



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), noviembre-diciembre 2024,
Volumen 8, Número 6.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i6

**MIMETISMO VASCULOGÉNICO:
MECANISMO ALTERNO DE VASCULARIZACIÓN
ADAPTADO POR EL TUMOR**

**VASCULOGENIC MIMICRY: ALTERNATIVE MECHANISM OF
VASCULARIZATION ADAPTED BY THE TUMOR**

Ana Karen Herrera Vargas

Universidad Autónoma de Guerrero, México

Miguel Ángel Barrera López

Universidad Autónoma de Guerrero, México

Lenin Martínez Gómez

Universidad Autónoma de Guerrero, México

Ana Elvira Zacapala Gomez

Universidad Autónoma de Guerrero, México

Osiris Hilario Fausto

Universidad Autónoma de Guerrero, México

Carlos Anibal Martínez Fierro

Universidad Autónoma de Guerrero, México

Carlos César Patiño Morales

Hospital Infantil de México Federico Gómez, México

César Sotelo Leyva

Universidad Autónoma de Guerrero, México

Miguel Angel Mendoza Catalán

Universidad Autónoma de Guerrero, México

Napoleón Navarro Tito

Universidad Autónoma de Guerrero, México

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i6.15398

Mimetismo Vasculogénico: Mecanismo Alterno de Vascularización Adaptado por el Tumor

Ana Karen Herrera Vargas¹09035553@uagro.mx<https://orcid.org/0009-0009-5677-8958>

Facultad de Ciencias Químico Biológicas
Laboratorio de Biología Celular del Cáncer
Universidad Autónoma de Guerrero
Chilpancingo, México

Miguel Ángel Barrera López18276716@uagro.mx<https://orcid.org/0009-0006-0109-9286>

Facultad de Ciencias Químico Biológicas
Laboratorio de Biología Celular del Cáncer
Universidad Autónoma de Guerrero
Chilpancingo, México

Lenin Martínez Gómez18307993@uagro.mx<https://orcid.org/0009-0001-7430-0634>

Facultad de Ciencias Químico Biológicas
Laboratorio de Biología Celular del Cáncer
Universidad Autónoma de Guerrero
Chilpancingo, México

Ana Elvira Zacapala Gomezzak_ana@yahoo.com.mx<https://orcid.org/0000-0003-4935-6094>

Facultad de Ciencias Químico Biológicas
Laboratorio de Investigación
en Bioactivos y Cáncer
Universidad Autónoma de Guerrero
Chilpancingo, México

Osiris Hilario Fausto12327166@uagro.mx<https://orcid.org/0009-0001-0956-5150>

Facultad de Ciencias Químico Biológicas
Laboratorio de Biología Celular del Cáncer
Universidad Autónoma de Guerrero
Chilpancingo, México

Carlos Anibal Martinez Fierroqbp.mtz9405@gmail.com<https://orcid.org/0009-0009-5234-8635>

Facultad de Ciencias Químico Biológicas
Laboratorio de Biología Celular del Cáncer
Universidad Autónoma de Guerrero
Chilpancingo, México

Carlos César Patiño Moralescarloresar@gmail.com<https://orcid.org/0000-0003-1995-0308>

Laboratorio de Investigación en Biología del
Desarrollo y Teratogénesis Experimental
Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez
Ciudad de México, México

César Sotelo Leyvacesarsotelo@uagro.mx<https://orcid.org/0000-0002-4710-4590>

Facultad de Ciencias Químico Biológicas
Laboratorio de Bioprospección
Universidad Autónoma de Guerrero
Chilpancingo, México

Miguel Angel Mendoza Catalánmamendoza@uagro.mx<https://orcid.org/0000-0002-6247-8590>

Facultad de Ciencias Químico Biológicas
Laboratorio de Investigación
en Bioactivos y Cáncer
Universidad Autónoma de Guerrero
Chilpancingo, México

Napoleón Navarro Titonnavarro@uagro.mx<https://orcid.org/0000-0003-4911-0545>

Facultad de Ciencias Químico Biológicas
Laboratorio de Biología Celular del Cáncer
Universidad Autónoma de Guerrero
Chilpancingo, México

¹ Autor principal:

Correspondencia: nnavarro@uagro.mx

RESUMEN

El cáncer es una patología que surge como consecuencia de modificaciones genéticas, epigenéticas y del microambiente y es un problema de salud pública a nivel mundial por su alta frecuencia y mortalidad; siendo los más frecuentes el cáncer de mama, pulmón, colorrectal, próstata, hígado y estómago. La mortalidad que se presenta en los pacientes con estos tipos de cáncer está asociada con la presencia de metástasis, es decir, con la formación de tumores secundarios en órganos diferentes donde se originó el tumor primario. La vasculogénesis tumoral es uno de los sellos distintivos del cáncer y participa en el inicio, progresión tumoral y la metástasis de las células cancerosas. Aun cuando se ha descrito que la angiogénesis es el proceso más frecuente durante la vasculogénesis tumoral; recientemente se ha reportado que las células tumorales activan una vía alterna a la angiogénesis, llamada mimetismo vasculogénico. El mimetismo vasculogénico es un proceso vascular que realizan las células cancerosas y que es un mecanismo independiente de las células endoteliales que se desarrolla principalmente en tumores agresivos, en respuesta a la hipoxia y a la terapia anti-angiogénica, aunque actualmente los mecanismos subyacentes a este proceso no han sido dilucidados por completo. Sin embargo, se ha planteado que el microambiente tumoral, los componentes de la matriz extracelular, las células madre cancerosas y los mecanismos como la transición epitelial-mesenquimal tienen un papel importante en este mimetismo vasculogénico. En esta revisión reportamos las principales moléculas y mecanismos que participan en la vascularización del tumor y que promueven la progresión tumoral en cáncer, haciendo énfasis en el mimetismo vasculogénico.

Palabras clave: mimetismo vasculogénico, cáncer, vascularización



Vasculogenic Mimicry: Alternative Mechanism of Vascularization Adapted by the Tumor

ABSTRACT

Cancer is a pathology that results as a consequence of genetic, epigenetic, and microenvironmental modifications and is a public health problem worldwide due to its high frequency and mortality; the most frequent cancers are breast, lung, colorectal, prostate, liver, and stomach. The mortality that occurs in patients with these cancers is associated with the presence of metastasis, that is, with the formation of secondary tumors in organs other than where the primary tumor originated. Tumor vasculogenesis is one of the hallmarks of cancer and participates in tumor initiation, progression, and metastasis of cancer cells. Although angiogenesis is the most frequent process related to tumor vasculogenesis, it has recently been reported that tumor cells activate an alternative pathway to angiogenesis called vasculogenic mimicry. Vasculogenic mimicry is vascular process performed by cancer cells. It is an endothelial cell-independent mechanism that develops mainly in aggressive tumors in response to hypoxia and anti-angiogenic therapy. Nevertheless, the mechanisms underlying this process have not been fully elucidated. However, it has been proposed that the tumor microenvironment, extracellular matrix components, cancer stem cells, and mechanisms such as epithelial-mesenchymal transition play an essential role in vasculogenic mimicry. In this review, we report the main molecules and mechanisms involved in tumor vascularization that promote tumor progression in cancer, emphasizing vasculogenic mimicry.

Keywords: vasculogenic mimicry, cáncer, vascularization

Artículo recibido 19 octubre 2024

Aceptado para publicación: 21 noviembre 2024



INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, se estima que solo en el año 2022; 9.7 millones de personas perdieron la vida a causa de esta patología y se registraron 20 millones de casos nuevos de cáncer. Así mismo, se estima que en el año 2050 se producirán 35 millones de casos nuevos, es decir, un aumento del 77% en comparación con el año 2022. Sin embargo, es importante mencionar que la proyección estimada podría elevarse debido a la prevalencia creciente de factores de riesgo en muchas partes del mundo (Bray et al., 2024). Entre los cánceres comunmente diagnosticados y asociados con mayor mortalidad en la población se encuentran el cáncer de mama, pulmón, colorrectal, próstata, estómago y el de hígado (Sung et al., 2021).

