



## **FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) Y LAS METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ EN EL PROCESO DE ANGIOGENESIS DEL CRECIMIENTO TUMORAL**

**Luisa Fernanda Zúñiga Cerón <sup>1</sup>**  
**Jhan Sebastián Saavedra Torres <sup>1</sup>**  
**Carolina Salguero.PhD. <sup>2</sup>**

**1** Estudiantes del Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, correspondencia: jhansaavedra@unicauca.edu.co - lfuniga@unicauca.edu.co

**2** Bqm., Econ. PhD. Departamento de Biología Celular y Molecular, Universidad de Harvard, Cambridge, USA. Correspondencia: csalguero@fas.harvard.edu

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), también conocido como factor de permeabilidad vascular (VPF), es producido por muchos tipos de células incluyendo las células tumorales, macrófagos, plaquetas, queratinocitos, y células mesangiales. Este factor de crecimiento desempeña un papel en las funciones fisiológicas normales, como la formación de hueso, hematopoyesis, cicatrización de heridas y el desarrollo humano (1,2).

VEGF estimula la supervivencia de las células endoteliales, su proliferación y su motilidad, iniciando la gemación de nuevos capilares. Los miembros de la familia VEGF incluye proteínas homodiméricas VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D; las cuales realizan su función en las células diana a través de tres receptores con actividad tirosina kinasa intrínseca: VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3, localizados en células endoteliales y en otros tipos celulares(3).

VEGF-A regula la angiogénesis y la permeabilidad vascular mediante la activación de dos receptores; VEGFR- 1 y VEGFR- 2, los cuales poseen siete dominios de inmunoglobulinas como dominios extracelulares, una región transmembrana y una secuencia tirosina quinasa que se interrumpe por una quinasa insertada en el dominio. (4,5)

El VEGFR-1 se expresa preferentemente dentro de la placenta, los trofoblastos situados entre el sistema de los vasos sanguíneos fetales y maternos. Por lo tanto, se podría considerar como una barrera bioquímica entre la circulación fetal y materna en la placenta mediante la supresión de exceso de la angiogénesis y la permeabilidad vascular anormal (5).

VEGFR-2 es el más frecuente, participa de manera crucial en la angiogénesis en el desarrollo y la hematopoyesis, siendo el mayor mediador de los efectos mitogénicos, angiogénicos y de aumento de la permeabilidad del VEGF (6).



## **FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) Y LAS METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ EN EL PROCESO DE ANGIOGENESIS DEL CRECIMIENTO TUMORAL**

VEGFR- 2 se somete a la dimerización y fosforilación de tirosina dependiente de ligando en células intactas y los resultados en una señal mitogénica, quimiotaxis y pro-supervivencia (4).

VEGFR- 3 es un miembro de la misma familia de las RTK, receptor de VEGF-C y VEGF-D, se expresa en células endoteliales linfáticas y estimula el receptor de la linfangiogénesis (4,5).

