollo:

Etapas 0- el cáncer se encuentra en las primeras fases de desarrollo, esto significa que está concentrado en un área específica.

Etapas 1- el cáncer se ha extendido a otras áreas cercanas, pero sigue estando concentrado dentro del tejido u órgano de origen.

Etapas 2- el cáncer se ha extendido a otros tejidos u órganos cercanos pero no ha atacado nodos de linfa cercanos.

Etapas 3- el cáncer ha atacado nodos de linfa cercanos pero aún no ha afectado a otras áreas del cuerpo.

Etapas 4- el cáncer ha avanzado y está atacando áreas más remotas del cuerpo y órganos lejanos al punto de origen.

Recurrente- el cáncer se vuelve a desarrollar después del tratamiento.³⁵



5.1.2 INVASIÓN Y METÁSTASIS

Los cánceres son capaces de propagarse por el cuerpo debido a dos mecanismos: invasión y metástasis. La invasión es la migración y la penetración directa por las células del cáncer en los tejidos vecinos. La metástasis es la capacidad de las células del cáncer de penetrar en los vasos sanguíneos y linfáticos, circular a través de la circulación sanguínea y después crecer en un nuevo foco en tejidos normales de otra parte del cuerpo.¹³

La metástasis es la propagación de un foco canceroso a un órgano distinto de aquel en que se inició. Ocurre generalmente por vía sanguínea o linfática.¹³

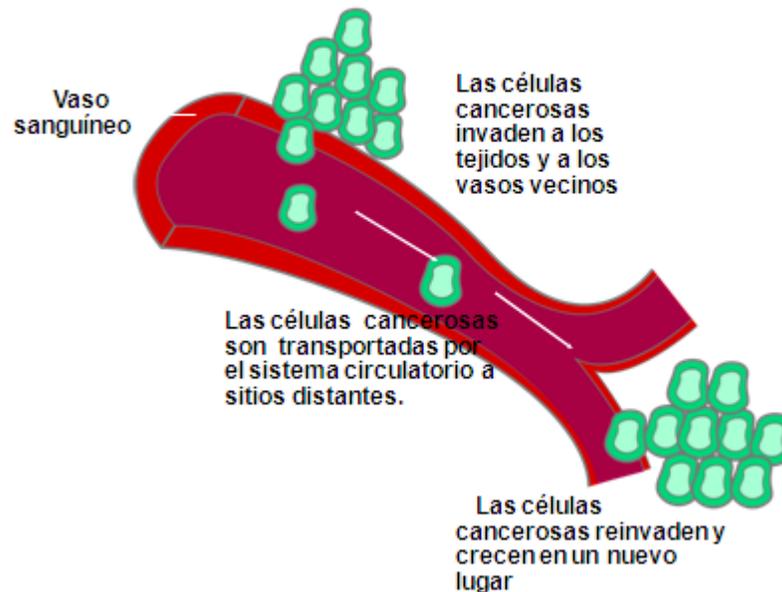
Los tumores se clasifican como benignos o malignos dependiendo de si pueden invadir localmente o metastatizar a órganos distantes. Los tumores benignos no pueden diseminarse por invasión o metástasis, por lo tanto crecen solo localmente. Los tumores malignos son los tumores capaces de propagarse por invasión o metástasis.¹³

La causa principal de muerte de un paciente por cáncer es la metástasis. Debido a su capacidad de propagarse a otros tejidos y órganos, el cáncer es una enfermedad potencialmente mortal.¹³

Cuando las células cancerosas se diseminan y forman un nuevo tumor a este se le llama secundario y las células que forman el tumor secundario son como las del tumor original.¹³

Los lugares más afectados por la metástasis de tumores sólidos son los pulmones, los huesos, el hígado y el cerebro.¹³

¿QUÉ ES LA METÁSTASIS?



Fuente: <http://cancer.gov/cancertopics/understandingcancer>

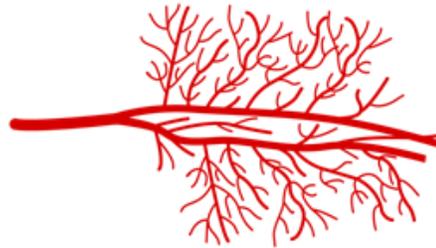
5.2 ANGIOGÉNESIS DURANTE LA METÁSTASIS

La angiogénesis es un proceso esencial para el crecimiento tumoral progresivo y la capacidad de dar metástasis. Los nuevos capilares se forman en respuesta a sustancias angiogénicas secretadas por las células tumorales, así como por tejido normal que infiltra el tumor (como fibroblastos y macrófagos). Además de proveer al tumor de nutrientes y oxígeno, los nuevos capilares también sirven de ruta a las células tumorales para migrar a otros lugares, formando tumores secundarios, también llamados metástasis.^{17, 22,25}

