

## **Adaptación vascular para irrigar cáncer de colon en humanos: Mecanismos modificados por el ambiente tumoral**

Tesis doctoral: Nelson Ivan Cupitra Vergara

Tutor: Raúl Narvárez Sánchez MD PhD

Generar conocimiento acerca del sistema vascular tumoral y su rol en el desarrollo del cáncer tiene potencial impacto en su tratamiento. Dos aspectos poco explorados de las adaptaciones vasculares en cáncer son los cambios en la arquitectura de la pared vascular (en íntima, media y adventicia), y/o en la reactividad vascular (VR) de las arterias que irrigan el tumor, siendo este trabajo el primero en cuantificamos estos mecanismos de adaptación vascular en cáncer. Metodología: en arterias tumorales de colon (TU), arterias extratumorales (ET) del mismo paciente y arterias mesentéricas de pacientes sin cáncer (NT), se determinaron por histología (hematoxilina y eosina) los cambios en la morfología vascular; en baño de órgano aislado se evaluó la VR expresada en pD2 y Emax, en respuesta a KCl, fenilefrina (PE), endotelina-1 (ET-1), U46619 (análogo del tromboxano A2), carbacol (CCh), bradikinina (BK), isoproterenol y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Además, se cuantificó la expresión de los receptores tromboxano-prostanoides (TP),  $\alpha_1$ ,  $\beta_2$ , receptor de endotelina A (ETA) y B (ETB), receptores uno (VEGFR1) y dos (VEGFR2) de VEGF por inmunofluorescencia, normalizando los resultados con la expresión de los receptores en NT. Las comparaciones entre grupos se hicieron con ANOVA. Resultados: En este trabajo se determinó que el ambiente tumor induce hiperplasia en las tunicas íntima y media, que se complementa con un aumento en contracción a KCl, PE y U46619, y reduce la relajación endotelial mediada por BK, compensada por el aumento en dilatación adrenérgica y colinérgica, favoreciendo un ambiente hipertenso en estas arterias. La promoción del ambiente contráctil en las arterias, al parecer reduce el flujo a tumor, facilitando en el nicho tumoral ambiente hipóxico, que a su vez condiciona dos ambientes vasculares a través de HIF-1 $\alpha$ , el primero encargado de la irrigación y que podría favorecer la proliferación tumoral, y el segundo, en la periferia tumoral promoviendo angiogénesis, facilitando la migración del tumor a nuevas zonas. A su vez los resultados de este trabajo permitieron establecer una plataforma de investigación basada en los mecanismos de adaptación vascular en cáncer, abriendo las puertas a nuevos estudios que permitan abordar el potencial terapéutico de los procesos asociados a las adaptaciones vasculares en cáncer.

Esta tesis fue defendida el 28 de enero de 2021 y obtuvo la calificación *summa cum laude* (4.9 sobre 5).