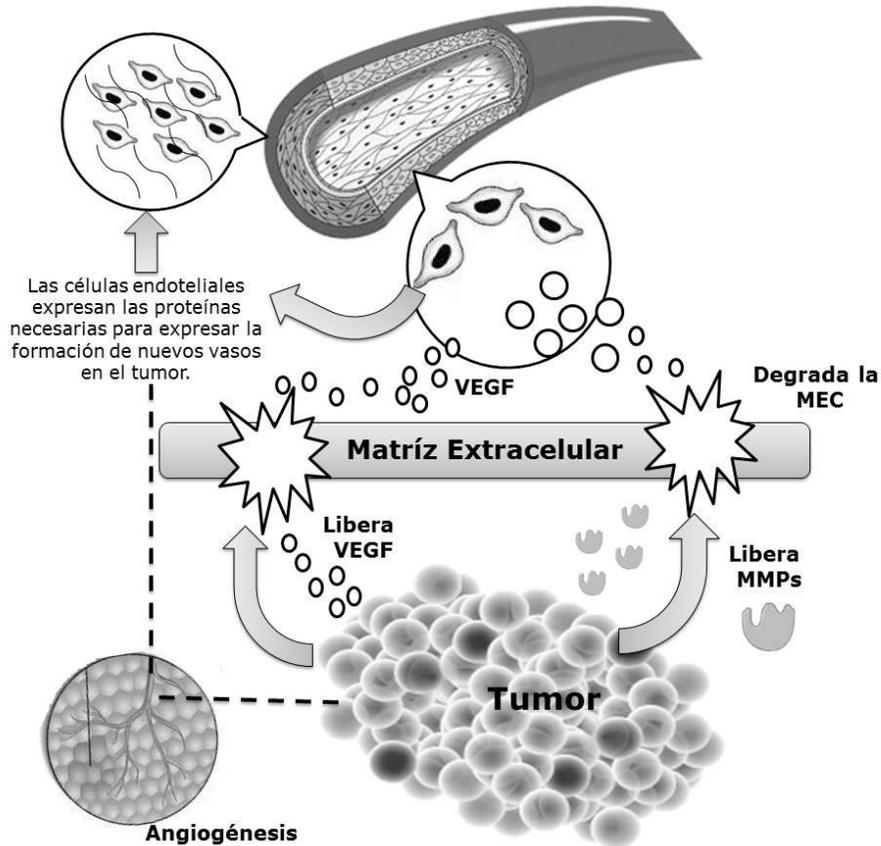
Las células del tumor inducen angiogénesis en un proceso similar al de angiogénesis normal. El VEGF, Ang2, y FGF están implicados en la angiogénesis del tumor, pero en concentraciones más altas que en la angiogénesis de tejido normal. También actúan otros factores que normalmente no están implicados en la angiogénesis normal, como por ejemplo la interleuquina-8 (IL-8), que es una citoquina pro inflamatoria. La sobreexpresión de IL-8 en el tumor estimula la producción de metaloproteinasas de matriz 2 (MMP-2), que degrada la membrana basal, remodela la matriz extracelular y facilita la angiogénesis del tumor. La presencia en el torrente sanguíneo de precursores de la célula endotelial CD34+ y de monocitos en áreas de angiogénesis en heridas y tumores, sugiere la hipótesis de que estos precursores hematopoyéticos circulantes podrían contribuir en parte a la regulación de la angiogénesis (7).  
Figura No-1.

### **LAS METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ (MMPS) EN EL CRECIMIENTO TUMORAL.**

Las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) son las principales mediadoras en las alteraciones observadas en el microambiente tumoral durante la progresión del cáncer (8). En el crecimiento tumoral juegan un papel fundamental la degradación del tejido conectivo y los componentes de la membrana basal, además de activar factores de crecimiento, receptores de superficie para moléculas de adhesión y quimiocinas (9). Esta interacción con los componentes de la MEC altera la respuesta celular al microambiente, lo que permite que las células tumorales se tornen menos adherentes y por lo tanto con mayor probabilidad de migrar y producir metástasis (10). Durante la carcinogénesis las células tumorales interactúan con factores de crecimiento, citoquinas y distintas células, tales como células endoteliales, fibroblastos, macrófagos, mastocitos y pericitos presentes en el microambiente tumoral (11). La capacidad que tienen las células tumorales de migrar, invadir, metastatizar y formar sus propios vasos sanguíneos depende de estas interacciones (12). **Figura No-2.**



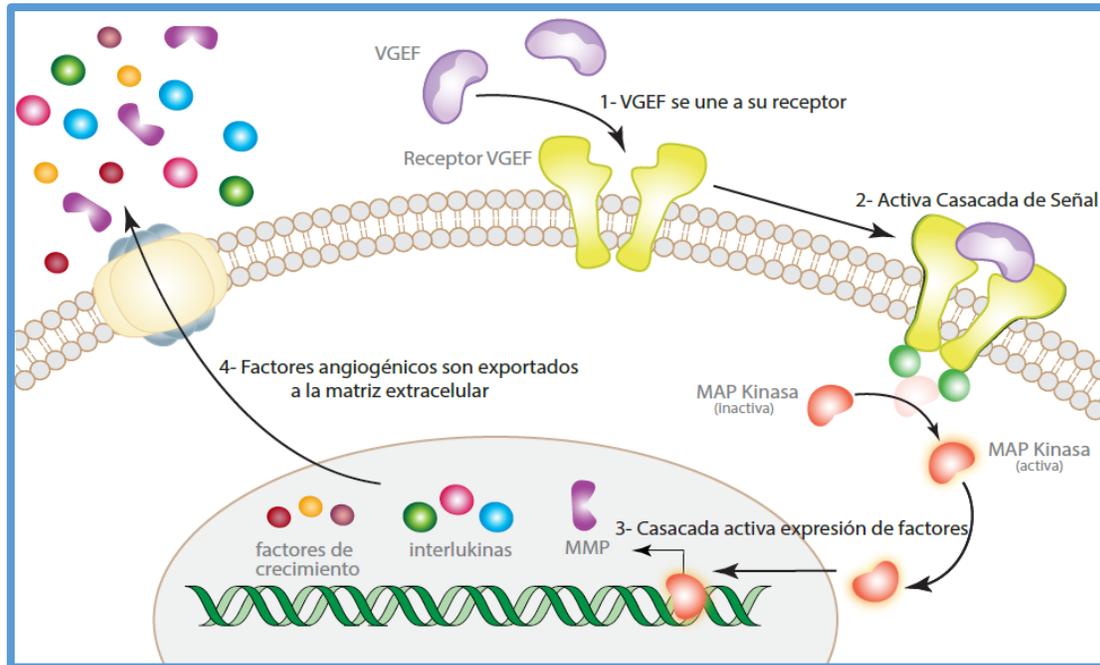
## FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) Y LAS METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ EN EL PROCESO DE ANGIOGENESIS DEL CRECIMIENTO TUMORAL