El crecimiento tumoral y su diseminación dependen del balance entre las acciones pro-angiogénicas y anti-angiogénicas. El control de estos procesos ha planteado un fundamento terapéutico para el cáncer, basado en evitar o detener la angiogénesis, como un proceso esencial para el desarrollo tumoral y capacidad de diseminación de las células tumorales.^{17, 22,25}

Un grupo de células tumorales necesita evadir la inanición, requiere promover el proceso normal de la angiogénesis para formar su propia fuente sanguínea mediante el desarrollo de nuevos vasos y así superar la falta de distribución del oxígeno y nutrientes y evadir la muerte certera. Esta activación conduce la neovascularización del tumor, dando como resultado el crecimiento rápido. En contraste los tumores latentes no tienen la capacidad de expandirse más allá de un tamaño microscópico.^{17, 22,25}

LA METÁSTASIS REQUIERE DE LA ANGIOGÉNESIS



Fuente: <http://cancer.gov/cancertopics/understandingcancer>

5.2.1 ANGIOGÉNESIS EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Los estudios iniciales en neoplasias sólidas demostraron un incremento en angiogénesis, secreción incrementada de citocinas proangiogénicas y su relación con un pronóstico desfavorable. Estos hallazgos se confirmaron también, en neoplasias hematológicas, el proceso angiogénico en la médula ósea se puede medir mediante una tinción de inmunohistoquímica para el



antígeno relacionado al factor de von Willebrand (FvW) o realizar la determinación de la densidad microvascular o el porcentaje del área vascular ocupado.¹⁷

La angiogénesis es un fenómeno estrechamente vinculado con el crecimiento tumoral en la mayoría de las neoplasias, incluyendo neoplasias hematológicas malignas. Este conocimiento ha llevado a la exploración de sustancias moduladoras de factores angiogénicos como blanco de tratamiento en diferentes entidades, con resultados favorables en algunos casos, como en mielomas múltiples. Los bajos índices de respuestas neoplásicas hematológicas de otro tipo con algunos de estos agentes sugieren la participación de otras alteraciones moleculares asociadas. El conocimiento de las interacciones de estos mecanismos moleculares con el proceso angiogénico seguramente resultaran en la selección adecuada de combinaciones de agentes dirigidos a dianas específicas para bloquear el proceso oncogénico en las neoplasias malignas del ser humano.¹⁷

5.2.2 ANGIOGÉNESIS EN LESIONES PREMALIGNAS Y MALIGNAS DE LA CAVIDAD ORAL

En la mucosa bucal se producen diversas lesiones premalignas y malignas, las cuales se han empleado como un modelo de progresión tumoral.²⁴

El crecimiento de las neoplasias más allá de 1 a 2 mm requiere del riego sanguíneo, el cual aporta el oxígeno, los nutrientes y los factores de crecimiento requeridos por las células tumorales para la expansión del tumor. La angiogénesis es un proceso complejo en el que se encuentran implicados distintos tipos celulares (células tumorales, células endoteliales, pericitos, macrófagos y otras), factores u hormonas paracrinas, receptores, cinasas, moléculas de señalización y de la matriz extracelular, así como también involucra procesos que comprenden la movilización y la migración de las



células endoteliales, los factores proangiogénicos y la reorganización vascular en estructuras tubulares, principalmente en la transición desde hiperplasia a la neoplasia. Se ha reportado un aumento en la vascularidad y angiogénesis durante la actividad proliferativa y de transformación de las células epiteliales bucales en el orden de permitir su crecimiento. Asimismo, estudios epidemiológicos han sugerido que la displasia epitelial bucal posee 5 veces más riesgo de transformación. Otros estudios clínicos revelaron que del 10 al 20% de las lesiones displásicas progresan a carcinomas y aún cuando no es posible determinar si una lesión displásica progresará a carcinoma, tales datos indican que la comparación entre la mucosa normal, las displasias y los carcinomas bucales pueden ser empleados como modelo de progresión tumoral.²⁴

Se ha sugerido que la angiogénesis resulta de las alteraciones en el balance entre los factores estimuladores, el factor de necrosis tumoral entre los más relevantes y los factores inhibidores y otros presentes en el microambiente local del tumor. Adicionalmente a los cambios en la microvasculatura, se ha sugerido que las alteraciones en la expresión de factores reguladores de proliferación celular y apoptosis generan efectos acumulativos que podrían determinar el potencial de crecimiento y el desarrollo tumoral. En las lesiones premalignas y malignas de la mucosa bucal se encontró un incremento en la densidad vascular con el grado de neoplasia hasta el de carcinoma, que establecen una asociación entre el incremento de la vascularización y el proceso de angiogénesis en apoyo a la activación proliferativa y de transformación de las células de la mucosa.²⁴

