

Capítulo 5: El VEGF como objetivo de la terapia anticancerosa

La terapia frente al VEGF inhibe el mediador clave de la angiogénesis y el crecimiento del tumor

Inhibir la angiogénesis tumoral bloqueando la actividad del VEGF es una estrategia terapéutica razonable ya que el VEGF está directamente involucrado en el crecimiento, la proliferación y la resistencia al tratamiento de los tumores (Figura 5.1). El ARNm del VEGF está estimulado en la mayoría de los tumores humanos: pulmón, tiroides, mama, tracto gastrointestinal, riñón y vejiga, ovario y cuello uterino, angiosarcoma, tumores de células germinales y varios tumores intracraneales incluido el glioblastoma multiforme y el hemangioblastoma capilar, tanto esporádico como asociado al síndrome de VHL [Ferrara y Davis-Smyth 1997]. Dicha expresión del VEGF está potenciada por la activación de oncogenes [Poon et al., 2001] y en los tumores isquémicos y las áreas de necrosis próximas a células normales, donde las condiciones hipóxicas inducen al VEGF y otros genes implicados en la inducción de la angiogénesis [Kerbel y Folkman 2002].

La estimulación del VEGF es vital para la angiogénesis tumoral. Los tumores liberan VEGF a la circulación produciendo niveles significativamente incrementados en modelos animales de tumores sólidos y en pacientes [Kondo et al., 1994]. Esto refleja el hecho de que el VEGF es activo no en los tumores sino en las células endoteliales de los vasos sanguíneos del huésped. Al activarse las células endoteliales vasculares del huésped, el VEGF estimula la angiogénesis, que es un paso limitante principal en el crecimiento del tumor y las metástasis. La angiogénesis permite que el tumor tenga acceso al oxígeno y los nutrientes esenciales

Inhibir la angiogénesis tumoral bloqueando las acciones del VEGF es una estrategia terapéutica razonable...

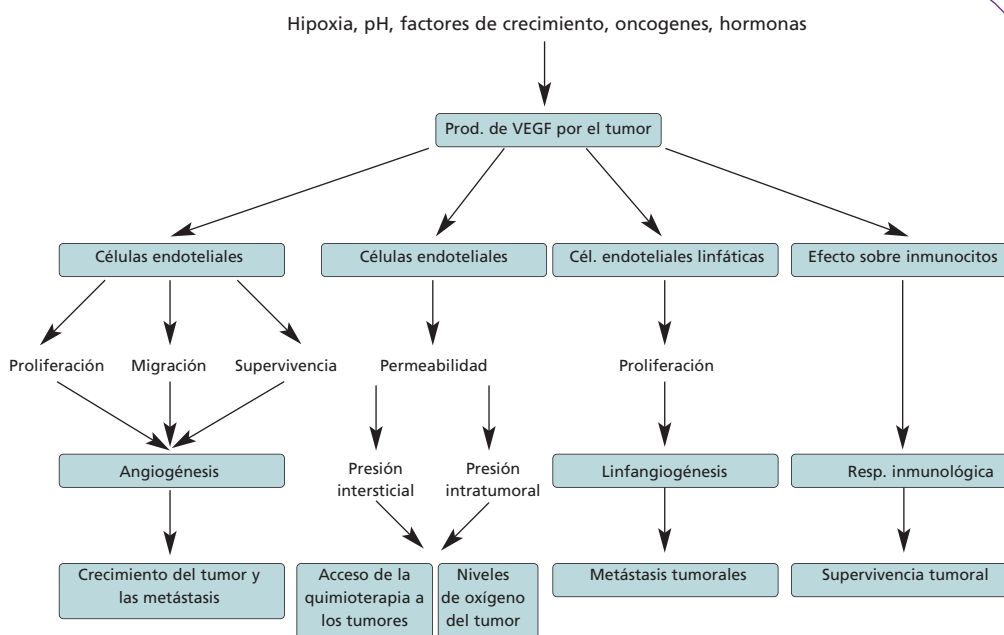


Figura 5.1. El VEGF tiene muchas actividades en los tumores que lo convierten en objetivo de la terapia anticancerosa.

