

El Residente

## REVISIÓN – OPINIÓN

# Inflamación y angiogénesis: el papel facilitador de las células cebadas en el desarrollo del melanoma

Guillermina Yanek Jiménez-Andrade,\* Claudia González-Espinosa\*

**RESUMEN.** La angiogénesis es un proceso fisiológico que ocurre en todas las etapas de la vida del individuo. Bajo mecanismos estrictos de control, contribuye al crecimiento, la cicatrización de las heridas y otros procesos importantes. Sin embargo, cuando no se regula de manera adecuada, puede contribuir al crecimiento de tumores malignos. Por otra parte, la inflamación es la respuesta innata inicial contra el daño tisular que promueve la reparación de los tejidos afectados a través de la producción de múltiples mediadores inflamatorios capaces de modificar la permeabilidad endotelial y la proliferación celular. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y otras moléculas derivadas de células del sistema inmune promueven la angiogénesis fisiológica pero también aquella requerida para el crecimiento tumoral. En particular, las células cebadas (ampliamente reconocidas como iniciadoras de las respuestas alérgicas), son capaces de secretar proteasas, VEGF, citocinas y quimiocinas que contribuyen a la vascularización de tejidos y tumores sólidos. Diferentes estudios han mostrado una asociación muy cercana entre la activación de las células cebadas y el desarrollo y progresión del melanoma. La evidencia indica que la vascularización del tumor y la densidad de células cebadas en la periferia de la masa tumoral correlaciona con un mal pronóstico. Esta revisión describe la participación de la inflamación y, de manera particular, de las células cebadas en la promoción de la angiogénesis en el melanoma.

**Palabras clave:** Inflamación, angiogénesis, células cebadas, melanoma.

**ABSTRACT.** Angiogenesis is a physiological process that occurs in all stages of life. Under the adequate mechanisms of control, it contributes to growth, wound healing and other important processes. However, under non-regulated conditions, it can add to the growth of malignant tumors. On the other hand, inflammation, the initial innate response against tissue damage, promote tissue repair through the production of multiple chemical mediators able to modify endothelial permeability and endothelial cell proliferation. Immune cells-derived Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and other pro-angiogenic molecules promote physiological and pathological angiogenesis. In particular, mast cells (widely recognized as initiators of allergic reactions) are able to release proteases, VEGF, cytokines and chemokines that contribute to vascularization of tissues and solid tumors. Different studies have shown a close association between MC activation and development and progression of melanoma. Evidence indicates that tumor vascularization and MC density correlate with poor prognosis. This review describes the participation of inflammation, particularly the influence of mast cells in promote tumoral angiogenesis in melanoma.

**Key words:** Inflammation, angiogenesis, mast cells, melanoma.

\* Departamento de Farmacobiología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV-IPN).

Dirección para correspondencia:

Claudia González-Espinosa, PhD.

Departamento de Farmacobiología,

CINVESTAV IPN, Sede Sur. Calzada de los Tenorios No. 235. Col. Granjas Coapa, 14330 México, D.F.

Teléfono: (55) 5483 2875 Fax: (55) 5483 2863 E-mail: cgonzal@cinvestav.mx

Recibido: 1 de Julio del 2011

Aceptado con modificaciones: 1 de Agosto del 2011

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/elresidente>

## Introducción

La formación de vasos sanguíneos es un proceso imprescindible para el desarrollo del organismo. La generación de la red vascular ocurre a través de dos procesos denominados vasculogénesis y angiogénesis. La vasculogénesis involucra la diferenciación y crecimiento de vasos sanguíneos a partir de hemangioblastos derivados del mesodermo, dicho proceso da origen al corazón y a los plexos vasculares primitivos dentro del embrión. Por su parte, la angiogénesis implica la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos pre-existentes; la expansión de los plexos vasculares primarios y secundarios ocurren a través de este proceso. La angiogénesis se lleva a cabo, además, durante la etapa adulta, ayuda a sanar heridas y a mantener el riego sanguíneo normal en el organismo. Evidencia acumulada en los últimos años indica que en algunos procesos patológicos como la obesidad y las neoplasias, la angiogénesis tiene un papel protagónico al favorecer la irrigación de tejido graso o de masas tumorales, respectivamente.<sup>1</sup>