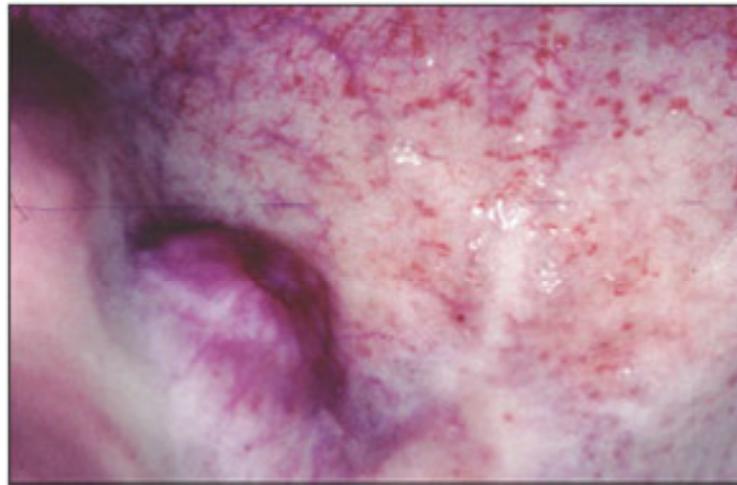


Fig. 2. Carcinoma mucoepidermoide en paladar. Por cortesía del Dr. Antonio Bascones Martínez.

Fuente: <http://scielo.isciii.es/img/revistas/odonto/v25n1/19fig2.jpg>



Fig. 1. Carcinoma epidermoide en trigono retromolar. Por cortesía del Dr. Antonio Bascones Martínez.

Fuente: <http://scielo.isciii.es/img/revistas/odonto/v25n1/19fig1.jpg>



Fig. 3. Paciente con carcinoma epidermoide de la parte lateral de la lengua: lesión ulcerativa irregular, con bordes elevados e indurados.

Fuente: <http://scielo.isciii.es/img/revistas/odonto/v25n1/19fig3.jpg>

5.3 TERÁPIA ANGIOGÉNICA EN CÁNCER

La posibilidad de utilizar la angiogénesis como blanco terapéutico para el tratamiento de ciertas enfermedades surgió a raíz de la relación con el concepto de que el crecimiento tumoral depende de la vascularización. La hipótesis original fue planteada hace tres décadas por Folkman, y se basó en la observación del prolongado estado avascular por el cual transcurren los tumores sólidos primarios, en que alcanzan un tamaño de 1 a 2 mm cúbicos, que es el máximo permitido por la difusión pasiva de oxígeno y nutrientes. En determinado momento, estos pequeños tumores comienzan a producir factores angiogénicos capaces de reclutar vasos sanguíneos de los alrededores y hacerlos crecer hacia el tumor. De esta manera forma, los nuevos vasos aportan nutrientes y oxígeno a las células tumorales y permiten un crecimiento exponencial del tumor y la diseminación de células transformadas que, al alcanzar determinados blancos, forman metástasis. En vista de todo ello, Folkman postuló la posibilidad de afectar el crecimiento y la diseminación del tumor mediante el bloqueo de la angiogénesis, como es el



caso de la inhibición de la producción o la actividad de factores angiogénicos.^{16, 20,25}

La neovascularización se reduce de forma gradual el acceso al tumor de las drogas quimioterapéuticas. En los estadios iniciales los tejidos tumorales están bien delimitados, pero el incremento de la presión intersticial y la relativa ausencia de linfáticos intratumorales, pueden causar compresión vascular y de forma eventual necrosis. Sin embargo la terapia tumoral antivascular es considerada una novedosa forma de terapia anticáncer, pues la inhibición de la angiogénesis es efectiva en el control del crecimiento tumoral, se han obtenido compuestos antiangiogénicos naturales y tumorales.^{16, 20,25}

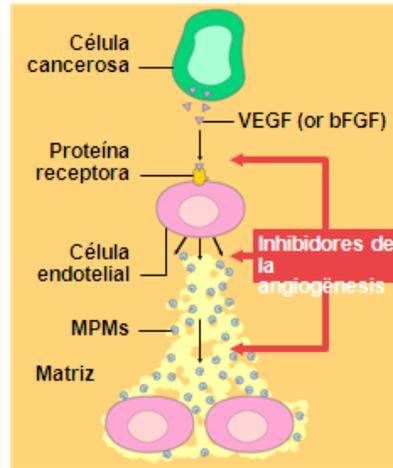
Se han determinado principios generales de la terapia antiangiogénica:

- a. Los inhibidores de la angiogénesis no debe causar supresión medular, síntomas gastrointestinales o pérdida del cabello.
- b. El efecto terapéutico aparece en meses, un año o más.
- c. La resistencia a las drogas antiangiogénesis no produce efectos adversos (angiogénesis).
- d. La combinación con citotóxicos es más efectiva.
- e. Es principalmente dirigida a pequeños grupos de células endoteliales vasculares, emigrantes o proliferantes.^{16,20,25}

La mayoría de los tumores teóricamente pueden regresar después del tratamiento antiangiogénico. Sin embargo, éste ofrece mayor seguridad si el tumor es menor que 2 mm y su crecimiento es aún angiogénesis independiente.^{16, 20,25}