La metástasis es la principal causa de muerte en pacientes con cáncer, este proceso abarca una serie de eventos biológicos donde las células de un tumor primario adquieren la capacidad de diseminarse a través de la sangre, los vasos linfáticos o infiltración directa; lo que permite a las células tumorales reanudar la proliferación celular e invadir sitios distantes (Gerstberger et al., 2023). En las primeras etapas de la metástasis, la vascularización es un proceso esencial ya que permite la diseminación de las células tumorales y el establecimiento de colonias metastásicas en sitios secundarios; en este sentido, la Densidad Microvascular (DM: número de vasos) dentro de los tumores es un indicador pronóstico de metástasis para ciertos cánceres. El valor de la DM puede ayudar en la determinación de la estadificación, el potencial metastásico, recurrencia y predicción de supervivencia de los pacientes con cáncer (Bielenberg & Zetter, 2015).

Entre los principales mecanismos de vascularización asociado a los tumores, se ha descrito el desarrollo de la angiogénesis, vasculogénesis, cooptación vascular y el mimetismo vasculogénico (MV) (Zuazo-Gaztelu & Casanovas, 2019).

El MV es un proceso de vascularización poco estudiado, fue descrito por primera vez en 1999 y se define como la capacidad de las células tumorales para organizarse en estructuras tridimensionales, con patrones similares a canales que asemejan vasos sanguíneos que suministran nutrientes y oxígeno, necesarios para el crecimiento tumoral (López-Camarillo et al., 2020).

El desarrollo del MV se ha informado en diversas neoplasias malignas como el cáncer de mama, ovario, próstata, pulmón y glioblastoma.



Así mismo, el MV se ha correlacionado positivamente con el aumento en riesgo de metástasis, mal resultado clínico y disminución en tiempo de supervivencia (Angara et al., 2017). Entre las principales moléculas que regulan el desarrollo del MV se encuentran el marcador de células endoteliales VE-cadherina, además de otros factores como: ciclooxigenasa-2, galectina-3, nodal, factor tisular, twist, VEGF, factor de crecimiento transformante β , hipoxia, receptores hepatocelulares productores de eritropoyetina y metaloproteinasas de matriz (MMP) (Herrera-Vargas et al., 2021).

Si bien el MV es un proceso importante involucrado en la progresión del cáncer, actualmente es poco lo que se conoce de este mecanismo. Por este motivo, el objetivo de la presente revisión fue investigar el proceso del MV así como las principales moléculas y procesos relacionados con este evento.

METODOLOGÍA

La investigación bibliográfica se realizó a través de plataformas de datos como: PubMed, ResearchGate y Google scholar. La estrategia de búsqueda utilizada en la presente investigación fue a través de palabras claves como: cancer, tumor, vascularization, vasculogenesis, angiogenesis, vascular co-option, antiangiogenic therapy, mimicry vasculogenic, hypoxia, metalloproteinases, vascular endothelial growth factor, VE-cadherin, epithelial-mesenchymal transition, cancer stem cells y vimentin. Así como los operadores booleanos AND, OR y NOT. Es importante mencionar que todo el proceso de búsqueda se realizó únicamente en el idioma de inglés.

Se utilizó como filtro el año de publicación, considerando como más relevantes aquellos del presente año y desde el año 2000 (siempre que la información fuera lo suficientemente relevante).

Se incluyeron los artículos que: 1) Su información estuviera relacionada con los temas a discutir en este artículo, 2) que la información se relacionara con otros artículos publicados, 3) que la información fuera precisa, relevante, fundamentada y bien estructurada. Se excluyeron investigaciones con información repetida o sin fundamento. Los artículos seleccionados se analizaron mediante un proceso en forma progresiva que se basó en: 1) Lectura de los resúmenes, considerando aquellos afines a los objetivos de la presente investigación, 2) lectura de todo el artículo completo para extraer la información más relevante, 3) análisis de resultados, tablas y figuras, para corroborar la veracidad de lo reportado en el escrito.



Durante esta investigación existió como limitante; poca información acerca de las características del proceso de mimetismo vasculogénico, por lo que la imagen correspondiente a este proceso se realizó basándose en el conjunto de información extraída de los diferentes artículos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cáncer: sellos distintivos

El cáncer se define como una patología producto de modificaciones genéticas, epigenéticas y del microambiente local, cuyo resultado es la proliferación descontrolada por parte de las células transformadas (Brown et al., 2023). Para el desarrollo del cáncer existen tres procesos fundamentales e indispensables: (1) largos periodos de división celular y autorrenovación, (2) mutaciones genéticas y epigenéticas, (3) un microambiente tisular permisivo para el crecimiento y supervivencia de las células tumorales (Gatenby et al., 2020).

Así mismo, la progresión y desarrollo del cáncer se ha caracterizado por diferentes mecanismos distintivos, entre estos la reprogramación del metabolismo energético, inmortalidad replicativa, evasión de la respuesta inmune, inflamación, mantenimiento la señalización proliferativa, inestabilidad genómica y mutación, resistencia a la muerte celular, invasión, metástasis y angiogénesis (Hanahan, 2022).

Vascularización del tumor

Los vasos sanguíneos son parte del sistema circulatorio que transporta oxígeno y nutrientes a todos los tejidos y órganos del cuerpo. Los vasos sanguíneos suelen representar el 8% de la masa corporal de un ser humano adulto y se extiende por alrededor de 100 mil kilómetros de longitud (Yang et al., 2020). La capacidad adquirida para inducir la formación de una vasculatura funcional es una característica del cáncer; sin embargo, en los tumores los vasos suelen ser heterogéneos y, a menudo, inmaduros y aberrantes en morfología y función (Belotti et al., 2021).

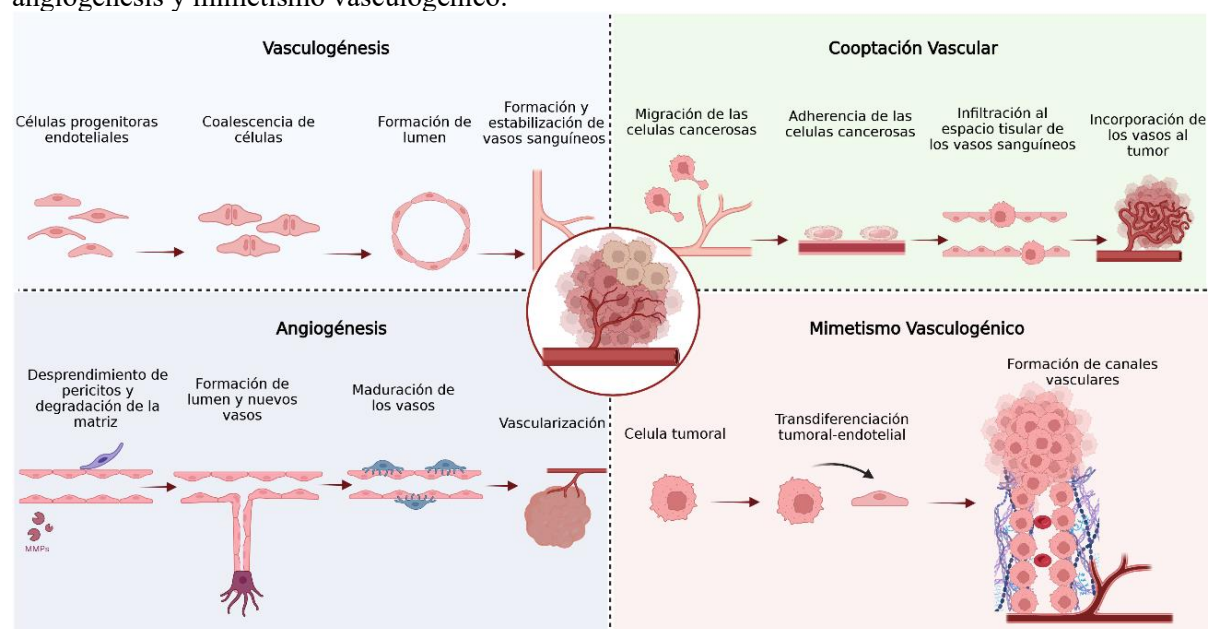
La vascularización juega un papel importante en el desarrollo del tumor ya que los vasos sanguíneos proporcionan nutrientes para el crecimiento del tumor, además son una ruta de escape para que las células tumorales entren a la circulación y promuevan metástasis en sitios secundarios (Bielenberg & Zetter, 2015).