La angiogénesis se ve favorecida por la presencia de reacciones inflamatorias en los tejidos. Después de una lesión, las células dañadas y las células inmunes residentes en los tejidos dañados generan varios mediadores que desencadenan cambios en la permeabilidad del endotelio vascular, favoreciendo la migración de células a la zona inflamada. En ese coctel de sustancias pro-inflamatorias se encuentran algunas capaces de inducir la angiogénesis. Desde hace tiempo, se ha acumulado evidencia que indica que los procesos inflamatorios, dirigidos a la reparación de la red vascular de los tejidos dañados, tienen una estrecha relación con el desarrollo de la red vascular en tumores malignos.<sup>2</sup>

Las células cebadas (CC) han sido recientemente reconocidas como elementos importantes en el desarrollo de las reacciones inflamatorias en todos los tejidos vascularizados.<sup>3</sup> Conocidas principalmente por su participación en las reacciones de hipersensibilidad tipo I (alergias), son capaces de secretar un número importante de mediadores inflamatorios alma-

cenados o sintetizados *de novo*, que contribuyen, entre otras cosas, a la formación de nuevos vasos sanguíneos.

En esta revisión, se describirá el proceso de angiogénesis como un evento fisiológico y se mencionarán las diferencias principales que existen entre este tipo de angiogénesis y aquella que ocurre en patologías como el crecimiento de un tumor maligno. Además, se abordará la relación que existe entre la inflamación y la angiogénesis, enfocándonos en el papel de las células cebadas para facilitar la generación de vasos sanguíneos tumorales, específicamente, durante el crecimiento del melanoma. Finalmente, de manera breve, se describirán algunas de las estrategias utilizadas para estudiar la angiogénesis y que han permitido encontrar nuevas terapias contra el crecimiento tumoral y metástasis.

## Angiogénesis: un proceso fisiológico

La angiogénesis es un proceso fisiológico que en etapa embrionaria es importante para la vascularización de todos los tejidos, incluyendo el cerebro y neuroectodermo. Después, en etapa post-embrionaria, este proceso se lleva a cabo durante la reparación de tejidos dañados, la formación y el crecimiento de huesos y de manera específica en las mujeres durante el ciclo menstrual y en la placenta durante el embarazo.

Para que el proceso de angiogénesis se lleve a cabo de manera adecuada, debe existir un balance entre aquellos mediadores químicos que promueven la angiogénesis (llamados factores proangiogénicos) y los que la inhiben (llamados factores antiangiogénicos) dentro del microambiente tisular. Además, en el proceso de angiogénesis no sólo participan esos factores, sino que se requiere de otras moléculas como proteínas de matriz extracelular, receptores a moléculas de adhesión y enzimas proteolíticas. Estas últimas participan en la degradación de la lámina basal y proteínas de matriz, facilitando que se lleve a cabo la migración de las células endoteliales, mientras que los receptores de moléculas de adhesión participan en las uniones entre esas células.<sup>4</sup>

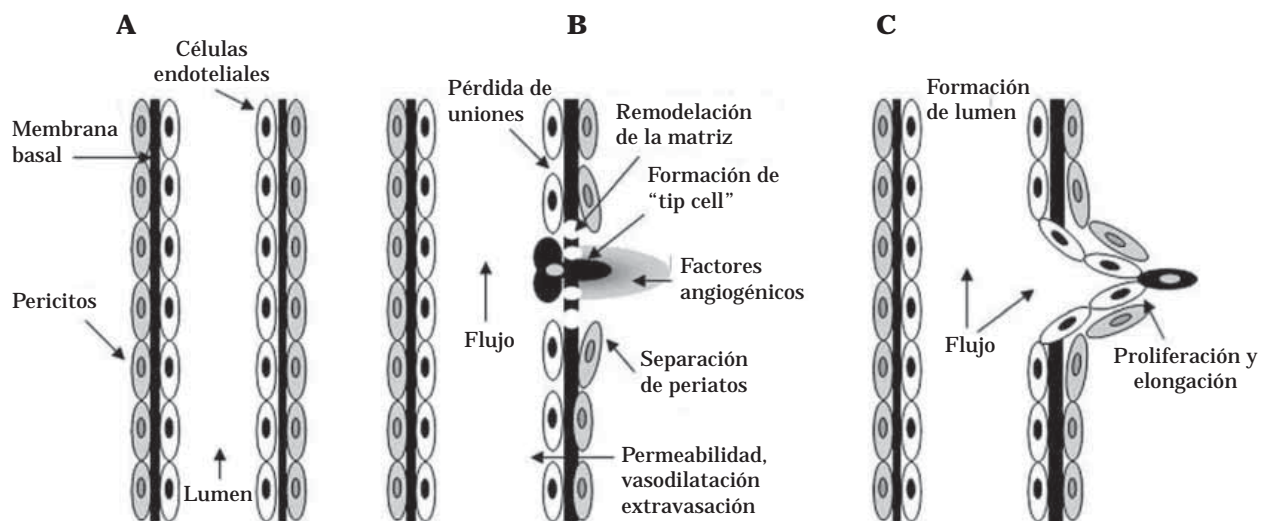
Los factores proangiogénicos (o, simplemente, angiogénicos) comienzan la generación de nuevos vasos sanguíneos induciendo la proliferación de células endoteliales vasculares. Pueden ser factores de crecimiento, enzimas, lípidos, citocinas, quimiocinas y algunos carbohidratos complejos. De entre ellos, los más estudiados son el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), angiopoietina-1 (ANG-1), factores de crecimiento fibroblástico (FGFs), factor de necrosis tumoral (TNF), triptasa, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), proteínas NOTCH (proteína con dominio transmembranal que actúa de receptor para proteínas transmembranales adyacentes, importante para la diferenciación), la citocina IL-6, la quimiocina IL-8 y metaloproteinasas (MMP9). Estas moléculas con frecuencia son inductores de la proliferación de las células endoteliales.

