

TOHB y angiogénesis tumoral

Objetivos del módulo

- Comprender el proceso de angiogénesis tumoral y su papel en la progresión del cáncer.
- Describir los efectos del TOHB en la angiogénesis y su implicancia oncológica.
- Evaluar la seguridad oncológica del TOHB como coadyuvante terapéutico.
- Presentar evidencia experimental y clínica en pacientes oncológicos.



Angiogénesis y factores de crecimiento

Angiogénesis

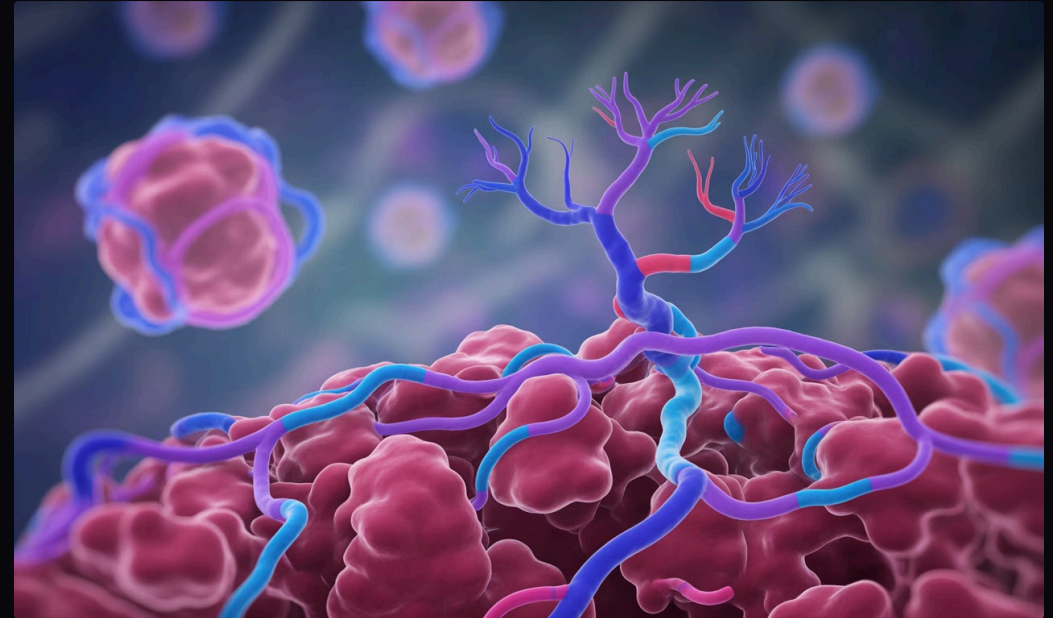
Formación de nuevos vasos a partir de vasos preexistentes, esencial para:

- Reparación de heridas.
- Desarrollo embrionario.
- Ciclos reproductivos.

Células endoteliales: protagonistas del proceso, se activan al unirse factores de crecimiento a sus receptores (ej. VEGF, PlGF).

Angiogénesis tumoral: mecanismo clave para crecimiento tumoral y metástasis:

- Las células tumorales secretan factores angiogénicos que inducen proliferación y migración endotelial.
- Se forman capilares que alimentan al tumor y permiten la diseminación hematológica.



Factor central: VEGF

VEGF-A genera 4 isoformas, siendo la VEGF₁₆₅ la predominante.

Actúa sobre receptores VEGFR-1 y VEGFR-2.

Otros factores: VEGF-B (vasculogénesis), VEGF-C (linfangiogénesis), VEGF-D.

VEGF estimulado por:

- Hipoxia.
- Oncogenes (K-RAS, H-RAS, HER2).
- Disminución de función del gen supresor p53.