El tumor permanecerá inalterable el tiempo que dure el tratamiento, de ser este interrumpido, las células tumorales reiniciarán su expansión, pues la terapia antiangiogénica no crea poblaciones resistentes.^{16, 20,25}

Los Inhibidores de la Angiogénesis en el Tratamiento del Cáncer Humano



Fuente: <http://cancer.gov/cancertopics/understandingcancer>

5.3.1 FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ANGIOGÉNESIS ASOCIADA A CÁNCER

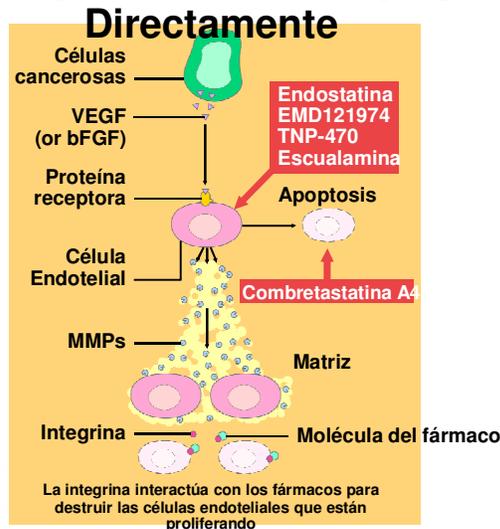
Los investigadores se preguntan si al inhibir la angiogénesis puede retardar o prevenir el crecimiento y la diseminación de las células cancerosas en los seres humanos.^{21, 22}

Actualmente se están evaluando en pacientes con cáncer por medio de ensayos clínicos, inhibidores de la angiogénesis. Estos inhibidores se clasifican dentro de varias categorías 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.^{21, 22}

Uno de estos fármacos que inhiben el crecimiento de las células endoteliales es la Endostatina, la proteína que está naturalmente. Otro fármaco es la

Combretastatina A4 causa apoptosis en las células endoteliales que están creciendo.^{21, 22}

Fármacos que Inhiben la Angiogénesis

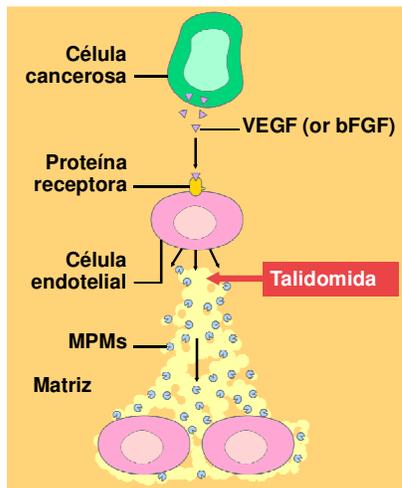


Fuente: <http://cancer.gov/cancertopics/understandingcancer>

Otro fármaco es la Talidomida a este se lo conoce su habilidad de prevenir que las células endoteliales formen nuevos vasos sanguíneos, este fármaco se utiliza en pacientes con cáncer que no están embarazadas, ya que este fármaco fue utilizado a finales de los años 50s y principios de los 60s y era conocido por sus efectos sedantes e hipnóticos y era utilizado en el tratamiento del vómito asociado en el primer trimestre del embarazo y sin toxicidad entonces conocida. Pero finalmente se dieron cuenta de que más de doce mil niños nacieron con graves deformidades congénitas, de madres que habían ingerido el fármaco, caracterizadas por desarrollos defectuosos en brazos, piernas o bien alteraciones masivas internas. Cuatro años después fue retirado del mercado, tres décadas después surge el interés de la talidomida por sus propiedades inmunológicas y antiinflamatorias, ya que modula la síntesis de citoquinas. Sus usos y aplicaciones clínicas abarcan desde tratamientos para eritema nodoso en la lepra, lupus eritematoso discoide, artritis reumatoide, incluyendo al cáncer, el probable efecto

antiangiogénico con buena respuesta en dosis de 400-800 mg/día, observando disminución del tamaño de hemangiomas. Recientemente se reportó un caso de un paciente con carcinoma hepatocelular, que no respondió a la quimioterapia habitual, se administraron dosis progresivas de la talidomida con disminución del tamaño del tumor, se continuó con una dosis de mantenimiento de 600 mg/día durante un año y se reportó únicamente somnolencia como efecto colateral. La talidomida promete ser un fármaco con múltiples aplicaciones en el futuro, siempre y cuando se siga una adecuada vigilancia, para la identificación temprana de sus efectos colaterales, y el tratamiento oportuno de estos.^{32,33}

Fármaco Antiguo con un Nuevo Uso



Fuente: <http://cancer.gov/cancertopics/understandingcancer>

Otros dos fármacos antiangiogénicos de reciente introducción al mercado son el Sorafenib y el Sunitinib, son inhibidores de tirosin-kinasa multidiana de administración local. Sunitinib es útil en el tratamiento del carcinoma de células renales metastásicos y en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Sorafenib es utilizado en el tratamiento de carcinoma de células

renales metastásicos, carcinoma hepatocelular, melanoma maligno y carcinoma del pulmón.