Por su parte, las moléculas antiangiogénicas (llamadas también factores angiostáticos) antagonizan el efecto de factores angiogénicos. En este grupo se encuentran la trombospodina-1 (TSP-1), interferón- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ), factor plaquetario 4 (PF-4), inhibidores tisulares de metaloprotein-

asas (TIMPs), interleucina 12 (IL-12), angiostatina y endostatina.

En el inicio del proceso angiogénico, debe modificarse el estado de reposo de las células endoteliales, que, sin activarse, forman una monocapa con una superficie aerodinámica. Las células endoteliales se mantienen unidas por moléculas de adhesión como VE-cadherinas y claudinas. Otras células, llamadas pericitos, envuelven a las células endoteliales e inhiben su proliferación, además, liberan señales de supervivencia celular como VEGF y ANG-1. Ambos tipos celulares forman una membrana basal común a todos los tejidos. El proceso de angiogénesis se inicia en respuesta a los factores que activan a las células endoteliales que recubren los capilares existentes (*Figura 1*). Esos vasos censan la señal angiogénica, que se manifiesta por una alteración entre las uniones estrechas de las células endoteliales que los conforman. Los pericitos se separan de la pared de los vasos y se liberan de la membrana basal por degradación proteolítica, la cual es mediada por proteínas denominadas metaloproteinasas.

Las células endoteliales pierden sus uniones y los vasos nacientes se dilatan. Factores angiogé-



**Figura 1.** Diagrama del proceso de angiogénesis. A. Estado de reposo. B. Tras la señal angiogénica se pierden las uniones entre células endoteliales, se degrada la membrana basal, se selecciona o forma la célula guía o «tip cell» que dirige la extensión de las células endoteliales para formar los nuevos vasos sanguíneos. C. Extensión del citoplasma de las células endoteliales, proliferación, migración y formación del lumen.

nicos como el VEGF incrementan la permeabilidad vascular de las células endoteliales, lo que causa un extravasado de proteínas del plasma y establecen una matriz extracelular (ECM) provisional. En respuesta a la señalización por integrinas, las células migran dentro de esa ECM. Existen factores angiogénicos que se encuentran almacenados en la matriz extracelular y enzimas llamadas proteasas liberan a esos factores.

El movimiento de las células endoteliales hacia la señal angiogénica es ordenado, esto se debe a la selección de una célula conocida como célula punta (*tip cell*) que guiará dicho movimiento. Las células adyacentes a la célula punta o célula guía asumirán posiciones subsidiarias como células tallo, las cuales se dividirán para alargar el tallo y establecer el lumen (*Figura 1*).