Se ha demostrado que la vascularización tumoral genera inmunosupresión tumoral al inhibir la maduración de células dendríticas y la presentación de antígenos; el reclutamiento de células inmunosupresoras y la inhibición de la actividad de células T citotóxicas a través de factores angiogénicos (Jiang et al., 2020).

La vascularización tumoral está asociada con la inflamación, liberación de citocinas angiogénicas, vasodilatación y aumento del metabolismo tumoral. Así mismo, la vasculatura tumoral no se deriva necesariamente de la proliferación de células endoteliales y el surgimiento de nuevos capilares, actualmente se han descrito mecanismos de vascularización alternativos, como la vasculogénesis, cooptación vascular, angiogénesis y MV (Fig.1) (Ribatti & Pezzella, 2021).

Figura 1. Principales mecanismos de vascularización en el tumor: vasculogénesis, cooptación vascular, angiogénesis y mimetismo vasculogénico.



Mecanismos de vascularización tumoral

Vasculogénesis

La vasculogénesis se define como la diferenciación de células precursoras endoteliales o angioblastos, en células endoteliales; lo que genera la formación *de novo* de una red vascular primitiva (Kolte et al., 2016). La vasculogénesis ocurre principalmente durante el desarrollo prenatal, donde inicialmente se forma una red capilar primitiva antes de ser remodelada en redes jerárquicas más complejas de la vasculatura madura (Kim et al., 2019).

Durante el proceso de vasculogénesis, las células crecen a través de factores principales como el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF), Angiopoyetina 1 (ANG-1) y Factor de Crecimiento Transformante (TGF), sin la necesidad de la estimulación por hipoxia (Akbarian et al., 2022).

Aunque inicialmente se pensó que la vasculogénesis estaba vinculada exclusivamente al desarrollo del sistema cardiovascular en el embrión, evidencia reciente indica que un proceso similar puede contribuir a la creación de nuevos vasos sanguíneos en tejidos isquémicos y tumores (Markiewski et al., 2020).

Cooptación vascular

La cooptación vascular (VCO) es un proceso no angiogénico, utilizado por las células tumorales para colonizar. Durante la cooptación vascular las células cancerosas migran a lo largo de la superficie abluminal de los vasos preexistentes y se infiltran en el espacio tisular que existe entre estos, lo que en última instancia conduce a la incorporación de los vasos al tumor (Ribatti et al., 2023) . Los tumores cooptan vasos preexistentes para satisfacer sus demandas metabólicas sin necesidad de estimular la angiogénesis. El signo más evidente de cooptación vascular es la preservación de la arquitectura vascular bien organizada del tejido normal dentro del tumor (Kuczynski et al., 2019).

Durante la VCO, las células cancerosas se adhieren a la membrana basal de los vasos sanguíneos preexistentes mediante las integrinas, muestran una motilidad mejorada y un fenotipo mesenquimal. Otros componentes del microambiente tumoral como la matriz extracelular, las células inmunes o las vesículas extracelulares desempeñan papeles importantes en el mantenimiento de la cooptación vascular (Carrera-Aguado et al., 2024). Los estudios de tumores cerebrales sugieren la participación de factores solubles como la bradicinina, receptor 4 de quimiocina CXC (CXCR4) y Wnt 7a/b. Además, muchas células cancerosas expresan moléculas de adhesión, incluidas la integrina $\beta 1$, la integrina $\alpha 6$ y L1CAM (molécula de adhesión celular L1) (Y. Zhang et al., 2020) . La cooptación de vasos puede ser inducida por el bloqueo del VEGF en metástasis hepáticas colorrectales humanas y en modelos de ratón de carcinoma de células hepáticas, glioma, metástasis cerebrales y metástasis pulmonares de cáncer renal (Kuczynski & Reynolds, 2020).

En 1999, Holash y su equipo describieron la cooptación transitoria de vasos dependiente del tamaño del tumor que finalmente conduce a la angiogénesis bajo el control de la angiopoyetina-2 (Ang2) y



VEGF en modelos animales de tumores cerebrales astrocíticos primarios y de metástasis cerebrales (Latacz et al., 2020).

Angiogénesis

La angiogénesis por brote es la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes, donde las células endoteliales en punta son estimuladas para expresar proteasas, migrar, proliferar y formar nuevos canales vasculares (Peluzzo & Autieri, 2022). Los vasos sanguíneos tumorales están formados por células endoteliales asociadas al tumor que recubren el interior y pericitos que rodean los vasos externamente, los vasos controlan el paso de oxígeno y nutrientes hacia el tumor (Jeong et al., 2021). Los vasos en los tumores son heterogéneos y a menudo, inmaduros, con función y morfología aberrante. Tienen endotelio discontinuo, membrana basal y cobertura de pericitos, alta permeabilidad, fuga y mala perfusión; a pesar de esto, los vasos son necesarios para el crecimiento y la metástasis del tumor (Belotti et al., 2021). Dentro de los reguladores de la angiogénesis, la hipoxia desempeña un papel importante en la promoción de la angiogénesis tumoral, la subunidad alfa del factor inducible por hipoxia (HIF-1 α) puede inducir la transcripción de varios genes proangiogénicos como *VEGF*, *VEGFR1*, *ANGPTL4*, *EphA1*, *MMP2* y *MMP9* (Jiang et al., 2020). VEGF ha sido descrito como un factor de crecimiento específico liberado por las células tumorales durante la hipoxia, VEGF induce la mitogénesis y la migración de las células endoteliales; así mismo promueve la brotación y la formación de tubos vasculares (Lee et al., 2021). A su vez, el sistema angiopoyetina-Tie se considera un sistema vascular específico que controla la supervivencia de las células endoteliales y la maduración vascular a través del reclutamiento de pericitos (Thomas & Augustin, 2009).

Terapia anti-angiogénica

La angiogénesis se considera el mecanismo más importante de vascularización tumoral, convirtiéndose en la estrategia principal para el tratamiento de tumores sólidos, dando lugar al surgimiento de la terapia antiangiogénica (Cuypers et al., 2022). Se ha propuesto que la inhibición de la angiogénesis en los tumores podría ser un medio eficaz para mantener o inducir la latencia y potencialmente prevenir la metástasis (Kuczynski et al., 2019). Aunque los estudios moleculares han indicado que numerosos reguladores participan en la angiogénesis tumoral, la investigación sobre inhibidores angiogénicos



todavía se centra en la vía de señalización VEGF/VEGFR debido a su predominio en el sistema angiogénico (X. Liu et al., 2023).

Dentro de la terapia antiangiogénica, los bloqueadores del VEGF actúan sobre el reconocimiento y neutralización de todas las formas bioactivas de VEGF, previniendo la activación de los receptores VEGFR y en consecuencia inhibiendo el crecimiento tumoral (Lopes-Coelho et al., 2021). Entre los fármacos aprobados por la FDA para la inhibición de VEGF/VEGFR se encuentran el sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib, ramucirumab, bevacizumab y sevacizumab (Elebiyo et al., 2022).

Sin embargo, se ha reportado que muchos fármacos dirigidos contra la angiogénesis no han tenido efectos satisfactorios; razón por la que algunos investigadores han propuesto que esto puede ser resultado de la activación de otros procesos relacionados con la vascularización como el mimetismo vasculogénico (Wei et al., 2021).

Mimetismo vasculogénico

El MV es un proceso donde las células tumorales adquieren la capacidad para transdiferenciarse en un estado similar a células madre. Posteriormente, estas células asumen un fenotipo y comportamiento similar al endotelial; lo que permite que formen estructuras vasculares para satisfacer las demandas metabólicas y de nutrientes al tejido neoplásico (Angara et al., 2017).

Existen dos tipos de mimetismo vasculogénico: tubular y de matriz. El mimetismo tubular está compuesto por células tumorales que imitan el endotelio formando canales huecos y perfundidos en forma de tubo; estos canales tumorales descansan sobre una matriz interna rica en glucoproteínas (Treppe et al., 2021).