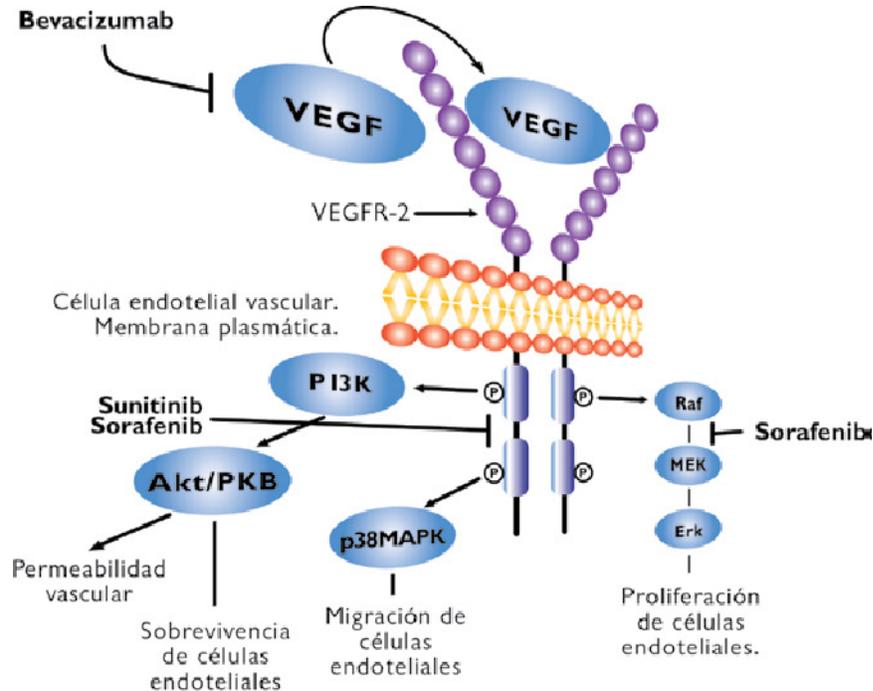


Fig: Sorafenib y Sunitinib (fármacos)²⁵

Los efectos adversos de estos dos inhibidores son muy similares y generalmente manejables, como fatiga, diarrea, náuseas, estomatitis, dermatitis e hipertensión arterial.²¹

5.4 GENÓMICA EN LA ANGIOGÉNESIS

En el cáncer las células se multiplican sin control, invaden los tejidos próximos y se diseminan hacia órganos distantes reproduciendo allí el tumor. Cada una de estas fases de la progresión tumoral conlleva condiciones



adversas que eliminan a la mayoría de las células cancerosas. Sin embargo, y en virtud de la heterogeneidad genética, los tumores malignos albergan minorías de células con los rasgos necesarios para vencer estos obstáculos. Así pues, en cada estadio del desarrollo tumoral nuevas minorías quedan seleccionadas convirtiéndose en la estirpe dominante. Si dicha estirpe, además, retiene la capacidad propagadora del tumor actuando como célula madre del cáncer, el tumor se propaga. En definitiva, se trata de la selección del más fuerte, bajo presiones ambientales, de entre una población de individuos celulares genéticamente diversificados que habitan el ecosistema reactivo de nuestros tejidos.²⁷

La investigación sobre las bases moleculares del cáncer durante las últimas décadas ha prestado poca atención a este aspecto. Sin embargo, el interés en la conceptualización evolutiva del cáncer está resurgiendo con fuerza en la presente era posgenómica. La irrupción de herramientas oncogénicas que permiten descifrar la heterogeneidad molecular de los tumores está abriendo paso a problemas como el de la metástasis y con ello, a la necesidad de recurrir al marco conceptual de la evolución de poblaciones.²⁷

La evolución demanda diversidad genética en una población determinada, a partir de la cual seleccionar individuos aptos para adaptarse a una presión ambiental concreta. En tumores, esta heterogeneidad la proporciona la inestabilidad genómica propia de las células cancerosas, aumentando la probabilidad de algunas células de un tumor adquieran competencias metastásicas. Las distintas etapas de metástasis no necesariamente representan la adquisición individual de mutaciones especializadas, pero si al acúmulo al azar de rasgos que proporcionan la ventaja necesaria para adaptarse al microambiente de un órgano distinto al del que provienen.²⁷

Los tumores se inician por alteraciones genéticas, que crean células en estadios premalignos, y por mutaciones adicionales que convierten a algunas de estas células en individuos abiertamente malignos.²⁷



Inestabilidad genómica y heterogeneidad de las células cancerosas se evidencian en las pérdidas, ampliaciones y reordenamientos cromosómicos de los tumores. La integridad del DNA queda comprometida por una progresión aberrante del ciclo de vida celular.²⁷