para el crecimiento del tumor y las metástasis. Sin vasculatura, el tumor no puede crecer más allá de 1-2 mm, porque la única vía por la que puede acceder al oxígeno y los nutrientes es por difusión. Una vez que el tumor se ha conectado a la circulación mediante nuevos vasos sanguíneos tumorales, los tumores pueden crecer y las células tumorales se pueden diseminar por el organismo, dando lugar a las metástasis. Por consiguiente, sería de esperar que la inhibición del VEGF evitara la formación de nuevos vasos sanguíneos, inhibiendo a su vez el crecimiento del tumor y las metástasis.

La inhibición del VEGF favorece la apoptosis de la vasculatura tumoral

Las células endoteliales de los vasos sanguíneos inmaduros necesitan señales de crecimiento para una supervivencia continuada. Sin estas señales, sufren una muerte celular programada, o apoptosis. El VEGF evita la apoptosis de células endoteliales vasculares en los vasos sanguíneos inmaduros, que son característicos de los tumores, induciendo la expresión de las proteínas anti-apoptóticas Bcl-2, A1, XIAP y survivina en las células endoteliales humanas [Ferrara 2000]. Así, el VEGF segregado por los tumores permite que las células endoteliales de los vasos sanguíneos tumorales inmaduros sobrevivan y de esta forma mantiene el aporte sanguíneo al tumor. La inhibición del VEGF puede eliminar la protección de la apoptosis que el VEGF confiere a las células endoteliales asociadas a los vasos sanguíneos del tumor, produciendo la interrupción del suministro de sangre al tumor. Por otra parte, tomando como diana las células endoteliales, que son algunas de las más estables y de vida más prolongada del cuerpo humano [Bergers y Benjamin 2003], la mutación a un fenotipo resistente a un tratamiento anti-VEGF puede ser menos probable que la mutación del tumor a un fenotipo resistente a la quimioterapia [Kerbel 1991].

El VEGF evita la apoptosis de células endoteliales vasculares en los vasos sanguíneos inmaduros que son característicos de los tumores...

La inhibición del VEGF potencia la terapia antitumoral convencional

En los tumores, los elevados niveles del VEGF producen una vasculatura excesivamente permeable y con fugas, dando lugar a una elevada presión intersticial dentro del tumor. La morfología de los vasos tumorales también hace que el flujo sanguíneo y el suministro de oxígeno y nutrientes sea desigual. Esto tiene repercusiones en la terapia antitumoral convencional.

- la distribución de agentes quimioterapéuticos y otros agentes al tumor puede ser desigual, quedando algunas zonas inaccesibles a estos agentes y por ello no susceptibles a la destrucción de células tumorales
- los niveles de oxigenación varían dentro del tumor, quedando zonas de hipoxia relativa insensibles a la radioterapia.

...si se disminuye la presión intratumoral y se provoca la regresión de la vasculatura tumoral mediante el empleo de fármacos anti-angiogénicos, puede favorecerse una penetración más eficaz de los agentes citotóxicos.

...la terapia anti-VEGF puede invertir los efectos del VEGF sobre la vasculatura y los niveles de oxigenación del tumor que permiten a los tumores superar el tratamiento con radiación.