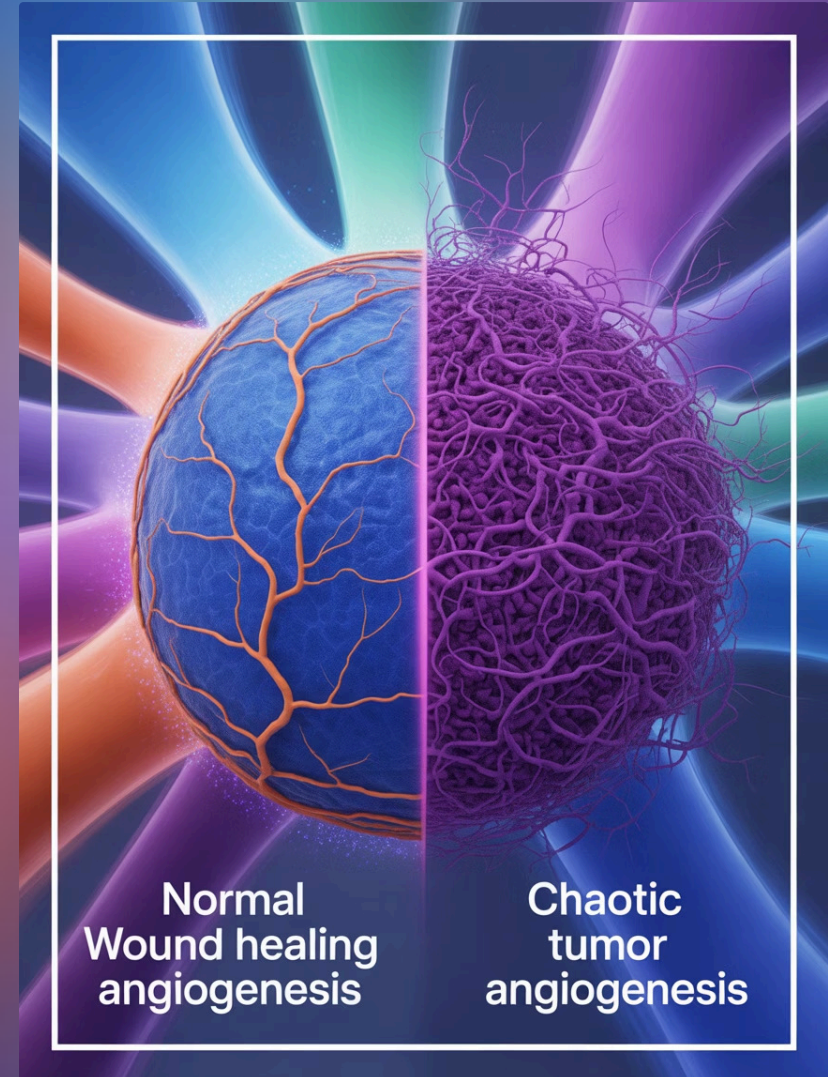
Angiogénesis fisiológica vs tumoral

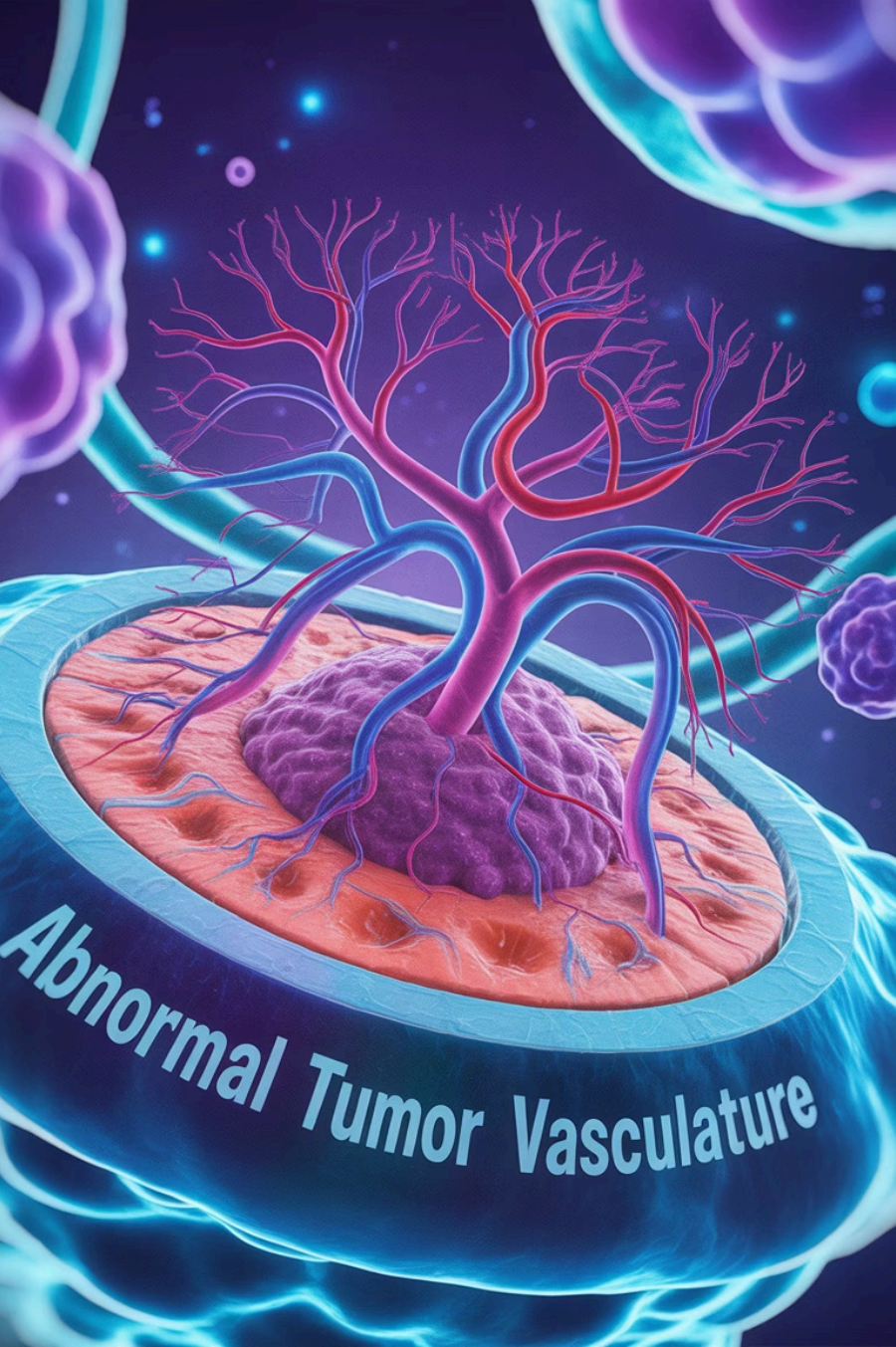
Herida

Crecimiento de tejido en un espacio vacío, guiado por señales de inhibición por contacto → regeneración organizada.

Tumor

Crecimiento en tejido ocupado, con destrucción de estructuras preexistentes → crecimiento desorganizado y continuo.