**No-1.** VEGF - en la angiogénesis tumoral. La matriz extracelular es degradada por metaloproteinasas que liberadas y activadas por el tumor tienen como objetivo abrir espacio al crecimiento tumoral, haciendo que las células liberen VEGF y otros factores de crecimiento angiogénico para que migren a las células endoteliales de los vasos más cercanos y se expresen proteínas necesarias para la formación de nuevos vasos y luego se regenere la matriz extracelular para nutrir y sostener a los vasos nuevos que permitirán hacer metástasis y aumentar la malignidad del tumor. **Derechos reservados a los autores.**



## FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) Y LAS METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ EN EL PROCESO DE ANGIOGENESIS DEL CRECIMIENTO TUMORAL



**Figura No-2.** Componentes de una típica cascada de señalización del VEGF. Los mecanismos de la angiogénesis en el tumor, requieren de vasos adicionales para nutrir y permitir la metástasis, con un aumento en la liberación de proteínas y factores de crecimiento endotelial. Los factores de crecimiento pueden ser hormonas o proteínas específicas (VEGF y entre otros factores de crecimiento), que son recibidos por células específicas que interpretan las señales que simulan la proliferación celular. Las vías de señalización patológica de la angiogénesis requieren de un receptor para VEGF y la producción de VEGF aumentada (el tumor libera diversos factores de crecimiento vascular incluyendo VEGF); cuando la proteína de VEGF se une al receptor (VEGF - 1), activan la vía por medio del uso de la MAP Kinasa que permite la expresión a nivel nuclear de MMP, interleuquinas y factores de crecimiento (El factor de transcripción son proteínas que se unen al ADN y permiten la expresión de las moléculas implicadas en la proliferación celular), para luego ser exportados a la matriz extracelular y desencadenar un procesos lítico con MMP que permitan abrir el paso de los nuevos vasos y la migración de células precursoras endoteliales hasta el tumor; creando un aumento de intercambio de señales y sustancias para la conexión de los nuevos vasos. VEGF controla la señalización y creación de las proteínas necesarias que deben liberar las células precursoras endoteliales al tumor para crear los nuevos vasos, sin olvidar que VEGF permite inhibir la acción de apoptosis en las células para no interrumpir la angiogénesis que requiere de tiempo y energía a nivel celular. Los nuevos vasos cuando ya se han comunicado e integran al tumor permiten la expansión tumoral (mitosis descontrolada). **Derechos reservados a los autores.**



## **FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) Y LAS METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ EN EL PROCESO DE ANGIOGENESIS DEL CRECIMIENTO TUMORAL**

Las MMPs pueden jugar distintos papeles durante la progresión del cáncer, dependiendo del estadio del tumor. En estadios tempranos, la proteólisis mediada por MMP-3 y -7 de las proteínas específicas que unen factores de crecimiento contribuye a la proliferación celular. Posteriormente, el clivaje de las moléculas de adhesión E-cadherina y CD44 activa la motilidad de las células tumorales y facilita las metástasis (12).