Finalmente, las células endoteliales reanudan su estado quiescente y señales inducidas por moléculas como el PDGF-B, ANG-1, TGF- $\beta$ , efri-na B-2 y NOTCH causan que las células endoteliales sean nuevamente cubiertas por los pericitos. En esta etapa final, inhibidores de proteasas producen el depósito de una membrana basal y las uniones celulares son restablecidas para asegurar una distribución de flujo.<sup>4,5</sup>

### La angiogénesis en condiciones patológicas: cáncer

El proceso de angiogénesis es importante durante el desarrollo de diferentes condiciones patológicas. Por mencionar algunas de ellas, la formación deficiente de vasos sanguíneos puede ocasionar evento vascular cerebral, infarto al miocardio, desórdenes ulcerativos y neurodegeneración, mientras que el desarrollo anormal de vasos sanguíneos complica distintas enfermedades crónicas inflamatorias, como la artritis reumatoide y aterosclerosis, enfermedades de los ojos como retinopatía diabética, hipertensión pulmonar y cáncer.

El cáncer es un término utilizado para referirse a un conjunto de enfermedades que se caracterizan por poseer un crecimiento anormal de células dentro de un tejido. El exceso en la proliferación y la falta de control de la muerte de

esas células ocasiona una masa de células, denominada masa tumoral o simplemente tumor. El término tumor hace referencia a la tumefacción e hinchazón que con frecuencia se observan en estos padecimientos. Ese término es utilizado también para describir uno de los cuatro signos característicos de la inflamación. Debido a que el término no involucra un sentido neoplásico, suele utilizarse la palabra tumor seguida del término que especifique si existe o no neoplasia maligna, es decir, se dice tumor maligno o tumor benigno, respectivamente.

Los pasos cruciales para el progreso de un tumor maligno son: 1) proliferación de las células tumorales; 2) angiogénesis tumoral (o neovascularización); 3) invasión y migración de las células neoplásicas a órganos distantes. Una masa tumoral sólida requiere de una vasculatura extensa para poder crecer a un tamaño mayor de 2 mm<sup>3</sup>. De esta forma, se ha comprobado que por ello se dice que el tamaño del tumor es dependiente de una vascularización eficiente.<sup>6</sup>

Uno de los primeros hallazgos que permitió concluir que el crecimiento rápido de los tumores transplantados dependía del desarrollo vascular se realizó en 1945, cuando Algire y colaboradores observaron en cámaras transparentes que el crecimiento de tumores xenográficos en ratones siempre era precedido por el incremento en la densidad vascular. Posteriormente, en 1971 Folkman y colaboradores propusieron una estrategia para tratar el cáncer que tenía su base en la inhibición de la angiogénesis y, a partir de ese año, se inició la identificación y caracterización de factores angiogénicos con el fin de utilizarlos como blancos terapéuticos.<sup>7</sup>

En la actualidad, numerosas evidencias indican que en el desarrollo de tumores sólidos malignos existe un gran cambio en la organización tisular y que los vasos sanguíneos tumorales se generan debido a un incremento en la secreción de factores angiogénicos acompañado de una disminución de factores angiostáticos.<sup>4</sup>

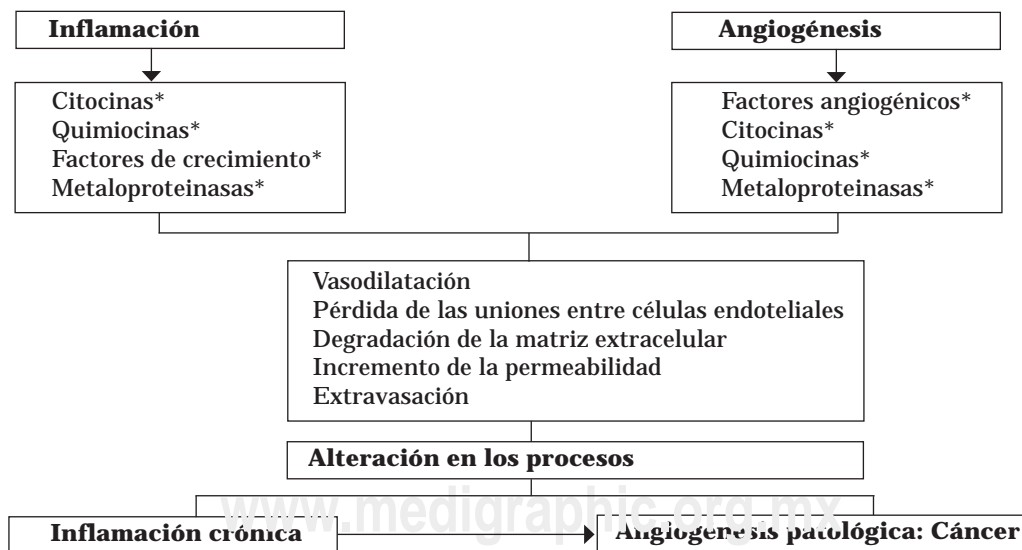
A diferencia de los vasos sanguíneos normales, los vasos sanguíneos de los tumores presentan anormalidades estructurales y funcionales. Son irregulares en tamaño, forma y patrón de

ramificaciones, pierden la organización de vasos normales y no presentan características reconocibles como arteriolas, capilares y vénulas.