Vasculatura tumoral



Desorganizada y anómala

Capilares gigantes.



Shunts arteriovenosos

Conexiones anormales entre arterias y venas.



Edema peritumoral

Frecuente acumulación de líquido alrededor del tumor.

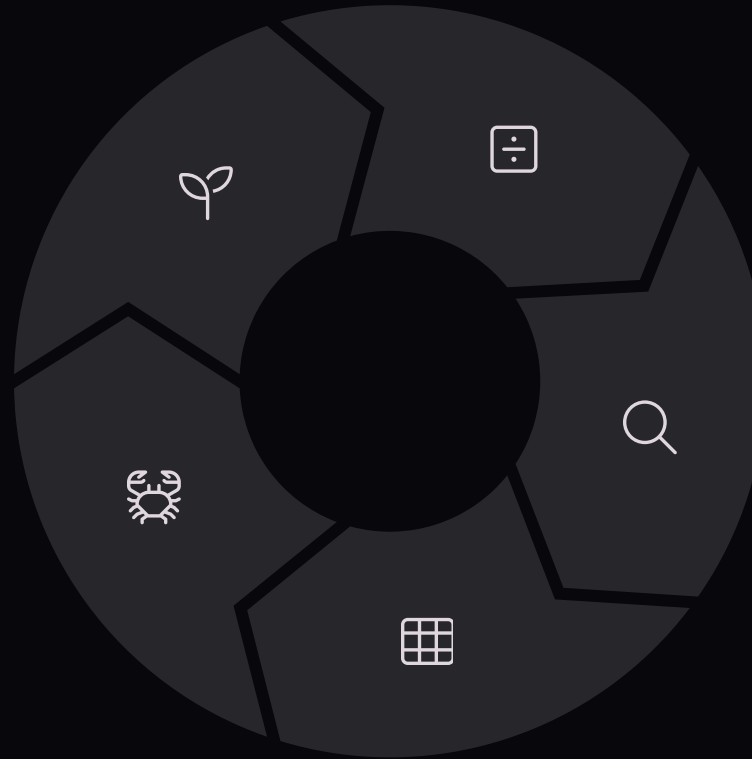
Mecanismos de neovascularización tumoral

Angiogénesis por brote

Células en la punta migran y se fusionan con otros vasos.

