

## 5. Diferencias en la reactividad vascular de arterias de tumores de colon vs. arterias no tumorales en humanos: rol de endotelina-1, fenilefrina, tromboxano y bradikina

Nelson Cupitra<sup>1</sup>, Alejandro Múnera Duque<sup>2</sup>,  
Jimmy Paúl León<sup>2</sup>, Raúl Narvaez-Sanchez<sup>1</sup>

Generar conocimiento sobre diferencias en la reactividad vascular (RV) de arterias relacionadas al cáncer

permitirá mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento. En baño de órgano aislado se midió RV en respuesta máxima relativa (Emax%KCl, contracción máxima normalizada respecto a contracción a KCl) como en sensibilidad (EC50, concentración que genera 50% de respuesta) de arterias tumorales de colon (TU), comparadas con arterias extratumorales (ET) del mismo paciente y arterias mesentéricas de pacientes sin cáncer (NT), en respuesta a KCl ( $4 \times 10^{-2}$  M), fenilefrina (FE,  $5 \times 10^{-8}$ – $10^{-5}$  M); endotelina-1 (ET-1  $10^{-9}$ – $10^{-7}$  M), U-46619 (análogo del tromboxano A<sub>2</sub>,  $10^{-15}$ – $10^{-7}$  M), y bradikina (BK,  $10^{-9}$ – $10^{-5}$  M), comparando con ANOVA y t de Student,  $p < 0.05$ . La siguiente tabla muestra los resultados.

Agonista	Emax (%KCl)				EC50 (M)			
	TU	ET	NT	p	TU	ET	NT	p
KCl	4,84±0,4 <sup>a</sup>	2,9±0,3 <sup>a</sup>	2,9±0,77*	0,01	-	-	-	-
FE	123,8±7,4	128,2±4,1	59,23±3,5	0,0003	1,08×10 <sup>-6</sup> ±0,4	1,14×10 <sup>-6</sup> ±0,5	1,08×10 <sup>-6</sup> ±0,14	0,1
ET-1	86,5±12,1	122,3±21,3	99,05±10,8	0,3	3,1×10 <sup>-8</sup> ±0,3	3,48×10 <sup>-8</sup> ±0,5	3,5×10 <sup>-8</sup> ±0,32	0,7
U-46619	153,1±8,05	144,5±9,2	130,3±5,1	0,5	2,543×10 <sup>-9</sup> ±1,3	2,1×10 <sup>-9</sup> ±1,1	3,4×10 <sup>-8</sup> ±0,44	0,0001
BK	92,7±1,9 <sup>b</sup>	80,5±4,5 <sup>b</sup>	-	0,1	3,8×10 <sup>-7</sup> ±1,3	3,1×10 <sup>-7</sup> ±0,2	-	0,7

M: Concentración molar. a Contracción máxima al KCl. b % de relajación respecto a contracción con U-46619. Resultados en media±error-estándar.

La mayor respuesta de TU pero no de NT al KCl sugiere diferencias histológicas que no hemos precisado. El aumento en Emax a FE y en EC50 U-46619 de TU y ET respecto a NT, sugiere que el microambiente tumoral favorece la respuesta contráctil en las arterias que lo irrigan: se ha reportado que el estrés oxidativo activa quinasas que promueven proliferación y resistencia a anticancerosos, e induce disfunción endotelial que empeora la vasodilatación. Los receptores beta-adrenérgicos participan en la iniciación y progresión del tumor; pero falta mayor evidencia sobre el rol de la señalización alfa-adrenérgica y del tromboxano A<sub>2</sub> en el control vascular en cáncer. ET-1 aumenta su expresión en cáncer, promoviendo mitogénesis y vasculogénesis tumoral, pero en nuestro trabajo la RV a ET-1 no cambió entre las arterias TU, ET y NT, similar a lo reportado por Ferrero en 2008, que también reportó aumento en expresión del receptor ET-B vascular, mientras que Liakou en 2012 reportó mayor expresión

del receptor ET-A en tejido tumoral. La mayor sensibilidad a U-46619 en TU y ET sugiere incremento en la actividad de los mecanismos dependientes del tromboxano A<sub>2</sub>, coincidiendo con lo reportado en mayor activación de receptores tromboxano-prostanoides, consecuente menor expresión de óxido nítrico sintasa endotelial que lesiona la vasodilatación. Nuestro análisis de relajación no presentó diferencias de RV a BK en Emax ni en EC50 entre TU y ET, similar a lo hallado por Ferrero, 2008, contradiciendo un posible daño endotelial, al menos en TU y ET. Estos resultados preliminares requieren contrastarse con arterias no tumorales, medir expresión diferencial de receptores, hacer histología evaluando integridad de la pared vascular, y cuantificar probable disfunción endotelial precisando mecanismos afectados, usando bloqueantes específicos.

1 Grupo PHYSIS, Departamento de Fisiología y Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín

2 Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín  
Correspondencia: Raúl Narvaez-Sanchez; raul.narvaez@udea.edu.co