Por otro lado, el mimetismo de matriz presenta células tumorales y tejido envuelto por proteínas de matriz como laminina, proteoglicano de heparán sulfato y colágenos IV y VI; en este caso las células tumorales necesitan dañar los vasos sanguíneos para permitir el flujo de plasma y glóbulos rojos hacia la matriz adyacente (Luo et al., 2020).

Dentro de los participantes activos del MV se encuentran la hipoxia, la transición epitelial-mesénquimal (TEM) y su relación con las células troncales; además de la participación de moléculas como MMPs, VEGF y VE-cadherina (X. Zhang et al., 2019).



Hipoxia

La hipoxia es un rasgo característico de la mayoría de los tumores sólidos y generalmente se define como un estado de oxigenación reducido que influye en la función biológica. La hipoxia tumoral puede activar la vascularización, aumentando así la invasión, el riesgo de metástasis y la supervivencia del tumor (Emami Nejad et al., 2021).

Las vías de señalización mediadas por la hipoxia están reguladas principalmente de manera intracelular, bajo el control del factor inducible por hipoxia (HIF). HIF se une al ADN como un heterodímero que consta de una subunidad α y una subunidad β . HIF-1 β se expresa de manera constitutiva, mientras que la regulación de HIF α está controlada por el estado de oxigenación del tejido (Sørensen & Horsman, 2020). Un gran número de estudios ha demostrado que la hipoxia está estrechamente relacionada con el desarrollo del mimetismo vasculogénico en múltiples tipos de tumores, incluido el cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de hígado y vesícula biliar (Wei et al., 2021).

En el microambiente tumoral hipóxico, HIF-1 α induce un incremento en la expresión de NRP1, posteriormente la señalización HIF-1 α /NRP1 da como resultado la activación de MMP-2, Vimentina y VE-cadherina (Fu et al., 2021). La hipoxia también desencadena la regulación positiva de RhoA/ROCK2 y Rac1/PAK, posteriormente modula la estabilización de HIF-1 α , lo que conlleva a una expresión elevada de vimentina con fosforilación en Ser72 y Ser56 y la secreción de VE-cadherina promoviendo así la transición epitelial-mesenquimal y el mimetismo vasculogénico (X. Zhang et al., 2020).

Por otro lado, se ha reportado que en células de cáncer oral HIF- α promueve el desarrollo del mimetismo mediante la expresión de VE-cadherina, EphA2, pEphA2 (S897), pERK1/2, MMP-2 y laminina-5 γ 2. Además, HIF-1 α regula la transición epitelial-mesenquimal y las características stem a través del aumento en la expresión de Vimentina, Snail, Twist y CD133 (Saha et al., 2023). De igual manera, se ha descrito que en células de cáncer colorrectal expuestas a hipoxia, promueven el aumento del ARN largo no codificante NORAD; lo que desencadena el desarrollo del mimetismo mediante el aumento de VE-cadherina (L. Zhang et al., 2022).



Metaloproteinasas de matriz

Las MMPs son una familia de endopeptidasas dependientes de zinc cuya función es la degradación de proteínas y glicoproteínas de la matriz extracelular, así como receptores de membrana, citocinas y factores de crecimiento (Laronha & Caldeira, 2020).

Las MMPs están estrictamente reguladas en cuatro niveles: (1) regulación de la expresión génica mediante mecanismos epigenéticos, transcripcionales y estabilidad del ARNm, (2) compartimentalización en vesículas y microdominios de membrana (3) activación a partir de una forma de zimógeno inactiva y (4) inhibición de proteólisis (Niland et al., 2021). Las MMPs promueven la proliferación, migración y diferenciación celular, se ha demostrado que también podrían desempeñar un papel en la apoptosis celular, respuesta inmune, angiogénesis y mimetismo vasculogénico (Cui et al., 2017).

Las MMP-2, MMP-9 y la cadena de laminina $\alpha 5\beta 2$ son proteínas que tienen un alto nivel de expresión en los tumores positivos para el mimetismo vasculogénico (Haiaty et al., 2020). Se ha indicado que tumores del estroma gastrointestinal, positivos para mimetismo vasculogénico, presentan una mayor expresión de MMP-2 y MMP-9 en comparación con tejidos negativos para este proceso biológico (Qie et al., 2009).

En un modelo *in vitro* de cáncer de mama, la inhibición de la angiogénesis promovió el desarrollo del mimetismo vasculogénico por células MDA-MB-231 mediante la expresión de los factores VE-cadherina, Twist1 y MMP-2 (H. Sun et al., 2017). Así mismo, en cáncer pulmonar de células grandes, la MMP-2 tiene la capacidad de inducir MV a través de la escisión de laminina 5 lo que conlleva a la activación de EGFR y las moléculas de señalización descendentes, algunas de las cuales participan en la reorganización y motilidad del citoesqueleto (Li et al., 2017).

VEGF

VEGF pertenece a una familia de proteínas homodiméricas que consta de 6 miembros: VEGF-A (VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y el factor de crecimiento placentario. VEGF es la forma más abundante, regula la proliferación, migración y activación de las células endoteliales, así como la promoción de la permeabilidad de los vasos sanguíneos (Hu & Olsen, 2016). El principal estímulo de la expresión de VEGF es la hipoxia, que promueve la unión de HIF-1 α al elemento de



respuesta a la hipoxia (HRE) en el promotor de VEGF, lo que resulta en una mayor expresión del factor de crecimiento (Mabeta & Steenkamp, 2022).

Se ha demostrado que la señalización de VEGF a través de su receptor VEGFR2 tiene un papel crítico en el proceso vasculogénico. En células de cáncer de ovario, el tratamiento con VEGF promueve la expresión de VE-cadherina, EphA2, MMP-2 y MMP-9, lo que contribuye a la plasticidad de la matriz y la formación del mimetismo vasculogénico (J. Wang et al., 2008). Así mismo, en células de melanoma la señalización de VEGF a través de su receptor VEGFR1 y a través de la transducción sinérgica de VEGF/VEGFR1/PI3K/PKC α y las vías de señalización de integrinas (Kirschmann et al., 2012). La asociación entre VEGF y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) promueve el desarrollo del mimetismo en células de melanoma corioideo ocular, a través de la vía de señalización Wnt5a/ β -catenina/AKT y la expresión de las proteínas VE-cadherina, EphA2 y MT1-MMP (Yuan et al., 2022). VEGF junto a PDGF promueve la formación de MV en células de melanoma ocular, a través de la vía de señalización Wnt5a/ β -catenina/AKT. Esto mediante el desarrollo de diferentes mecanismos como proliferación, migración e invasión celular; además de la expresión de VE-cadherina y EphA2 (Yuan et al., 2022).

VE-cadherina

La cadherina endotelial vascular (VE-cadherina) es la principal molécula de adhesión del endotelio, posee un dominio extracelular que regula la adhesión a través de interacciones homofílicas; mientras que su cola citoplasmática se asocia con el citoesqueleto de actina, proporcionando resistencia mecánica a la unión adhesiva (Grimsley-Myers et al., 2020). Aunque VE-cadherina solía considerarse específica para las células endoteliales, se ha demostrado su participación en el desarrollo del mimetismo vasculogénico caracterizándose como el determinante molecular más importante (X. Zhang et al., 2019).

Se ha demostrado que la expresión de VE-cadherina en células tumorales de melanoma da como resultado su capacidad para imitar células endoteliales y formar redes características del MV; además VE-cadherina media la unión entre las células de melanoma altamente agresivas que forman los canales vasculogénicos (Hendrix et al., 2001). Así mismo, se ha sugerido que VE-cadherina y EphA2 actúan de manera coordinada como regulador clave en el proceso del mimetismo vasculogénico en melanoma.



VE-cadherina y EphA2 podrían interactuar, directa o indirectamente, durante el MV. La eliminación de VE-cadherina resulta en la reorganización de EphA2 en la superficie de las células, una acumulación de EphA2 en el citoplasma y la posterior desfosforilación de EphA2 (Hess et al., 2006).