Varios investigadores han sugerido que si se disminuye la presión intratumoral y se provoca la regresión de la vasculatura tumoral mediante el empleo de fármacos anti-angiogénicos, puede favorecerse una penetración más efectiva de agentes citotóxicos [Griffioen et al., 2000, Jain 2001]. El papel central del VEGF en el aumento de la permeabilidad vascular y en la promoción de la formación de una vasculatura anómala sugiere que la inhibición del VEGF será especialmente eficaz en la reducción de la permeabilidad vascular, disminuyendo la presión intersticial del tumor e induciendo la regresión de la vasculatura tumoral. Estas características indican que la terapia anti-VEGF sería un aliado ideal de la quimioterapia. El agente anti-VEGF suprimiría la angiogénesis para evitar el crecimiento del tumor y las metástasis mientras que la mejora en el suministro de la quimioterapia potenciaría la destrucción del tumor. Por último, la terapia anti-VEGF también interrumpiría el suministro existente de sangre al tumor, mejorando aún más su destrucción. La potenciación de la quimioterapia se ha demostrado tanto en modelos animales como clínicamente [Hurwitz et al., 2004; Kabbinavar et al., 1995; Soffer et al., 2001; Sweeney et al., 2001]. Además, Wildiers et al. [2003] realizaron un estudio in-vivo en el que se administró el anticuerpo monoclonal anti-VEGF A4.6.1 o placebo 1 semana antes de irinotecan. En los tumores tratados con A4.6.1, se observó una tendencia al aumento de la concentración intratumoral de irinotecan ($p=0,09$). Paralelamente, hubo un aumento en la perfusión del tumor, que también se observó clínicamente [Willett et al., 2004]. Estos datos sugieren que la función vascular del tumor y la absorción de fármacos anticancerosos por el tumor mejoran con la inhibición del VEGF.

Cuando se irradian xenoinjertos VEGF^{-/-} y VEGF^{+/+} en ratones lampiños, los injertos VEGF^{+/+} son más resistentes a los efectos citotóxicos de la radiación ionizante que los xenoinjertos VEGF^{-/-} [Gupta et al., 2002]. Se ha sugerido que esto se debe a los efectos del VEGF sobre la presión intersticial del tumor y la morfología de los vasos sanguíneos del tumor haciendo que el suministro de oxígeno al tejido tumoral sea anómalo y que se produzcan zonas de hipoxia resistentes a la radiación [Lee et al., 2000]. Usando modelos de xenoinjertos en ratones atímicos, Lee et al. [2000] demostraron que el anticuerpo monoclonal anti-VEGF provocaba una reducción de la densidad vascular del tumor, un descenso de la permeabilidad vascular, menor presión intersticial, aumento del número de células apoptóticas y un aumento de la tensión de oxígeno. Cuando se administraron conjuntamente la radiación y el anticuerpo monoclonal anti-VEGF, se potenció el efecto antitumoral de la radiación, medido como retraso en el crecimiento del tumor. Estos datos indican que la terapia anti-VEGF puede invertir los efectos del VEGF sobre la vasculatura y los niveles de oxigenación del tumor que permiten a los tumores superar el tratamiento con radiación.

La inhibición del VEGF inhibe las metástasis

Las metástasis tumorales suelen tener más repercusiones sobre la salud del paciente y su pronóstico que el tumor primario [Ruoslahti 1996], siendo importantes medidas de pronóstico testa la supervivencia sin recaídas libre de recidiva como de enfermedad a distancia en muchos tipos de tumores. La expresión del VEGF se ha vinculado a la probabilidad de metástasis o a la reducción de la supervivencia libre de recaídas en muchos tipos de tumores, incluido el cáncer colorrectal, el cáncer de mama y el melanoma. Las metástasis se pueden producir por varios mecanismos, incluida la entrada de células tumorales en el suministro de sangre del tumor y la invasión tumoral de vasos sanguíneos o linfáticos. Las pruebas indican que la angiogénesis y probablemente la linfangiogénesis tienen una importante función en la propagación del tumor [Greenlee et al., 2001; Weidner et al., 1991]. Estas observaciones indican que el VEGF, con su papel favorecedor tanto de la angiogénesis como de la linfangiogénesis, es probablemente importante para las metástasis tumorales. Esto queda confirmado por estudios en los que se trataron animales portadores de xenoinjertos tumorales con anticuerpos monoclonales anti-VEGF, demostrándose que la terapia anti-VEGF puede evitar las metástasis tumorales [Kanai et al., 1998; Melnyk et al., 1999; Okamoto et al., 1999; Soffer et al., 2001].