MMP-8 en cambio, tiene un efecto protector disminuyendo el potencial metastásico de las células del cáncer de mama (13). La sobreexpresión de MMP-2 y -9 indica un pronóstico desfavorable al degradar el colágeno tipo IV localizado en las membranas basales e inducir la expresión de factores angiogénicos (14,15).

Las MMPs cumplen un papel complejo en la angiogénesis, promoviendo la migración de células endoteliales, liberando VEGF y otros factores pro angiogénicos de la MEC, como FGF-2 y TGF $\beta$ , que también estimulan la proliferación y migración de células endoteliales (16). En modelos animales se ha demostrado que las MMPs regulan la formación y maduración de nuevos vasos sanguíneos, a través del control que ejercen sobre los factores de crecimiento y citoquinas que actúan en el reclutamiento de pericitos (17). Sin embargo, algunas MMPs pueden tener un efecto inhibitorio sobre la angiogénesis. (18) (19).

En conclusión, las MMPs no solo degradan la MEC y las membranas basales. Sus acciones son múltiples: modulan la angiogénesis, regulan el curso del proceso inflamatorio y facilitan el reclutamiento de células inflamatorias a través de su acción sobre quimiocinas y citoquinas (20).



## **FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) Y LAS METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ EN EL PROCESO DE ANGIOGENESIS DEL CRECIMIENTO TUMORAL**

### **Referencias:**

1. Angela M. Duffy. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Role in Non-Endothelial Cells: Autocrine Signalling by VEGF. Firts. Madame Curie Bioscience Database. USA: Bioscience;
2. Reichardt LF. TK. Extracellular matrix molecules and their receptors: Functions in neural development. *Annu Rev Neurosci.* 1991;14(1):531–570.
3. Thakker GD. HD. The role of phosphatidylinositol 3-kinase in vascular endothelial growth factor signaling. *J Biol Chem.* 1999;274(1):10002–10007.
4. Ferrara Napoleone., Gerber Peter-Hans. LJ. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med [Internet].* 2003;9(6):669–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12778165>
5. Shibuya Masabumi. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer.* 2011;2(12):1097–105.
6. Ferrara N., Gerber HP. LJ. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003;9(6):669–76.
7. René. L. Angiogenesis and cancer. *Medwave.* 2007;3(1):3546.
8. Gialeli C., Theocharis AD. KN. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. *FEBS.* 2011;278:16–27.
9. Van Damme J., Struyf S. OG. Chemokineprotease interacciones in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2004;14:201–8.
10. Bourboulia D. S-SW. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. *Semin Cancer Biol.* 2010;20:161–8.
11. Noël A., Jost M. ME. Matrix metalloproteinases at cancer tumor-host interface. *Semin Cell Dev Biol.* 2008;19:52–60.
12. Chabottaux V. NA. Breast cancer progression: insights into multifaceted matrix metalloproteinases. *Clin Exp Metastasis.* 2007;24:647–56.
13. Decock J., Hendrickx W., Vanleeuw U. et al. Plasma MMP1 and MMP8



## **FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) Y LAS METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ EN EL PROCESO DE ANGIOGENESIS DEL CRECIMIENTO TUMORAL**

expression in breast cancer: protective role of MMP8 against lymph node metastasis. *BMC Cancer*. 2008;8:77.

14. Egeblad M. WZ. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:161-74.
15. Gonzalez LO., Corte MD., Vazquez J. et al. Study of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in ductal in situ carcinomas of the breast. *Histopathology*. 2008;53:403-15.
16. Hua H., Li M., Luo T., Yin Y. JY. Matrix metalloproteinases in tumorigenesis: an evolving paradigm. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68:3853-68.
17. Sounni NE., Paye A., Host L. NA. MT-MMPS as regulators of vessel stability associated with angiogenesis. *Front Pharmacol*. 2011;2:111.
18. Patterson BC. SQ. Angiostatin-converting enzyme activities of human matrilysin (MMP-7) and gelatinase B/ Type IV collagenase (MMP-9). *J Biol Chem*. 1997;272:23-5.
19. Lin HC., Chang JH., Jain S. et al. Matrilysin cleavage of corneal collagen type XVIII NC1 domain and generation of a 28-kDa fragment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:2517-24.
20. Coronato S., Laguens G. DG V. Rol de las metaloproteinasas y sus inhibidores en patología tumoral. *Med (Buenos Aires)*. 2012;72:495-502.