La expresión anormal de VE-cadherina en células de melanoma metastásico, junto con su fosforilación permanente en Y568, favorece la inducción del MV mediante la cooperación de β -catenina con VE-cadherina y mejorando la transcripción de los genes c-Myc y Twist-1 (Delgado-Bellido et al., 2023). En células de cáncer de próstata el desarrollo del MV está regulado por la interacción entre VE-cadherina/EphA2/Twist, lo que a su vez activa la vía de señalización AKT/MM-P2/LAMC2 desencadenando la formación de canales vasculogénicos (D.-S. Han et al., 2022).

Transición Epitelial-Mesenquimal, Células Stem Cancerosas y su relación con el Mimetismo Vasculogénico

La TEM es un proceso fisiológico reversible, en el que las células epiteliales pierden su polaridad apico-basal y sus contactos célula-célula, mientras adquieren una morfología fusiforme similar a la mesenquimal con propiedades migratorias-móviles mejoradas y resistencia a la anoikis (Jonckheere et al., 2022). Durante la TEM existe una represión de marcadores epiteliales como E-cadherina, Desmoplaquina y Ocludina, además de un aumento de marcadores mesenquimales como N-cadherina, Vimentina, fibronectina, Snail, ZEB, Twist, FOX, SOX y Metaloproteinasas (Ribatti et al., 2020).

Por otro lado, las células stem cancerosas son una subpoblación de células malignas con capacidad de auto-renovación y proliferación, generando nuevas células madre y células hijas que experimentan diferenciación. Las células stem son pluripotentes, es decir, pueden dar lugar a diferentes linajes de células hijas (Biserova et al., 2021). Además, se han asociado con la resistencia a fármacos, supervivencia, metástasis, crecimiento celular y angiogénesis tumoral (J. Han et al., 2020). Se caracterizan por expresar ciertos marcadores de superficie como ABCB5, ABCG2, ALDH1, BMI-1, CD24, CD34, CD44, CD90, CD117, CD133, c-MYC, CXCR4, DLL4, EpCAM, LgR5, OCT4 y SOX2 (Makena et al., 2020). Recientemente se ha demostrado que la TEM y las células stem aceleran la formación del MV al estimular la plasticidad de las células tumorales, remodelar la matriz extracelular y conectar los canales de MV con los vasos sanguíneos del huésped (B. Sun et al., 2017).



Las células de cáncer de mama MDA-MB-231, han mostrado capacidad para formar colonias con morfología de holoclón (capacidad de proliferación y autorrenovación) y elevada expresión de los marcadores CD133, VE-cadherina, MMP-2 y MMP-9. Estas características demostraron una correlación positiva con el desarrollo del MV, esto sugiere que las células MDA-MB-231 con características stem pueden tener capacidad de transdiferenciación, contribuir al desarrollo del MV y jugar un papel importante en la recaída y progresión del tumor (T. J. Liu et al., 2013).

La expresión de ZEB1 se ha asociada con la formación del MV, debido a su papel en la regulación de proteínas relacionadas con la TEM y el fenotipo stem como: VE-cadherina, vimentina y CD133; tanto en células de cáncer de próstata PC3 y DU-145 como en tejido tumoral. ZEB1 también facilita la migración, invasión y clonogenicidad de las células tumorales. Así mismo se ha descrito que la señalización de Src media los efectos de ZEB1 en la formación de MV y la expresión génica, por lo que podría existir una estrecha interacción entre ZEB1/TEM/Stem y la formación de MV (H. Wang et al., 2018).

La vía de señalización TGF- β 1/ROCK promueve la migración, invasión, proliferación y formación de MV; al aumentar la expresión de los marcadores de TEM y MV: VE-cadherina y vimentina en células de cáncer hepático HepG2 y MHCC-97H. A su vez ROCK desempeña un papel central en la formación del MV, al regular de manera positiva la expresión de EPCAM lo que sugeriría un fenotipo pluripotencial característico del fenotipo stem (X. Zhang et al., 2020).

La hipoxia es un factor que acelera la formación del MV en células de carcinoma adenoide quístico salival (SACC) SACC-LM Y SACC-83, a través de la expresión de VEGF una molécula crítica que regula el desarrollo de la TEM aumentando los niveles de N-cadherina, vimentina, CD44 y ALDH1. Así mismo el desarrollo del MV se ha asociado positivamente con el estadio clínico, metástasis, expresión de VEGFA y HIF-1 α en muestras de SACC (H.-F. Wang et al., 2019).

Nodal, una proteína importante en el desarrollo embrionario, promueve la activación de la vía Smad2/3 aumentando la expresión de los factores de transcripción Slug, Snail y c-Myc para inducir la TEM, promoviendo así la formación de MV en células de cáncer de mama MCF-7 y MDA-MB-231. Además, el análisis de la expresión de Nodal en tejido de cáncer de mama se correlacionó significativamente con

la formación de MV, metástasis tumoral, grado de diferenciación, estadio TNM y mal pronóstico (Gong et al., 2016).

De igual manera, se ha demostrado que las células MDA-MB-231 expresan los marcadores troncales ALDH1 y CD133, lo que les confiere mayor capacidad para formar y recubrir canales característicos de MV.

Además, el injerto de células MDA-MB-231 positivas para ALDH1 y CD133; en ratones TA2 da como resultado tumores de mayor tamaño, aumento en la formación de MV e incremento en la expresión de VE-cadherina y Twist1. En muestras de tejido tumoral de cáncer de mamá triple negativo, se encontró un aumento en la expresión de ALDH1, CD133 y CD24; lo que se relacionó con una disminución en la supervivencia de los pacientes (H. Sun et al., 2019).

Tabla 1. Proteínas asociadas al desarrollo del mimetismo vasculogénico

Marcador de MV	Niveles	Tipo de cáncer	Implicación Biológica
MMP-9	Tejido: 483-73.9 ng/mg Plasma: 56.5-7.9 ng/mL	Cáncer colorrectal	Disminución de supervivencia, metástasis, invasión linfática y venosa.
	Plasma: 122.4 ng/mL	Cáncer gástrico	
MMP-2	Tejido: 180.4-99.3 ng/mg Plasma: 568.9-44.8 ng/mL	Cáncer colorrectal	Mal pronóstico y metástasis
	Séricos: 249 ng/mL	Cáncer de mama	
VEGF	Séricos: 92-390 pg/mL	Cáncer de mama	Vascularización tumoral
	Plasmáticos: 37-310 pg/mL		
	Citosol: 140-693 pg/mL		
	Suero: 129-323 pg/mL	Cáncer de próstata	
	Plasma: 32-730 pg/mL		
	Suero: 66-563 pg/mL	Cáncer colorrectal	
	Plasma: 19-211 pg/mL		
	Séricos: 2.10-1.87 ng/mL	Cáncer colorrectal	
	Séricos: 0.55-0.72 mg/mL	Cáncer de mama	
VE-cadherina			Mal pronóstico, disminución de supervivencia y vascularización tumoral
Vimentina	Séricos: 271.5-165.9 ng/mL	Carcinoma hepatocelular	Reordenamiento de filamentos, migración y adhesión celular.
	Séricos: 119.6-237.8 ng/mL	Glioma	
EpCAM	Séricos: 0.240-0.833 ng/mL	Cáncer de páncreas	Mal pronóstico
	Plasma: 44.99 pg/mL		

(Gebauer et al., 2014; Kut et al., 2007; Rochefort et al., 2017; Saito et al., 2023; Skerenova et al., 2017; Sulkowska et al., 2006; S. Sun et al., 2010; Torres et al., 2019; Tutton et al., 2003; Wu et al., 2007)



CONCLUSIONES

En este estudio se abordó un tema muy importante en la biología del cáncer que es la vascularización del tumor, con énfasis en el mimetismo vasculogénico, una alternativa a la angiogénesis, que adoptan las células tumorales para la obtención de nutrientes y de oxígeno para el crecimiento tumoral. Esta adaptación de las células tumorales para mimetizarse como células endoteliales y formar estructuras similares a los vasos sanguíneos ha sido una forma de resistencia a la terapia anti-angiogénica. Biológicamente, la activación del programa del mimetismo vasculogénico en los tumores sólidos tiene también implicaciones en la progresión del tumor, ya que adquieren una capacidad invasiva y metastásica mayor. Estos hallazgos son muy interesantes ya que aquí se describe la estrecha relación del mimetismo vasculogénico, el proceso de transición epitelial-mesenquimal y la adquisición de características de células stem cancerosas.