Mimetismo vascular y transdiferenciación

Canales formados por células tumorales y transformación de células madre tumorales.



Angiogénesis intususceptiva

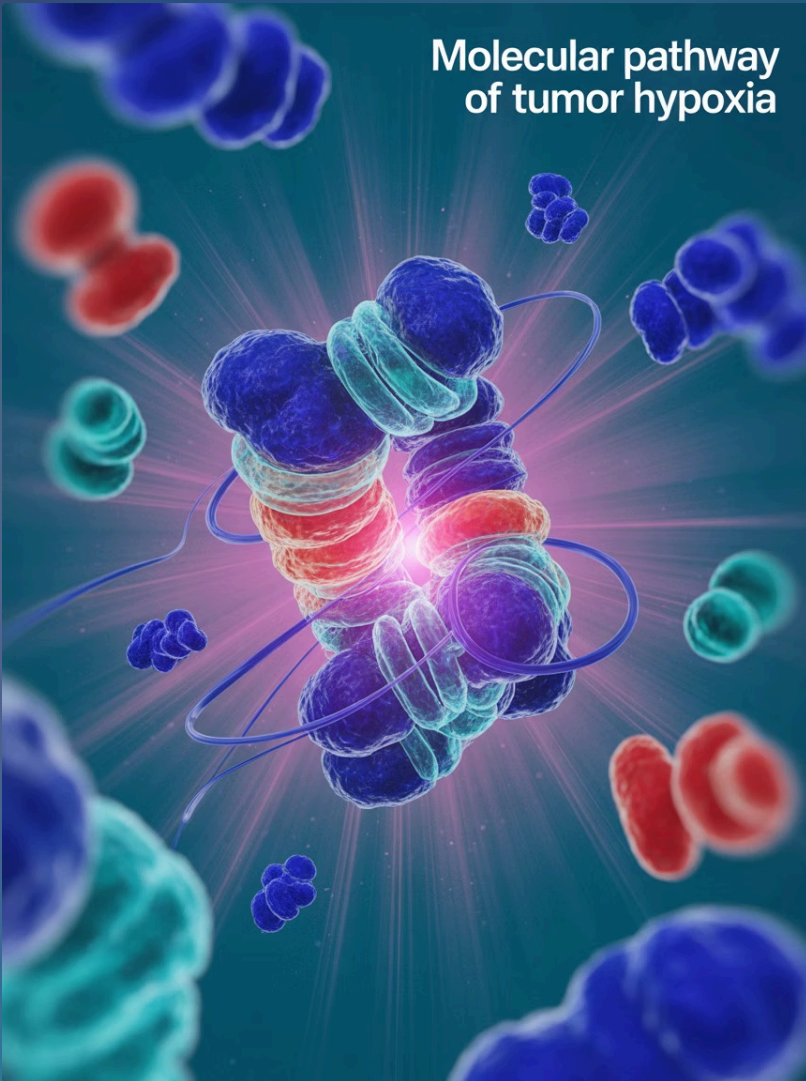
Un vaso preexistente se divide.

Vasculogénesis

Formación prenatal a partir de progenitores endoteliales.

Reclutamiento de células progenitoras

Estimulado por tumores.



Hipoxia tumoral y factores HIF



Crecimiento tumoral

El crecimiento tumoral genera hipoxia.



Activación de HIF-1 α

Regulador clave que se activa en hipoxia.



Expresión de genes proangiogénicos

Induce la producción de VEGF y otros factores.



Neovascularización caótica

Formación de vasos sanguíneos anormales.

La proteína VHL regula degradación de HIF-1 α en normoxia. Su mutación estabiliza HIF-1 α , favoreciendo la angiogénesis tumoral.