...estudios en los que se trataron animales portadores de xenoinjertos tumorales con anticuerpos monoclonales anti-VEGF han demostrado que la terapia anti-VEGF puede evitar las metástasis tumorales...

La inhibición del VEGF puede favorecer las respuestas inmunitarias antitumorales

Los tumores han desarrollado diversos mecanismos para evitar las respuestas inmunitarias [Ferrara 1999]. Las células dendríticas maduras son necesarias para las respuestas inmunitarias celulares, ya que estimulan las células B y las células T. Sin embargo, el VEGF inhibe la maduración funcional de las células dendríticas y disminuye la proporción de células T o células B [Carbone y Ohm 2002]. Estos efectos pueden favorecer el crecimiento del tumor permitiéndole eludir la respuesta inmunitaria [Gabrilovich et al., 1996]. Por lo tanto, la inhibición del VEGF puede capacitar al paciente para organizar una mejor respuesta inmunitaria al tumor.

La inhibición del VEGF versus la inhibición de los receptores del VEGF

Los agentes que tienen como objetivo tanto el ligando VEGF como el receptor del VEGF inhiben la transducción de señales del VEGF (Figura 5.2), pero hay diferencias entre los agentes que tienen como objetivo esta ruta (Tabla 5.1). Se han diseñado anticuerpos que son sumamente específicos y sólo se unen al VEGF. Al inhibir el ligando, estos anticuerpos impiden la actividad del VEGF con todos los receptores con los que tiene interacción (receptor 1 del VEGF, receptor 2 del VEGF y correceptor neuropilina-1). Los receptores solubles también se unen directamente al

Capítulo 5: El VEGF como objetivo de la terapia anticancerosa

ligando VEGF. Debido a que los receptores del VEGF se unen a muchos miembros de la familia del VEGF, incluidos VEGF-B y PlGF, los receptores terapéuticos solubles también inhiben las actividades de otros miembros de la familia del VEGF. Se sabe poco de los efectos de la inhibición de las funciones de PlGF y VEGF-B. Los receptores solubles, como los anticuerpos, inhiben la actividad del VEGF con todos los receptores con los que tiene interacción (receptor 1 del VEGF, receptor 2 del VEGF y el correceptor neuropilina-1).

Los agentes dirigidos a los receptores del VEGF incluyen inhibidores de molécula pequeña, anticuerpos y ribozimas. Los anticuerpos y las ribozimas son muy específicos, y se dirigen a un único receptor. Como resultado, se puede bloquear la transducción de señales del VEGF a través de un único receptor, pero las interacciones del VEGF con otros receptores del VEGF no resultarán afectadas. Los inhibidores de molécula pequeña inhiben la actividad quinasa de los receptores. Estas moléculas no son muy específicas y pueden inhibir otros receptores tirosin-quinasa además de su capacidad para inhibir el receptor 1 y el receptor 2 del VEGF.