Por ejemplo, la mitad de los cánceres humanos sufren mutaciones en el supresor tumoral p53, una proteína intracelular que responde al daño celular eliminando a la célula afectada. La pérdida de p53 permite a la célula con DNA dañado sobrevivir y acumular mutaciones adicionales. Mutaciones heredadas en ciertos genes de reparación del DNA están asociadas a alto riesgo de desarrollar cáncer. Sobre esta base, alteraciones epigenéticas se suman al proceso de diversificación de la población celular tumoral, creando un sinnúmero de oportunidades para la selección de individuos adaptables en diversos entornos.²⁷

5.5 ANGIOGÉNESIS INDUCIDA POR GENES

El objetivo de la terapéutica genética es alterar, para prevenir o tratar una enfermedad congénita o adquirida, el programa genético de las células. Básicamente es una técnica que logra introducir en células blanco, genes transformados artificialmente en el laboratorio. Cualquier aplicación de la terapéutica genómica requiere primero identificar el gen de interés, después, unirlo a un vector para introducirlo en la célula blanco.²⁸

Los genes transformados pueden transferirse al huésped en dos formas: in vivo, cuando se obtienen células del huésped, se desarrolla un cultivo celular y, después de un periodo de incubación se introducen nuevamente al huésped por inyección o por infusión. Este método es atractivo por su rapidez y sencillez relativa pero no permite manipular la regulación de la expresión del gen, *in vitro*, cuando mediante vectores virales y no virales se supera la resistencia natural de las células al DNA extraño. Los vectores virales



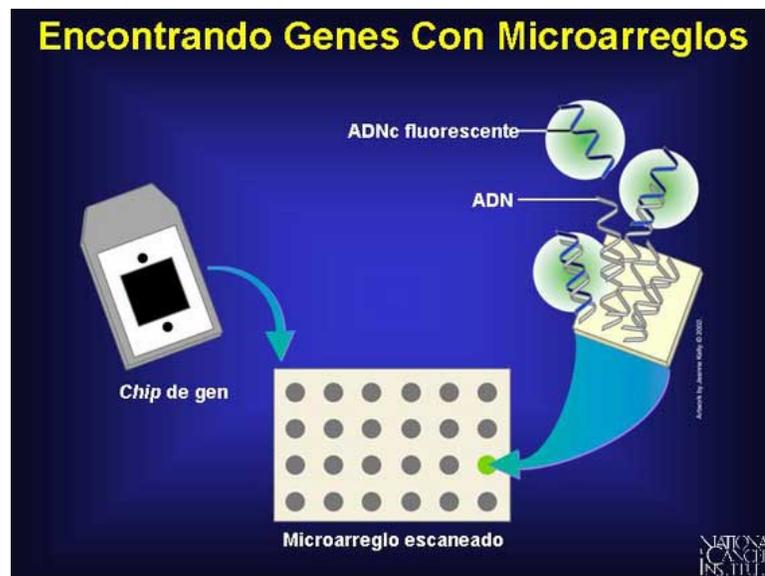
utilizados con mayor frecuencia incluyen retrovirus, adenovirus y herpesvirus. Los vectores virales se manipulan para que su replicación en la célula del huésped sea defectuosa ya que pueden ser peligrosos para el huésped si no se controla su reproducción y a pesar de esto se desconoce la seguridad de su uso a largo plazo.²⁸

Algunas técnicas innovadoras incluyen la siembra directa de genes sobre arterias coronarias, arterias periféricas, prótesis stents y músculo cardiaco, algunas de ellas son:

- Citocinas angiogénicas: hace poco más de una década se identificaron una serie de factores de crecimiento, denominados en conjunto citoquinas angiogénicas directas, demostraron ser responsables de la angiogénesis.
- Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF): actúan como mitogénicos potentes para las células endoteliales y las de músculo liso.
- Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF): como mediador común de la angiogénesis *in vivo*.
- Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF): actúa como un factor quimiotáctico y mitógeno potente para células de músculo liso *in Vitro*.
- Angiogénesis entre vasos sanguíneos (*vasa vasorum*): últimamente se ha estudiado su contribución en la difusión endotelial, esta evidencia ha sugerido que la disfunción endotelial ocasionada con la angioplastia estimulada también la proliferación de este grupo de vasos.
- Angiogénesis terapéutica: la transferencia arterial génica es una alternativa terapéutica en pacientes con insuficiencia arterial periférica o enfermedad vascular coronaria.²⁸

5.6 MICROARREGLOS EN ANGIOGÉNESIS

Un microarreglo de ADN es un chip de tamaño muy delgado que ha sido detectado en localizaciones fijas con miles de fragmentos de ADN de cadena individual que corresponden a los diversos genes de interés. Un microarreglo individual puede contener 10,000 ó más sitios, cada uno de ellos conteniendo piezas de ADN de un gen diferente. Un chip de gen individual puede hasta contener fragmentos representativos del genoma humano completo.³⁴