Los vasos sanguíneos tumorales tienen los mismos tipos celulares que los vasos sanguíneos normales, presentan células endoteliales y células murales (células musculares lisas y pericitos) cubiertas por una membrana basal. Sin embargo, cada componente tiene anormalidades. Las células endoteliales asociadas a los tumores proliferan de 50 a 200 veces más rápido que las células endoteliales normales, forman un endotelio estructuralmente defectuoso, el cual presenta discontinuidades o uniones imperfectas que permiten hemorragias y facilitan la permeabilidad de macromoléculas y el tráfico de células tumorales dentro del torrente sanguíneo. La membrana basal que envuelve a las células endoteliales y a los pericitos de los vasos tumorales puede tener otras capas que no tienen aparente asociación con las células. Los pericitos de los vasos tumorales están asociados laxamente con las células endoteliales, tienen forma anormal, extienden su citoplasma fuera de la pared del vaso y tie-

nen capas adicionales de membrana basal laxa. En general, la vasculatura tumoral es aberrante, tortuosa, desordenada y con permeabilidad excesiva.<sup>8</sup>

Los tumores malignos a menudo adquieren una variedad de fenotipos y se sabe que el fenotipo angiogénico es fundamental para el progreso de la patología. Los tumores inducen la producción de factores angiogénicos a través de los siguientes procesos: 1) por cambio del fenotipo de las células neoplásicas hacia un fenotipo angiogénico (productor de los factores o hipersensible a sus acciones); 2) por activación de células estromales del tumor como células cebadas, fibroblastos, macrófagos y leucocitos, algunas de las cuales son reclutadas de tejidos no tumorales adyacentes y alejados; 3) por la liberación de factores angiogénicos de matriz extracelular (ECM) a la cual se unen y 4) por el surgimiento de estructuras en la ECM que promueven angiogénesis. La alteración de la matriz extracelular, así como la interacción con las células neoplásicas permite que las células no tumorales contribuyan a la angiogénesis.<sup>9</sup>



**Figura 2.** Relación entre inflamación y angiogénesis. Durante la inflamación y angiogénesis se liberan mediadores inflamatorios y angiogénicos que ejercen sus efectos en los vasos sanguíneos con el objetivo de reparar y restablecer la vasculatura en tejidos dañados, induciendo la formación de vasos sanguíneos en etapas postembrionarias. La falta de regulación en estos procesos lleva a estados patológicos. La alteración en la resolución de la inflamación puede proveer un nicho adecuado para el inicio de una neoplasia, además de potenciar la angiogénesis cuyo resultado final será el crecimiento de tumor y metástasis. \*Participación de las células cebadas en la liberación de mediadores.



## **Angiogénesis tumoral y su relación en la inflamación**

Desde el siglo XIX, se ha establecido, con base en distintas observaciones, una relación estrecha entre el cáncer y la inflamación. A menudo, se observaba que los tumores se originaban en sitios de inflamación crónica y, por otro lado, al analizar las biopsias de pacientes con cáncer se encontraban diversas células inflamatorias en regiones peritumorales o invadiendo al tejido neoplásico. Estudios epidemiológicos muestran que las personas con inflamación crónica tienen predisposición a desarrollar diferentes tipos de cáncer. Se estima que las infecciones y respuestas inflamatorias están relacionadas con el 15 al 20% de las muertes por cáncer en todo el mundo.<sup>2</sup>

La inflamación es un proceso fisiológico que se inicia después de un daño tisular. Dicho proceso se lleva a cabo con el fin de reparar las estructuras, reestableciendo las redes vasculares y linfáticas, además de las terminales nerviosas. Ante el estímulo deletéreo, se libera el contenido citoplasmático y nuclear de las células dañadas, produciendo cambios en la composición del microambiente tisular. Las células inmunes residentes, al ser estimuladas por los productos del daño (como ATP, DNA y proteínas incompletas), producen mediadores inflamatorios como las aminas biogénicas (histamina, serotonina), los derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos) y las citocinas inflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina (IL)-1 $\beta$  y diversas quimiocinas.

