

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA TERAPIA ANTI-ANGIOGÉNICA: ESTUDIO ANATOMO-PATOLÓGICO

María Calvo Calleja, Laura Marcos Zazo*, Iván Carrera Aguado*, Guillermo González Salso*, Marcos Martín-Andrés*
Fernando Sánchez Juanes***, José M. Muñoz-Félix***.

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Salamanca. Graduados en Biología
*Estos autores han contribuido de manera similar al trabajo. ***Autores que han co-supervisado el trabajo.

mariacalvo99@usal.es, jmmb@usal.es, fsjuanes@usal.es

La angiogénesis es el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros pre-existentes, y es un fenómeno necesario para el crecimiento de numerosos tumores y metástasis. La terapia anti-angiogénica es el conjunto de estrategias que se basan en inhibir la angiogénesis para controlar el crecimiento tumoral y metastásico.

En este trabajo de Fin de Máster evaluamos de forma anatómo-patológica la posible respuesta o resistencia de un agente anti-angiogénico (Cilengitide) empleado a dosis bajas en dos modelos experimentales de metástasis: uno a partir de células de cáncer de mama (4T1) y otro a partir de células de cáncer de riñón (RENCA). Tras realizar los modelos experimentales en ratones, analizamos sus lesiones metastásicas y evaluamos su tamaño, forma de vascularización e hipoxia.

Nuestros resultados indican que el Cilengitide empleado a dosis bajas no reduce la incidencia ni el tamaño de las metástasis sino más bien todo lo contrario. Observamos una mayor carga tumoral en las metástasis 4T1 y RENCA tras el tratamiento con Cilengitide, y este fenómeno parece estar asociado a la promoción de angiogénesis y a la reducción de la hipoxia. Nuestros resultados indican, por tanto, que estas metástasis muestran resistencia a las dosis bajas de Cilengitide.

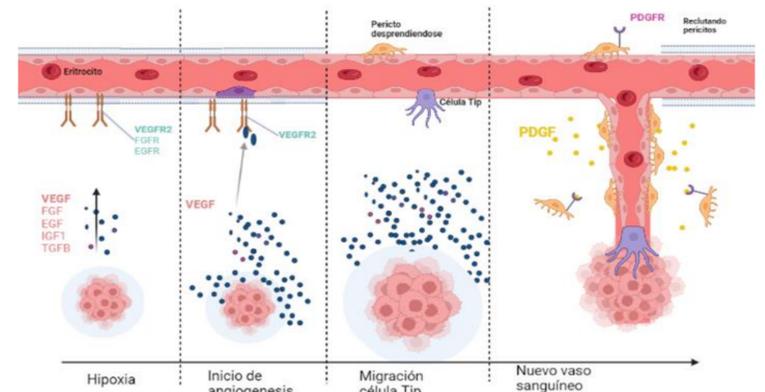
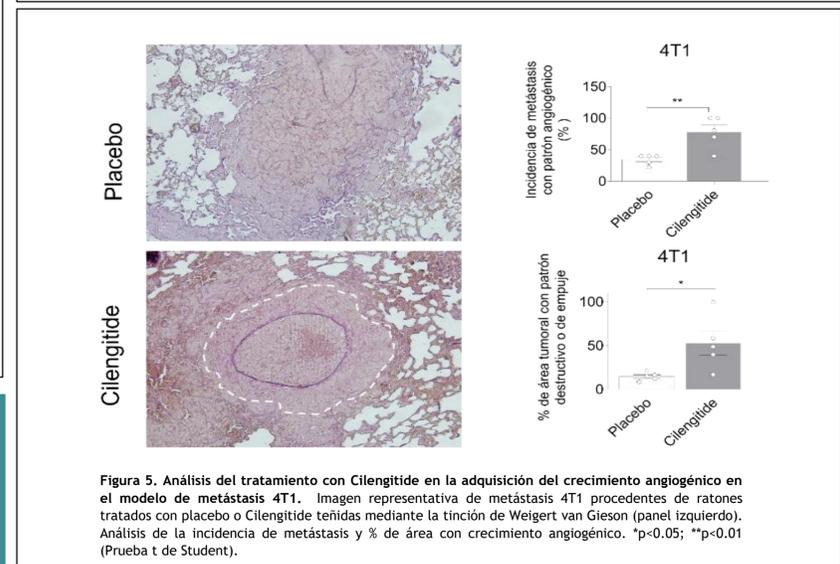
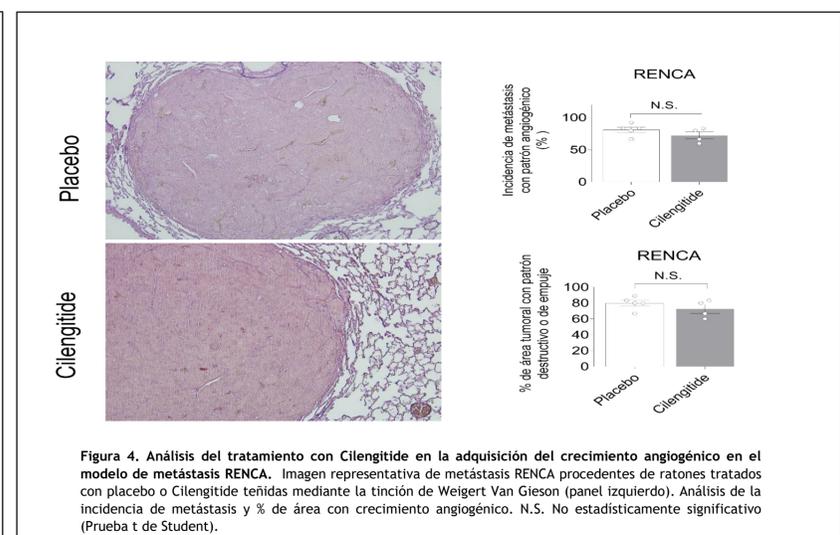
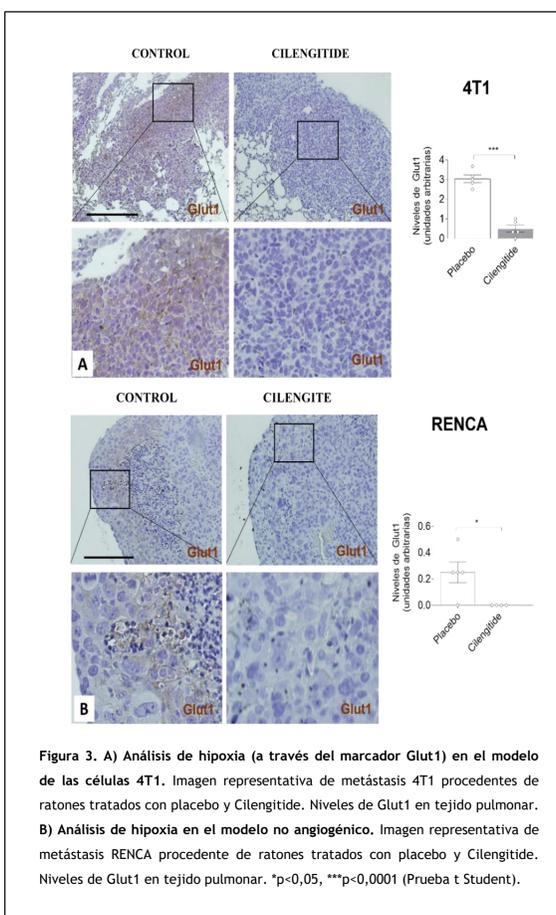
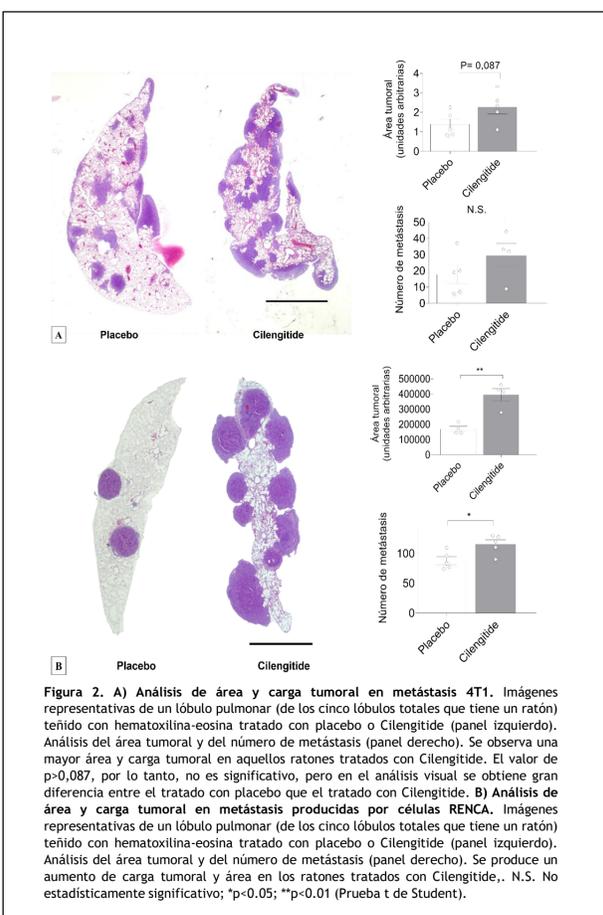