A nivel molecular, el mimetismo vasculogénico está relacionado con marcadores que se sobreexpresan son dos metaloproteasas de matriz: MMP-2 y MMP-9, el factor de crecimiento VEGF, la proteína de adhesiones celulares VE-cadherina, la proteína de los filamentos intermedios vimentina y la molécula de adhesión celular EpCAM.

Considerando que estas moléculas están participando en el desarrollo del mimetismo vasculogénico, deberán ser un tema de estudio en el futuro para su caracterización completa y que eventualmente sean considerados como blancos moleculares en la terapia del cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Akbarian, M., Bertassoni, L. E., & Tayebi, L. (2022). Biological aspects in controlling angiogenesis: current progress. *Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS*, 79(7), 349.
<https://doi.org/10.1007/s00018-022-04348-5>
- Angara, K., Borin, T. F., & Arbab, A. S. (2017). Vascular Mimicry: A Novel Neovascularization Mechanism Driving Anti-Angiogenic Therapy (AAT) Resistance in Glioblastoma. *Translational Oncology*, 10(4), 650–660.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tranon.2017.04.007>
- Belotti, D., Pinessi, D., & Taraboletti, G. (2021). Alternative Vascularization Mechanisms in Tumor Resistance to Therapy. *Cancers*, 13(8). <https://doi.org/10.3390/cancers13081912>



Bielenberg, D. R., & Zetter, B. R. (2015). The Contribution of Angiogenesis to the Process of Metastasis. *Cancer Journal* (Sudbury, Mass.), 21(4), 267–273.

<https://doi.org/10.1097/PPO.000000000000138>

Biserova, K., Jakovlevs, A., Uljanovs, R., & Strumfa, I. (2021). Cancer Stem Cells: Significance in Origin, Pathogenesis and Treatment of Glioblastoma. In *Cells* (Vol. 10, Issue 3).

<https://doi.org/10.3390/cells10030621>

Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263.

<https://doi.org/10.3322/caac.21834>

Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the Definition of Cancer. *Molecular Cancer Research : MCR*, 21(11), 1142–1147.

<https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411>

Carrera-Aguado, I., Marcos-Zazo, L., Carrancio-Salán, P., Guerra-Paes, E., Sánchez-Juanes, F., & Muñoz-Félix, J. M. (2024). The Inhibition of Vessel Co-Option as an Emerging Strategy for Cancer Therapy. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 25, Issue 2).

<https://doi.org/10.3390/ijms25020921>

Cui, N., Hu, M., & Khalil, R. A. (2017). Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 147, 1–73.

<https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>

Cuypers, A., Teuwen, L.-A., Bridgeman, V. L., de Rooij, L. P. M. H., Eelen, G., Dewerchin, M., Cantelmo, A. R., Kalucka, J., Bouché, A., Vinckier, S., Carton, A., Manderveld, A., Vermeulen, P. B., Reynolds, A. R., & Carmeliet, P. (2022). Generation of vessel co-option lung metastases mouse models for single-cell isolation of metastases-derived cells and endothelial cells. *STAR Protocols*, 3(4), 101691. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2022.101691>

Delgado-Bellido, D., Zamudio-Martínez, E., Fernández-Cortés, M., Herrera-Campos, A. B., Olmedo-Pelayo, J., Perez, C. J., Expósito, J., de Álava, E., Amaral, A. T., Valle, F. O., Diaz, A. G., & Oliver, F. J. (2023). VE-Cadherin modulates β -catenin/TCF-4 to enhance Vasculogenic



- Mimicry. *Cell Death & Disease*, 14(2), 135. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05666-7>
- Elebiyo, T. C., Rotimi, D., Evbuomwan, I. O., Maimako, R. F., Iyobhebhe, M., Ojo, O. A., Oluba, O. M., & Adeyemi, O. S. (2022). Reassessing vascular endothelial growth factor (VEGF) in anti-angiogenic cancer therapy. *Cancer Treatment and Research Communications*, 32, 100620. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2022.100620>
- Emami Nejad, A., Najafgholian, S., Rostami, A., Sistani, A., Shojaeifar, S., Esparvarinha, M., Nedaeinia, R., Haghighjooy Javanmard, S., Taherian, M., Ahmadlou, M., Salehi, R., Sadeghi, B., & Manian, M. (2021). The role of hypoxia in the tumor microenvironment and development of cancer stem cell: a novel approach to developing treatment. *Cancer Cell International*, 21(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01719-5>
- Fu, R., Du, W., Ding, Z., Wang, Y., Li, Y., Zhu, J., Zeng, Y., Zheng, Y., Liu, Z., & Huang, J. (2021). HIF-1 α promoted vasculogenic mimicry formation in lung adenocarcinoma through NRP1 upregulation in the hypoxic tumor microenvironment. *Cell Death & Disease*, 12(4), 394. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03682-z>
- Gatenby, R. A., Avdieiev, S., Tsai, K. Y., & Brown, J. S. (2020). Integrating genetic and nongenetic drivers of somatic evolution during carcinogenesis: The biplane model. *Evolutionary Applications*, 13(7), 1651–1659. <https://doi.org/10.1111/eva.12973>
- Gebauer, F., Struck, L., Tachezy, M., Vashist, Y., Wicklein, D., Schumacher, U., Izbicki, J. R., & Bockhorn, M. (2014). Serum EpCAM expression in pancreatic cancer. *Anticancer Research*, 34(9), 4741–4746.
- Gerstberger, S., Jiang, Q., & Ganesh, K. (2023). Metastasis. *Cell*, 186(8), 1564–1579. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.003>
- Gong, W., Sun, B., Zhao, X., Zhang, D., Sun, J., Liu, T., Gu, Q., Dong, X., Liu, F., Wang, Y., Lin, X., & Li, Y. (2016). Nodal signaling promotes vasculogenic mimicry formation in breast cancer via the Smad2/3 pathway. *Oncotarget*, 7(43), 70152–70167. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12161>
- Grimsley-Myers, C. M., Isaacson, R. H., Cadwell, C. M., Campos, J., Hernandez, M. S., Myers, K. R., Seo, T., Giang, W., Griendling, K. K., & Kowalczyk, A. P. (2020). VE-cadherin endocytosis



- controls vascular integrity and patterning during development. *The Journal of Cell Biology*, 219(5). <https://doi.org/10.1083/jcb.201909081>
- Haiaty, S., Rashidi, M.-R., Akbarzadeh, M., Maroufi, N. F., Yousefi, B., & Nouri, M. (2020). Targeting vasculogenic mimicry by phytochemicals: A potential opportunity for cancer therapy. *IUBMB Life*, 72(5), 825–841. <https://doi.org/10.1002/iub.2233>
- Han, D.-S., Lee, H.-J., & Lee, E.-O. (2022). Resveratrol suppresses serum-induced vasculogenic mimicry through impairing the EphA2/twist-VE-cadherin/AKT pathway in human prostate cancer PC-3 cells. *Scientific Reports*, 12(1), 20125. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24414-z>
- Han, J., Won, M., Kim, J. H., Jung, E., Min, K., Jangili, P., & Kim, J. S. (2020). Cancer stem cell-targeted bio-imaging and chemotherapeutic perspective. *Chemical Society Reviews*, 49(22), 7856–7878. <https://doi.org/10.1039/d0cs00379d>
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
- Hendrix, M. J., Seftor, E. A., Meltzer, P. S., Gardner, L. M., Hess, A. R., Kirschmann, D. A., Schatteman, G. C., & Seftor, R. E. (2001). Expression and functional significance of VE-cadherin in aggressive human melanoma cells: role in vasculogenic mimicry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(14), 8018–8023. <https://doi.org/10.1073/pnas.131209798>
- Herrera-Vargas, A. K., García-Rodríguez, E., Olea-Flores, M., Mendoza-Catalán, M. A., Flores-Alfaro, E., & Navarro-Tito, N. (2021). Pro-angiogenic activity and vasculogenic mimicry in the tumor microenvironment by leptin in cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 62, 23–41. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.10.006>
- Hess, A. R., Seftor, E. A., Gruman, L. M., Kinch, M. S., Seftor, R. E. B., & Hendrix, M. J. C. (2006). VE-cadherin regulates EphA2 in aggressive melanoma cells through a novel signaling pathway: Implications for vasculogenic mimicry. *Cancer Biology & Therapy*, 5(2), 228–233. <https://doi.org/10.4161/cbt.5.2.2510>
- Hu, K., & Olsen, B. R. (2016). The roles of vascular endothelial growth factor in bone repair and