Los mediadores inflamatorios inducen la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales que forman los vasos sanguíneos, tales como las selectinas L, E y P. A su vez, modifican las uniones entre esas células, permitiendo la activación y migración de leucocitos (neutrófilos, macrófagos, eosinófilos, células cebadas) hacia el sitio de daño. Las selectinas facilitan el rodamiento de los leucocitos a lo largo del endotelio vascular. Las citocinas liberadas por leucocitos activados aumentan la expresión de integrinas (VCAM e ICAM), lo que permite una unión de alta afinidad entre esas células y el

endotelio vascular. Tras este reconocimiento, se lleva a cabo la migración de leucocitos a través del endotelio al sitio de daño, evento que es facilitado por metaloproteinasas.<sup>10</sup>

En el curso normal de la inflamación, se activan mecanismos para la resolución de la misma, como la síntesis de citocinas antiinflamatorias. La alteración en la síntesis de mediadores pro y antiinflamatorios, puede llevar a estados inflamatorios crónicos que pueden favorecer la aparición de neoplasias. Se sabe que células inflamatorias secretan citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento que influyen en el crecimiento tumoral, de las moléculas secretadas como VEGF, TNF, IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , IL-8 entre otras, tienen propiedades angiogénicas y por lo tanto su función es crucial para determinar el tamaño del tumor. Debido a ello, se propone que el aumento en la producción de citocinas proinflamatorias puede producir un estado inflamatorio suficientemente elevado para potenciar la angiogénesis.

Durante el proceso inflamatorio fisiológico se induce la expresión de selectinas, integrinas y metaloproteinasas y en estados neoplásicos, estas mismas moléculas pueden favorecer la migración y metástasis del cáncer.<sup>9</sup> Así que las mismas moléculas producidas en la inflamación aguda pueden agravar estados neoplásicos, sino se limita su producción. Muchas de esas moléculas han sido y serán objeto de estudio para la búsqueda de terapias contra el cáncer. Una de las terapias con gran interés desde finales del siglo pasado es el bloqueo de la angiogénesis.

## **Angiogénesis de melanoma y el papel de la inflamación**

Se ha mencionado que la angiogénesis es fundamental para el progreso y metástasis de la mayoría de los tumores sólidos. En el caso particular del melanoma es un tipo de cáncer con elevada mortalidad y contribuye al tipo más común de cáncer en adultos jóvenes. Este tipo de cáncer se ha incrementado significativamente en los últimos años. En Estados Unidos de América, los reportes indican que se ha incrementado de manera exponencial desde 1930 cuya incidencia

en desarrollar melanoma maligno era 1 en 1,500 y actualmente el riesgo es de 1 en 59.<sup>11</sup> Fue en este tipo de tumor sólido donde se demostró el potencial de la angiogénesis tumoral. Warren y colaboradores en 1966 observaron que un fragmento de melanoma trasplantado en hámster inducía un incremento considerable de vasos sanguíneos, más tarde estos experimentos fueron confirmados por Hubler y Wolf.

Como en otros tipos de neoplasias cutáneas, el melanoma sigue un proceso de transformación secuencial discreta, en el cual, el nevo sigue una fase de crecimiento radial displásico. Esta fase antecede a la fase de crecimiento vertical que se caracteriza por requerir alta actividad angiogénica y esto contribuye a la metástasis del melanoma. Sin embargo, el requerimiento más importante en la metástasis, es la propagación de melanomas a los vasos linfáticos adyacentes al tejido tumoral. La invasión de vasos linfáticos es seguida o coexiste con la invasión de células de melanoma a pulmón, hígado, cerebro y otros tejidos.

Se sabe que la exposición a rayos ultravioleta causa cambios genéticos en la piel, estos cambios modulan la respuesta inmune cutánea e incrementan la producción de factores de crecimiento. Como consecuencia, hay una proliferación descontrolada de melanocitos. El consumo de oxígeno y nutrientes aumenta y se hace necesario el desarrollo de vasculatura a través de la angiogénesis.