TOHB: efecto sobre la angiogénesis tumoral



Tejidos normales (heridas)

TOHB aumenta HIF para promover angiogénesis fisiológica.



Cicatrización

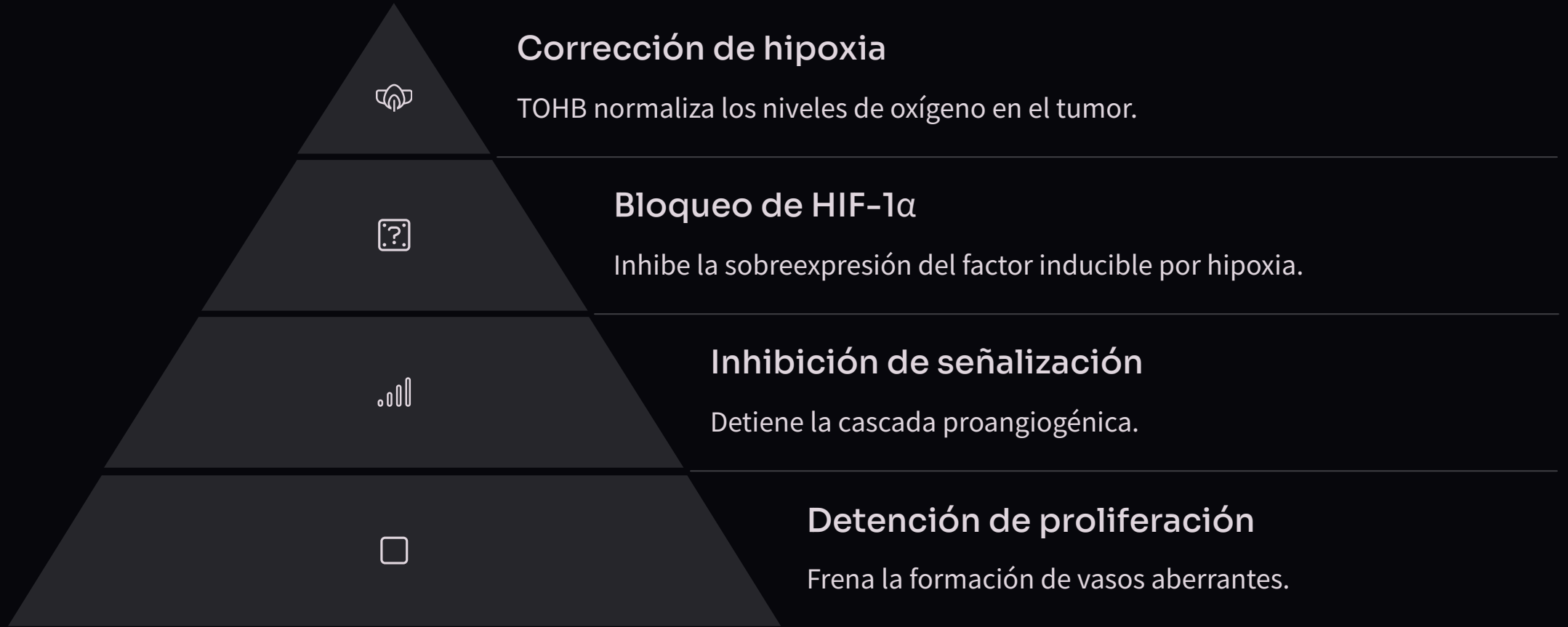
Favorece la reparación tisular organizada.



Regeneración

Contribuye a la formación de tejido sano.

TOHB en tumores



Diferencias clave en respuesta:

- En heridas, los macrófagos producen VEGF.
- En tumores, son las células malignas las que lo generan.



Conclusiones clínicas

Angiogénesis tumoral

Caótica, desorganizada y desregulada, a diferencia de la fisiológica.

Efecto del TOHB

No promueve angiogénesis tumoral; por el contrario: corrige la hipoxia tumoral, inhibe la vía HIF-VEGF, puede reducir el entorno favorable al crecimiento y metástasis.

Aplicaciones clínicas

Uso seguro en pacientes oncológicos, especialmente como coadyuvante de radioterapia y quimioterapia, y en el manejo de radiotoxicidades y lesiones por hipoxia tumoral.