Figura 1. Proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos. Las células tumorales se encuentran en un ambiente hipóxico, estas secretan factores de crecimiento, como el VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial). Las células endoteliales incrementan los niveles de los receptores de estos factores de crecimiento, como VEGFR2. Estas moléculas son recibidas por los receptores, dando lugar a una diferenciación de una célula endotelial que inicia el proceso de formación de un nuevo vaso, esta célula diferenciada se denomina célula tip, que es la primera célula, la cual comienza a migrar. Después se generarán las células stalk, que proliferarían detrás de la que está migrando. Todo ello daría lugar a la formación de un primer pseudocapilar, que es un vaso sanguíneo inmaduro, donde las células endoteliales secretarán PDGF y por lo tanto reclutarán los pericitos. Finalmente, cuando el vaso inmaduro es recubierto de pericitos se convierte en un vaso maduro. Creada con Biorender.com.

Para realizar este TFM hemos utilizado diferentes tinciones; en las que cabe destacar Tinción de Hematoxilina de Eosina, para la detección de metástasis. La tinción de Weigert Van Gieson, para la detección de fibras y así detectar si el tumor es angiogénico o no angiogénico. Y por último la inmunohistoquímica de Glut 1, para corroborar la hipoxia del tumor. Las imágenes fueron adquiridas con un microscopio óptico multicabezal (Olympus). El análisis de áreas se ha realizado empleando FIJI (Image J).



- El fármaco utilizado (Cilengitide) produce cambios en la vascularización y consecuentemente en la progresión de las metástasis.
- El Cilengitide a dosis bajas produce neo-angiogénesis, tanto en un modelo no angiogénico como angiogénico.
- El Cilengitide no es un buen fármaco para utilizarlo como terapia anti-angiogénica ya que produce el efecto contrario.
- Sin embargo, esta molécula induce cambios que pueden ser atractivos para terapias combinatorias.