Fuente: <http://cancer.gov/cancertopics/understandingcancer>

En cualquier momento dado en cada célula del cuerpo, miles de genes diferentes están activos. Hasta hace poco no había sido posible capturar y comparar los patrones de expresión de genes presentes en diferentes células de alguna manera sistemática. Los microarreglos de ADN permiten la comparación de miles de genes que pueden ser medidos simultáneamente y la información ganada utilizando estos arreglos está cambiando dramáticamente las decisiones sobre el tratamiento del cáncer.³⁴



Los microarreglos aportan información en el patrón de expresión de genes que se expresan durante la angiogénesis asociado a neoplasias, en estos momentos se realizan muchas investigaciones para identificar los genes mas comunes que en el futuro puedan ser utilizados para implementar una estrategia terapéutica que contribuya en disminuir la angiogénesis y la progresión del cáncer.



CONCLUSIONES

La Angiogénesis es un mecanismo importante en la fisiología del cuerpo humano, ya que gracias a ella se van formando los tejidos, por que es la que lleva el oxígeno y los nutrientes para su crecimiento.

Hace 40 años se descubrió que la Angiogénesis también es importante en el crecimiento del cáncer.

Es algo fundamental tanto en el desarrollo fisiológico como en el desarrollo de las neoplasias malignas, suministra tanto oxígeno así como nutrientes al tumor canceroso y esto favorece el crecimiento y proliferación de células que propician la metástasis y así crear tumores secundarios.

La Angiogénesis depende de activadores y de inhibidores los más importantes son: el factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE), factor básico de crecimiento de fibroblastos (FBCF), angiostatina, endostatina, interferones y trombospondina.

Actualmente la Angiogénesis se utiliza como blanco terapéutico para detener el crecimiento tumoral. Hay ciertos medicamentos que tienen acciones diferentes pero el punto principal es inhibir la Angiogénesis y así detener el cáncer.

Mediante los microarreglos se puede detectar la predisposición al cáncer y así tener un pronóstico temprano así como el tratamiento.

A nosotros como Cirujanos Dentistas estos avances nos favorecen ya que igualmente se pueden detectar, diagnosticar y tener un tratamiento adecuado para combatir el cáncer en cavidad oral o su atención temprana para evitar las cirugías mutilantes en cavidad bucal que afectan al paciente tanto en función como en estética.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **ANTECEDENTES HISTÓRICOS.**

agaudi.wordpress.com/2009/.../angiogenesis-tumoral

2. Patricia Herrera, Saint-Leu, Tomas Barrientos Fortes, Rogelio Fuentes Santoyo, Mario Alva Rodríguez. **ANATOMÍA INTEGRAL** Editorial Trillas 2008

3. Latarjet- Ruiz Liard. **ANATOMÍA HUMANA** 4ª Edición Tomo 2 Editorial Medica Panamericana 2005

4. **ANATOMÍA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR**

www.aibarra.org/.../Anatomía/Apuntes_anatomía_2_angeles.doc

5. **APARATO CIRCULATORIO.** es.wikipedia.org/wiki/Aparato_circulatorio

6. **CÉLULA ENDOTELIAL.** es.wikipedia.org/wiki/Célula_endotelial

7. William F. Ganong, MD. **FISIOLOGÍA MÉDICA.** 22a Edición. Manual Moderno. 2006

8. Arthur C. Guyton, M.D. **FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.** 5a Edición. Interamericana. 1994

9. William Boyd, C.C., M.D., Huntington Sheldon, M.D., F.R.C.P. **INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES.** Noriega Editores



10. Luis Felipe Jiménez, Horacio Merchant. **BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR.** Prentice Hall. México 2003
- 11 David C. Dugdale, III, MD, .**CÁNCER.** Division of General Medicine, Department of Medicine, University of Washington School of Medicine. www.nlm.nih.gov/.../ency/.../001289.htm
12. Instituto Nacional del cáncer. **ETAPA DEL CÁNCER PREGUNTAS Y RESPUESTAS.** <http://www.cancer.gov/español/cancer/hojas-informativas/etapas-cancer-repuestas>. 2008
13. **METÁSTASIS.** es.wikipedia.org/wiki/Metástasis. 2009
14. Alberto Baldi, Alejandro G. Mladovan. **EL DESARROLLO TUMORAL ESTÁ ASOCIADO CON LA ANGIOGÉNESIS.** Laboratorio de Patología Molecular. Instituto de Biología y medicina Experimental. Buenos Aires, Argentina. 2001
15. Gregory Alfonso García, Omar Mejía, Dianney Clavijo. **BIOLOGÍA Y PATOBIOLOGÍA HUMANA, DE LA ANGIOGÉNESIS Y LA VASCULOGÉNESIS.** www.uis.edu.co/portal/administracion/.../revista...37.../art4_vol37-3.pdf
16. Ana m. Corbacho, Gonzalo Martínez de la Escalera y Carmen Clapp. **ANGIOGÉNESIS.** Diagnóstico Molecular en Medicina. Editorial El Manual Moderno. Págs. 247- 263
17. Débora Martínez Baños, Álvaro Aguayo. **ANGIOGÉNESIS EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS.** Departamento de Hematología y Ontología Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador. Pags. 123- 131