Los factores angiogénicos que se expresan en células de melanoma son el VEGF, FGF-2, IL-18, PIGF y PDGF. De manera muy interesante, estos factores son secretados por células inflamatorias residentes en los tejidos, como las CC.<sup>12</sup>

Las CC se derivan de precursores de la médula ósea, los cuales migran hacia los tejidos donde terminan su diferenciación bajo la influencia de mediadores producidos localmente. Se encuentran en las cercanías de los vasos sanguíneos y en las terminales nerviosas. Son elementos importantes para la inmunidad innata contra bacterias Gramnegativas, pero son más conocidas por mediar las respuestas alérgicas, debido a que expresan en su membrana al receptor de alta afinidad para la IgE (el receptor FcεRI). La unión de la IgE monomérica a este receptor, genera se-

ñales que llevan a la maduración y sobrevivencia de las CC. El entrecruzamiento del receptor por complejos IgE-antígeno induce la liberación de mediadores inflamatorios que inducen los síntomas característicos de las reacciones de hipersensibilidad tipo I,<sup>3</sup> aunque el estado de atopia, caracterizado por la presencia de altas concentraciones de IgE monomérica, ocasiona una liberación tónica de baja intensidad de mediadores inflamatorios. De los mediadores liberados en estas reacciones, algunos de ellos son factores angiogénicos, por lo que se ha investigado el papel de las células cebadas en la facilitación de la angiogénesis, para fines prácticos de esta revisión, sólo se mencionará la facilitación de las células cebadas en la angiogénesis del melanoma.

El primer estudio experimental que demostró el papel facilitador de las células cebadas en la angiogénesis del melanoma fue realizado por Starkey y colaboradores en 1988. Utilizaron ratones deficientes de células cebadas (Kit<sup>Wv/Wv</sup>), a los cuales les implantaron células tumorales de melanoma (0.5 x 10<sup>6</sup> células B16-BL6) en el lóbulo auricular. Los resultados fueron que estos ratones presentaban una disminución marcada en la respuesta angiogénica, inhibiéndose el crecimiento del tumor. Cuando esos ratones fueron transplantados con células de la médula ósea para reconstituir a las células cebadas, se restauró la formación de vasos sanguíneos en el interior del tumor.<sup>13</sup> Los trabajos con las células de melanoma B16/BL6 han permitido que se considere a ese tumor como un modelo de angiogénesis tumoral facilitada por las células cebadas.

En la clínica existen estudios que muestran el papel de las células cebadas en la facilitación de la angiogénesis tumoral del melanoma. Probablemente, el primer reporte que demuestra un incremento en el número de células cebadas en el melanoma fue realizado por Dvorak y colaboradores en 1980. A través de microscopía electrónica analizaron melanomas provenientes de 4 humanos con especial interés en determinar la participación de células huéspedes en la respuesta inflamatoria. Las células inflamatorias que se encontraron en las preparaciones de melanoma fueron macrófagos, linfocitos y células cebadas.

Se observó que este último tipo celular perdía parte de su contenido granular, sin embargo, no se observó desgranulación completa.<sup>14</sup>

El melanoma invasivo se ha asociado con un incremento en la densidad de las células cebadas. Uno de los estudios que permitieron plantear esta asociación, fue elaborado a través del análisis de 15 casos con melanoma invasivo, 9 casos de nevus melanocíticos benignos y 4 casos de melanoma *in situ*. Se encontró que en los casos de melanoma invasivo, el promedio en la densidad de las células cebadas fue mayor o igual a 0.6, valor muy superior al encontrado en nevus benignos y melanoma *in situ*.<sup>15</sup>

En otro estudio realizado en 25 pacientes con melanoma avanzado, cuyo seguimiento se hizo de 4 a 5 años después de la resección del tumor, se determinó el número de vasos sanguíneos y células cebadas en lesiones de melanoma. Los resultados obtenidos fueron que el 36% de los pacientes tuvieron el mayor número de vasos sanguíneos, el cual correlacionaba con una mayor densidad de células cebadas y el peor pronóstico, muerte de los pacientes.<sup>16</sup>

Otro estudio que muestra la relación estrecha entre células cebadas, vasos sanguíneos y melanoma fue realizado en 20 pacientes con melanoma primario avanzado. En dicho estudio, se analizó la densidad de células cebadas y se encontró que estas células se incrementan dos veces más en pacientes con melanoma comparados con el grupo control. Además, se encontró que las células cebadas estaban muy cercanas a los vasos y que no precisamente participan en procesos angiogénicos, sino que pudieran participar en el mantenimiento de la integridad de las células endoteliales.<sup>17</sup>

Estos y otros estudios han manifestado la importancia de las células cebadas en facilitar la angiogénesis tumoral.