- regeneration. *Bone*, 91, 30–38. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.06.013>
- Jeong, J.-H., Ojha, U., & Lee, Y. M. (2021). Pathological angiogenesis and inflammation in tissues. *Archives of Pharmacal Research*, 44(1), 1–15. <https://doi.org/10.1007/s12272-020-01287-2>
- Jiang, X., Wang, J., Deng, X., Xiong, F., Zhang, S., Gong, Z., Li, X., Cao, K., Deng, H., He, Y., Liao, Q., Xiang, B., Zhou, M., Guo, C., Zeng, Z., Li, G., Li, X., & Xiong, W. (2020). The role of microenvironment in tumor angiogenesis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR*, 39(1), 204. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01709-5>
- Jonckheere, S., Adams, J., De Groote, D., Campbell, K., Berx, G., & Goossens, S. (2022). Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) as a Therapeutic Target. *Cells, Tissues, Organs*, 211(2), 157–182. <https://doi.org/10.1159/000512218>
- Kim, S., Bruyas, A., Pan, C.-C., Stahl, A. M., & Yang, Y. (2019). Vascularized Tissue Regenerative Engineering Using 3D Bioprinting Technology (R. B. T.-E. of B. E. Narayan (ed.); pp. 696–706). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.99902-1>
- Kirschmann, D. A., Seftor, E. A., Hardy, K. M., Seftor, R. E. B., & Hendrix, M. J. C. (2012). Molecular pathways: vasculogenic mimicry in tumor cells: diagnostic and therapeutic implications. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 18(10), 2726–2732. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3237>
- Kolte, D., McClung, J. A., & Aronow, W. S. (2016). Chapter 6 - Vasculogenesis and Angiogenesis (W. S. Aronow & J. A. B. T.-T. R. in C. A. D. McClung (eds.); pp. 49–65). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802385-3.00006-1>
- Kuczynski, E. A., & Reynolds, A. R. (2020). Vessel co-option and resistance to anti-angiogenic therapy. *Angiogenesis*, 23(1), 55–74. <https://doi.org/10.1007/s10456-019-09698-6>
- Kuczynski, E. A., Vermeulen, P. B., Pezzella, F., Kerbel, R. S., & Reynolds, A. R. (2019). Vessel co-option in cancer. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 16(8), 469–493. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0181-9>
- Kut, C., Mac Gabhann, F., & Popel, A. S. (2007). Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer. *British Journal of Cancer*, 97(7), 978–985. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603923>



- Laronha, H., & Caldeira, J. (2020). Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. In Cells (Vol. 9, Issue 5). <https://doi.org/10.3390/cells9051076>
- Latacz, E., Caspani, E., Barnhill, R., Lugassy, C., Verhoef, C., Grünhagen, D., Van Laere, S., Fernández Moro, C., Gerling, M., Dirix, M., Dirix, L. Y., & Vermeulen, P. B. (2020). Pathological features of vessel co-option versus sprouting angiogenesis. *Angiogenesis*, 23(1), 43–54. <https://doi.org/10.1007/s10456-019-09690-0>
- Lee, H. J., Hong, Y. J., & Kim, M. (2021). Angiogenesis in Chronic Inflammatory Skin Disorders. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 21). <https://doi.org/10.3390/ijms222112035>
- Li, Y., Sun, B., Zhao, X., Wang, X., Zhang, D., Gu, Q., & Liu, T. (2017). MMP-2 and MMP-13 affect vasculogenic mimicry formation in large cell lung cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 21(12), 3741–3751. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13283>
- Liu, T. J., Sun, B. C., Zhao, X. L., Zhao, X. M., Sun, T., Gu, Q., Yao, Z., Dong, X. Y., Zhao, N., & Liu, N. (2013). CD133+ cells with cancer stem cell characteristics associates with vasculogenic mimicry in triple-negative breast cancer. *Oncogene*, 32(5), 544–553. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.85>
- Liu, X., Liang, H., Fang, H., Xiao, J., Yang, C., Zhou, Z., Feng, J., & Chen, C. (2023). Angiopoietin-1 promotes triple-negative breast cancer cell proliferation by upregulating carboxypeptidase A4. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 55(9), 1487–1495. <https://doi.org/10.3724/abbs.2023082>
- Lopes-Coelho, F., Martins, F., Pereira, S. A., & Serpa, J. (2021). Anti-Angiogenic Therapy: Current Challenges and Future Perspectives. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 7). <https://doi.org/10.3390/ijms22073765>
- López-Camarillo, C., Ruiz-García, E., Starling, N., & Marchat, L. A. (2020). Editorial: Neovascularization, Angiogenesis and Vasculogenic Mimicry in Cancer. In *Frontiers in oncology* (Vol. 10, p. 1140). <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01140>
- Luo, Q., Wang, J., Zhao, W., Peng, Z., Liu, X., Li, B., Zhang, H., Shan, B., Zhang, C., & Duan, C. (2020). Vasculogenic mimicry in carcinogenesis and clinical applications. *Journal of*



- Hematology & Oncology, 13(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00858-6>
- Mabeta, P., & Steenkamp, V. (2022). The VEGF/VEGFR Axis Revisited: Implications for Cancer Therapy. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 24). <https://doi.org/10.3390/ijms232415585>
- Makena, M. R., Ranjan, A., Thirumala, V., & Reddy, A. P. (2020). Cancer stem cells: Road to therapeutic resistance and strategies to overcome resistance. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, 1866(4), 165339. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.11.015>
- Markiewski, M. M., Daugherty, E., Reese, B., & Karbowniczek, M. (2020). The Role of Complement in Angiogenesis. *Antibodies* (Basel, Switzerland), 9(4). <https://doi.org/10.3390/antib9040067>
- Niland, S., Riscanevo, A. X., & Eble, J. A. (2021). Matrix Metalloproteinases Shape the Tumor Microenvironment in Cancer Progression. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1). <https://doi.org/10.3390/ijms23010146>
- Peluzzo, A. M., & Autieri, M. V. (2022). Challenging the Paradigm: Anti-Inflammatory Interleukins and Angiogenesis. *Cells*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/cells11030587>
- Qie, S., Sun, B.-C., Zhao, X.-L., Zhang, S.-W., Sun, T., Gao, S.-Y., & Wang, X.-H. (2009). [Correlation between expressions of matrix metalloproteinase-2 & 9 and vasculogenic mimicry in gastrointestinal stromal tumors]. *Zhonghua yi xue za zhi*, 89(16), 1106–1109.
- Ribatti, D., Annese, T., & Tamma, R. (2023). Vascular co-option in resistance to anti-angiogenic therapy. *Frontiers in Oncology*, 13, 1323350. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1323350>
- Ribatti, D., & Pezzella, F. (2021). Overview on the Different Patterns of Tumor Vascularization. *Cells*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/cells10030639>
- Ribatti, D., Tamma, R., & Annese, T. (2020). Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: A Historical Overview. *Translational Oncology*, 13(6), 100773. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100773>
- Rocheffort, P., Chabaud, S., Pierga, J.-Y., Tredan, O., Brain, E., Bidard, F.-C., Schiffler, C., Polena, H., Khalil-Mgharbel, A., Vilgrain, I., & Bachelot, T. (2017). Soluble VE-cadherin in metastatic breast cancer: an independent prognostic factor for both progression-free survival and overall survival. *British Journal of Cancer*, 116(3), 356–361. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.427>