18. Robert S. Kerbel. **TUMOR ANGIOGENESIS: PAST, PRESENT AND THE NEAR FUTURE.** Carcinogénesis. Vol. 21.2000. Págs. 505-515
19. **¿QUÉ ES EL VEGF?**
www.angiogenesis.es/portal/...VEGF.../queeselvegf . 2006
20. Dra. Violeida Sánchez Socarras. **PAPEL DE LA ANGIOGÉNESIS EN EL CRECIMIENTO TUMORAL.** Revista Cubana Investigaciones Médicas. 2001
21. P. Khosravi Shahi, A. Del Castillo Rueda, G. Pérez Manga. **ANGIOGÉNESIS NEOPLÁSICA.** An. Med. Interna Madrid. 2008, vol.25, n.7, pp. 366-369.
22. Lewis J. Kleinsmith, Donna Kerrigan, Jeanne Nelly, Brian Hollen. **ENTENDIENDO AL CÁNCER Y TEMAS RELACIONADOS, ENTENDIENDO LA ANGIOGÉNESIS.** <http://cancer.gov/cancertopics/understandingcancer>
23. Ma. Del Carmen Barroso Álvarez. **ANGIOGÉNESIS TUMORAL.** Revista Cubana
24. Erika Yeguez Rodríguez. **ANGIOGÉNESIS EN LESIONES PREMALIGNAS Y MALIGNAS DE LA MUCOSA BUCAL.** Acta Odontológica Venezolana. Mayo 2005. Vol. 43. Págs. 108-112
25. José Darío Martínez-Ezquerro, Luis A. Herrera. **ANGIOGÉNESIS: VEGF/VEGFRs COMO BLANCOS TERAPEÚTICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER.**
www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/.../1172284727.pdf



26. B. Jiménez Cuenca. **MECANISMO DE INHIBICIÓN DE LA ANGIOGÉNESIS TUMORAL POR TOMBOSPONDINA-1.**
historico.revistanefrologia.com/mostrarfile.asp?ID=1848
27. Joan Massagué. **EVOLUCIÓN Y METÁSTASIS DEL CÁNCER.**
www.sebbm.com/pdf/160/d05160.pdf
28. Alejandra R. Bosque Gómez. **PORLIFERACIÓN VASCULAR INDUCIDA POR GENES.** www.ejournal.unam.mx/rfm/no44-1/RFM44110.pdf
29. Roberto G. Pozner, Soledad Negrotte. **ANGIOGÉNESIS EN CÁNCER.**
Departamento de Hemostasia y Trombosis, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires.
www.scielo.org.ar/pdf/medba/v62n6/v62n6a14.pdf
30. Jorge Hernando Ulloa, Jorge Ulloa Domínguez. **ANGIOGÉNESIS EN PATOLOGÍA ARTERIAL PERIFÉRICA REVISIÓN.** Revista Médica, Julio, vol. 13, número 001. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia. Pág. 29-36. redalyc.uaemex.mx/pdf/910/91001303.pdf
31. Raúl Serrano. **ANGIOGÉNESIS, ESPERANZA PARA DETENER EL CÁNCER.** www.saludymedicinas.com.mx/nota.asp
32. Carolina Sigala, Haiko Nelle, José Halabe. **EL RESURGIMIENTO DE LA TALIDOMIDA.** Departamento de Medicina Interna, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Rev. Fac Med UNAM Vol.44 No.5 Septiembre-Octubre, 2001. www.ejournal.unam.mx/rfm/no44-5/RFM44506.pdf
33. Áurea Regina Silverio Jesús. **TALIDOMIDA UNA FANTASMA DEL PASADO ESPERANZA DEL FUTURO.** Lanzamiento de la Revista Académica Virtual UFPA. Vol. 1. no. 2, Julio 2001. <http://www.ufpa.br/revistaic>



34. Lewis J. Kleinsmith, Donna Kerrigan, Jeanne Nelly, Brian Hollen.

ENTENDIENDO AL CÁNCER Y TEMAS RELACIONADOS. ENTENDIENDO EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR.

<http://cancer.gov/cancertopics/understandingcancer>

35. **ETAPAS DEL CÁNCER.**

www.imss.gob.mx/salud/cáncer/etapascancer.htm

36. **IMÁGENES DE LESIONES MALIGNAS EN CAVIDAD ORAL.**

<http://scielo.isciii.es/img/revistas/odonto/v25n1/19fig3.jpg>