## Estrategias para evaluar angiogénesis de melanoma

La búsqueda de nuevas terapias para el melanoma se ha enfocado en la inhibición de la generación de nuevos vasos sanguíneos, para ello se utilizan modelos experimentales que permiten no sólo estudiar los mecanismos celulares y moleculares de la angiogénesis, sino evaluar las distintas fases del desarrollo tumoral.

Existen modelos de angiogénesis *in vitro* y modelos xenográficos *in vivo*, a través de los cuales, se ha podido estudiar y conocer las funciones biológicas de los principales factores angiogénicos en el melanoma como el VEGF, bFGF, IL-8, PDGF y PIGF. En distintas líneas celulares de melanoma como B16-BL10, Mel-57, SK-MEL-2, WM164, entre otras; se sobreexpresa o se interfiere con la vía de señalización de algunos de los factores angiogénicos y se evalúa su efecto sobre el crecimiento tumoral, angiogénesis y metástasis *in vivo*. Estos modelos han contribuido a conocer que la expresión de VEGF se incrementa en melanoma maligno.<sup>18</sup>

Con base en estos estudios, la terapia anti-angiogénica que existe o se encuentra en desarrollo utiliza como blanco tres grupos de moléculas: 1) componentes o fragmentos de matriz e inhibidores de metaloproteinasas, 2) factores de crecimiento angiogénicos y sus receptores y 3) receptores para matriz extracelular e integrinas expresados tanto en células de melanoma como en células endoteliales.<sup>12</sup> Sin embargo, pese a estos avances para inhibir el desarrollo y metástasis del melanoma, se requiere de futuras investigaciones para llegar a una terapia basada en la integración de los mecanismos que subyacen y participan en el desarrollo del tumor.<sup>19</sup>

www.mediagraphic.org.mx  
Bibliografía

1. Patan S. Vasculogenesis and angiogenesis as mechanisms of vascular network formation, growth and remodeling. *J Neurooncol* 2000; 50(1-2): 1-15.
2. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454(7203): 436-444.
3. Kalesnikoff J, Galli SJ. New developments in mast cell biology. *Nat Immunol* 2008; 9(11): 1215-1223.
4. Ribatti D. Transgenic mouse models of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Int Rev Cell Mol Biol* 2008; 266: 1-35.
5. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011; 473(7347): 298-307.
6. Rakoff-Nahoum S. Why cancer and inflammation? *Yale J Biol Med* 2006; 79(3-4): 123-130.



7. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med* 1999; 77: 527-543.
8. Crivellato E, Nico B, Ribatti D. Mast cells and tumour angiogenesis: New insight from experimental carcinogenesis. *Cancer Lett* 2008; 269(1): 1-6.
9. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420(6917): 860-867.
10. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell* 2010; 140(6): 771-776.
11. Rigel DS. Epidemiology of melanoma. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29: 204-209.
12. Mahabeleshwar GH, Byzova TV. Angiogenesis in melanoma. *Semin Oncol* 2007; 34(6): 555-565.
13. Starkey JR, Crowle PK, Taubenberger S. Mast-cell-deficient W/W<sup>v</sup> mice exhibit a decreased rate of tumor angiogenesis. *Int J Cancer* 1988; 42(1): 48-52.
14. Dvorak AM, Mihm MC Jr, Osage JE, Dvorak HF. Melanoma. An ultrastructural study of the host inflammatory and vascular responses. *J Invest Dermatol* 1980; 75(5): 388-393.
15. Duncan LM, Richards LA, Mihm MC Jr. Increased mast cell density in invasive melanoma. *J Cutan Pathol* 1998; 25(1): 11-15.
16. Ribatti D, Ennas MG, Vacca A, Ferreli F, Nico B, Orru S, Sirigu P. Tumor vascularity and tryptase-positive mast cells correlate with a poor prognosis in melanoma. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(5): 420-425.
17. Guidolin D, Crivellato E, Nico B, Andreis PG, Nussdorfer GG, Ribatti D. An image analysis of the spatial distribution of perivascular mast cells in human melanoma. *Int J Mol Med* 2006; 17(6): 981-987.
18. Streit M, Detmar M. Angiogenesis, lymphangiogenesis, and melanoma metastasis. *Oncogene* 2003; 22(20): 3172-3179.
19. Lutzky J. New therapeutic options in the medical management of advanced melanoma. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29(4): 249-257.