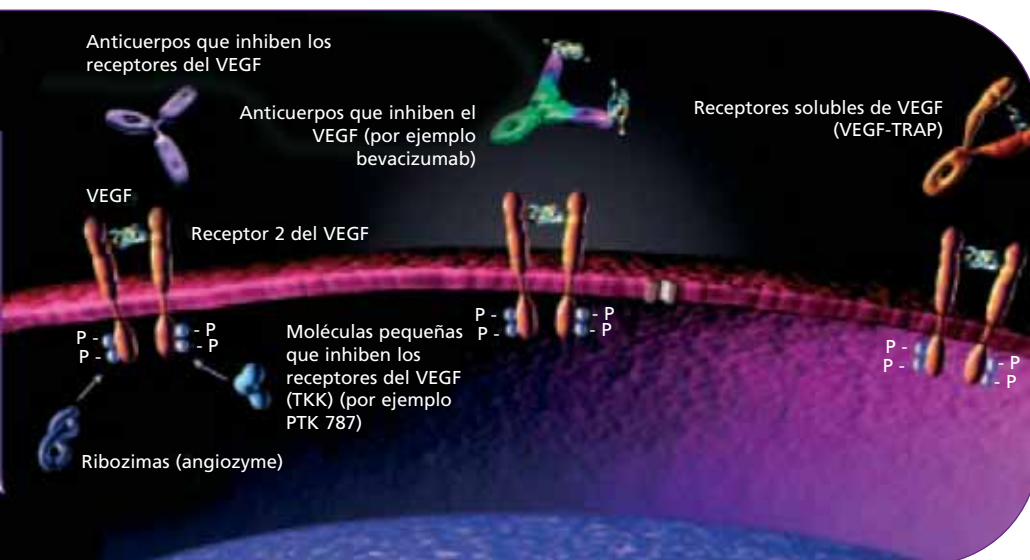


Figura 5.2. Agentes dirigidos a la ruta del VEGF.

Tabla 5.1. Control del ligando del VEGF frente al control del receptor.

Agentes dirigidos al VEGF	Agentes dirigidos a los receptores del VEGF
Inhiben las actividades del ligando sobre células endoteliales y no endoteliales	Los inhibidores de molécula pequeña de los receptores del VEGF tienen una especificidad variable
Inhiben la actividad del VEGF en todos sus receptores	Pueden inhibir la transducción de señales del VEGF a través de un único receptor pero no de todos los receptores
Pueden no afectar a la función de otros ligandos de la familia del VEGF (p. ej. VEGF-B)	Inhiben la actividad de otros miembros de la familia del VEGF que realizan la transducción de señales a través del mismo receptor

También es interesante destacar que el VEGF realiza sus efectos a través de la estimulación del receptor 2 del VEGF de manera exclusiva, es decir, sólo la unión del VEGF al receptor 2 del VEGF estimula efectos tales como el crecimiento de células endoteliales y la permeabilidad vascular [Ferrara y Davis-Smyth 1997]. Las moléculas afines como PlGF no pueden estimular estos efectos [Park et al., 1994]. Así pues, los efectos pro-angiogénicos del VEGF mediados a través de todos los receptores a los que se une (receptor 1 del VEGF, receptor 2 del VEGF y neuropilina) pueden inhibirse dirigiendo la acción hacia el VEGF.

También se sabe que la influencia relativa del VEGF y otros factores pro-angiogénicos cambia a medida que progresa la enfermedad, disminuyendo el papel del VEGF a medida que progresa el cáncer [Relf et al., 1997]. Esto sugiere que la inhibición terapéutica del VEGF es probable que sea más eficaz en las etapas precoces de la enfermedad metastásica o en el marco de la quimioterapia adyuvante. En cambio, no se sabe si la expresión del receptor del VEGF se altera durante la enfermedad ni si la influencia de estos receptores cambia. Sin embargo, la promiscuidad relativa de los inhibidores del receptor tirosin-quinasa, es decir, que inhiben receptores distintos de los receptores del VEGF, sugiere que podrían tener una actividad continuada en las fases tardías de la enfermedad.

Tanto la molécula del VEGF como los receptores del VEGF son objetivos viables y prometedores para la terapia anticancerosa, cada uno de ellos con posibles beneficios y riesgos. Actualmente se están desarrollando muchos fármacos, aunque hasta la fecha sólo la terapia anti-VEGF ha demostrado un aumento de la supervivencia de los pacientes con cáncer [Hurwitz et al., 2004]. Se describen más detalladamente en el próximo capítulo.

Tanto la molécula del VEGF como los receptores del VEGF son objetivos viables y prometedores de la terapia anticancerosa...