- Saha, D., Mitra, D., Alam, N., Sen, S., Mustafi, S. M., Majumder, P. K., Majumder, B., & Murmu, N. (2023). Lupeol and Paclitaxel cooperate in hindering hypoxia induced vasculogenic mimicry via suppression of HIF-1 α -EphA2-Laminin-5 γ 2 network in human oral cancer. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 17(3), 591–608. <https://doi.org/10.1007/s12079-022-00693-z>
- Saito, T., Muragaki, Y., Komori, A., Nitta, M., Tsuzuki, S., Koriyama, S., Ro, B., & Kawamata, T. (2023). Increase in serum vimentin levels in patients with glioma and its correlation with prognosis of patients with glioblastoma. *Neurosurgical Review*, 46(1), 202. <https://doi.org/10.1007/s10143-023-02112-2>
- Skerenova, M., Mikulova, V., Capoun, O., Zima, T., & Tesarova, P. (2017). Circulating tumor cells and serum levels of MMP-2, MMP-9 and VEGF as markers of the metastatic process in patients with high risk of metastatic progression. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 161(3), 272–280. <https://doi.org/10.5507/bp.2017.022>
- Sørensen, B. S., & Horsman, M. R. (2020). Tumor Hypoxia: Impact on Radiation Therapy and Molecular Pathways. *Frontiers in Oncology*, 10, 562. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00562>
- Sulkowska, M., Famulski, W., Wincewicz, A., Moniuszko, T., Kedra, B., Koda, M., Zalewski, B., Baltaziak, M., & Sulkowski, S. (2006). Levels of VE-cadherin increase independently of VEGF in preoperative sera of patients with colorectal cancer. *Tumori*, 92(1), 67–71. <https://doi.org/10.1177/030089160609200111>
- Sun, B., Zhang, D., Zhao, N., & Zhao, X. (2017). Epithelial-to-endothelial transition and cancer stem cells: two cornerstones of vasculogenic mimicry in malignant tumors. *Oncotarget*, 8(18), 30502–30510. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8461>
- Sun, H., Yao, N., Cheng, S., Li, L., Liu, S., Yang, Z., Shang, G., Zhang, D., & Yao, Z. (2019). Cancer stem-like cells directly participate in vasculogenic mimicry channels in triple-negative breast cancer. *Cancer Biology & Medicine*, 16(2), 299–311. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0209>
- Sun, H., Zhang, D., Yao, Z., Lin, X., Liu, J., Gu, Q., Dong, X., Liu, F., Wang, Y., Yao, N., Cheng, S., Li, L., & Sun, S. (2017). Anti-angiogenic treatment promotes triple-negative breast cancer



invasion via vasculogenic mimicry. *Cancer Biology & Therapy*, 18(4), 205–213.

<https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1294288>

Sun, S., Poon, R. T. P., Lee, N. P., Yeung, C., Chan, K. L., Ng, I. O. L., Day, P. J. R., & Luk, J. M. (2010). Proteomics of hepatocellular carcinoma: serum vimentin as a surrogate marker for small tumors (≤ 2 cm). *Journal of Proteome Research*, 9(4), 1923–1930.

<https://doi.org/10.1021/pr901085z>

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249.

<https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Thomas, M., & Augustin, H. G. (2009). The role of the Angiopoietins in vascular morphogenesis. *Angiogenesis*, 12(2), 125–137. <https://doi.org/10.1007/s10456-009-9147-3>

Torres, A., Pac-Sosińska, M., Wiktor, K., Paszkowski, T., Maciejewski, R., & Torres, K. (2019). CD44, TGM2 and EpCAM as novel plasma markers in endometrial cancer diagnosis. *BMC Cancer*, 19(1), 401. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5556-x>

Treps, L., Faure, S., & Clere, N. (2021). Vasculogenic mimicry, a complex and devious process favoring tumorigenesis - Interest in making it a therapeutic target. *Pharmacology & Therapeutics*, 223, 107805. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107805>

Tutton, M. G., George, M. L., Eccles, S. A., Burton, S., Swift, R. I., & Abulafi, A. M. (2003). Use of plasma MMP-2 and MMP-9 levels as a surrogate for tumour expression in colorectal cancer patients. *International Journal of Cancer*, 107(4), 541–550. <https://doi.org/10.1002/ijc.11436>

Wang, H.-F., Wang, S.-S., Zheng, M., Dai, L.-L., Wang, K., Gao, X.-L., Cao, M.-X., Yu, X.-H., Pang, X., Zhang, M., Wu, J.-B., Wu, J.-S., Yang, X., Tang, Y.-J., Chen, Y., Tang, Y.-L., & Liang, X.-H. (2019). Hypoxia promotes vasculogenic mimicry formation by vascular endothelial growth factor A mediating epithelial-mesenchymal transition in salivary adenoid cystic carcinoma. *Cell Proliferation*, 52(3), e12600. <https://doi.org/10.1111/cpr.12600>

Wang, H., Huang, B., Li, B. M., Cao, K. Y., Mo, C. Q., Jiang, S. J., Pan, J. C., Wang, Z. R., Lin, H. Y., Wang, D. H., & Qiu, S. P. (2018). ZEB1-mediated vasculogenic mimicry formation associates



- with epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell phenotypes in prostate cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 22(8), 3768–3781.
<https://doi.org/10.1111/jcmm.13637>
- Wang, J., Sun, T., Zhao, X., Zhang, S., Gu, Q., Wang, X., Zhao, N., Qie, S., & Sun, B. (2008). Functional significance of VEGF-a in human ovarian carcinoma: Role in vasculogenic mimicry. *Cancer Biology & Therapy*, 7(5), 758–766. <https://doi.org/10.4161/cbt.7.5.5765>
- Wei, X., Chen, Y., Jiang, X., Peng, M., Liu, Y., Mo, Y., Ren, D., Hua, Y., Yu, B., Zhou, Y., Liao, Q., Wang, H., Xiang, B., Zhou, M., Li, X., Li, G., Li, Y., Xiong, W., & Zeng, Z. (2021). Mechanisms of vasculogenic mimicry in hypoxic tumor microenvironments. *Molecular Cancer*, 20(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01288-1>
- Wu, C.-Y., Wu, M.-S., Chiang, E.-P., Chen, Y.-J., Chen, C.-J., Chi, N.-H., Shih, Y.-T., Chen, G.-H., & Lin, J.-T. (2007). Plasma matrix metalloproteinase-9 level is better than serum matrix metalloproteinase-9 level to predict gastric cancer evolution. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 13(7), 2054–2060.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2299>
- Yang, G., Mahadik, B., Choi, J. Y., & Fisher, J. P. (2020). Vascularization in tissue engineering: fundamentals and state-of-art. *Progress in Biomedical Engineering (Bristol, England)*, 2(1).
<https://doi.org/10.1088/2516-1091/ab5637>
- Yuan, Y., Geng, B., Xu, X., Zhao, H., Bai, J., Dou, Z., Jia, S., Yu, X., & Luo, W. (2022). Dual VEGF/PDGF knockdown suppresses vasculogenic mimicry formation in choroidal melanoma cells via the Wnt5a/ β -catenin/AKT signaling pathway. *Acta Histochemica*, 124(1), 151842.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.acthis.2021.151842>
- Zhang, L., Wu, H., Zhang, Y., Xiao, X., Chu, F., & Zhang, L. (2022). Induction of lncRNA NORAD accounts for hypoxia-induced chemoresistance and vasculogenic mimicry in colorectal cancer by sponging the miR-495-3p/ hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α). *Bioengineered*, 13(1), 950–962. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2015530>
- Zhang, X., Zhang, J., Zhou, H., Fan, G., & Li, Q. (2019). Molecular Mechanisms and Anticancer Therapeutic Strategies in Vasculogenic Mimicry. *Journal of Cancer*, 10(25), 6327–6340.



<https://doi.org/10.7150/jca.34171>

Zhang, X., Zhang, J., Zhou, H., Liu, G., & Li, Q. (2020). Rho kinase mediates transforming growth factor- β 1-induced vasculogenic mimicry formation: involvement of the epithelial–mesenchymal transition and cancer stemness activity. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 52(4), 411–420. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmaa014>

Zhang, Y., Wang, S., & Dudley, A. C. (2020). Models and molecular mechanisms of blood vessel co-option by cancer cells. *Angiogenesis*, 23(1), 17–25. <https://doi.org/10.1007/s10456-019-09684-y>

Zuazo-Gaztelu, I., & Casanovas, O. (2019). Mechanisms of Tumor Angiogenesis BT - Tumor Angiogenesis: A Key Target for Cancer Therapy (D. Marmé (ed.); pp. 3–31). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-33673-2_1

