

Cursos

Medwave. Año IX, No. 8, Agosto 2009. Open Access, Creative Commons.

Cáncer ovárico epitelial: relación entre el factor de crecimiento nervioso (NGF) y la angiogénesis

Autora: Paulina Ormazábal Leiva⁽¹⁾

Filiación:

⁽¹⁾Laboratorio de Endocrinología y Biología de la Reproducción, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

doi: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2009.08.4074>

Ficha del Artículo

Citación: Ormazábal P. Cáncer ovárico epitelial: relación entre el factor de crecimiento nervioso (NGF) y la angiogénesis. *Medwave* 2009 Ago;9(8) doi: 10.5867/medwave.2009.08.4074

Fecha de publicación: 1/8/2009

Resumen

Este texto corresponde a un trabajo de revisión preparado por su autora en el desarrollo del Curso y Seminarios de Oncología Básica, realizado por el Centro de Oncología Preventiva y la Escuela de Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, entre abril y agosto de 2008. El Director del Curso es el Dr. José Manuel Ojeda.

Introducción

El ovario (gónada femenina) es un órgano de múltiples compartimientos, que posee diferentes y variadas propiedades biológicas. Las principales funciones de este órgano son la función gametogénica, que determina la producción de gametos femeninos y la función endocrina, que se manifiesta en la secreción de hormonas esteroidales, peptídicas y factores de crecimiento.

Desde el punto de vista de su estructura, el ovario tiene una corteza externa y una médula interna, la cual contiene la mayoría de los vasos sanguíneos y linfáticos. Rodeando al ovario se encuentra una capa simple de células mesoteliales conocidas como epitelio de superficie del ovario (ESO); esta monocapa de células planas a cuboidales deriva de la capa celómica y es capaz de secretar hormonas, factores de crecimiento y citoquinas; además presenta receptores para GnRH, FSH, LH, estrógeno, progesterona, andrógenos y EGF. El ESO participa en el transporte de materiales hacia y desde la cavidad peritoneal, en la ruptura ovulatoria cíclica y en su reparación (proliferación), por lo que su funcionamiento es dependiente de mediadores como hormonas y factores de crecimiento (1, 2). Ya que los ductos mülerianos, a partir de los cuales se desarrollan los tejidos del tracto reproductivo, se originan desde una invaginación del epitelio celómico, es posible que el ESO pueda mostrar características de tejidos derivados del ducto müleriano (trompas de Falopio, endometrio y cérvix), tales como la capacidad de transformación metaplástica (3).

El cáncer es la segunda causa de muerte en Chile y el cáncer de ovario constituye la primera causa de muerte de origen ginecológico. En países desarrollados los

carcinomas epiteliales de ovario son la cuarta o quinta causa más común de muerte entre los cánceres femeninos. De todas las neoplasias malignas ováricas humanas, aproximadamente 90% corresponden a carcinoma ovárico epitelial (COE); el resto se origina en células de la granulosa o, rara vez, en células del estroma o germinales (1).

Fenotípicamente el cáncer ovárico epitelial (COE) se encuentra entre los tumores más variables, es decir, puede expresar propiedades relacionadas con el epitelio de las trompas de Falopio (tumores serosos), del endometrio (tumores endometrioides) y del endocervix o epitelio colónico (tumores mucinosos). Aunque estos subtipos histológicos de COE difieren clínicamente en pronóstico y respuesta a tratamiento, no se conocen los determinantes específicos de esta variación (1).

Cáncer ovárico epitelial (COE): Etapas

- Etapa I: se define por la formación de quistes de inclusión epitelial que invaden la corteza del ovario. Se cree que estos cuerpos de inclusión se forman cuando las células quedan atrapadas en la herida creada en la ruptura folicular o durante la reabsorción lútea. El pronóstico es bueno si el quiste no se ha roto y el crecimiento es limitado a uno o ambos ovarios.
- Etapa II: se produce cuando el quiste se rompe y las células malignas se dispersan en la cavidad peritoneal.
- Etapa III: se caracteriza por el desarrollo de tumores que involucran a uno o ambos ovarios, con implantes peritoneales fuera de la pelvis y positividad para nodos retroperitoneales o inguinales.
- Etapa IV: se define por el crecimiento del ovario con metástasis diseminadas distantes (4).

El tejido tumorogénico derivado del epitelio superficial del ovario (OSE) se asocia cercanamente con el tejido estromal. La invasión tumoral requiere a menudo una asociación con el tejido estromal del huésped y la mayoría de los tumores de ovario tiene un componente parecido al estroma; por lo tanto, las interacciones entre las células epiteliales y estromales son importantes para el desarrollo, crecimiento, angiogénesis y metástasis del tumor (5).

Entre los factores de riesgo para COE está el tener familiares de primer grado que hayan desarrollado esta patología (madre, hermana, hija), mientras que los factores protectores lo constituyen el haber evitado la ovulación, por ejemplo mediante el uso de anticonceptivos orales, la multiparidad, la lactancia, la ligación tubaria y la histerectomía (4, 6).

Para explicar la etiología del COE se han propuesto numerosas hipótesis:

- Hipótesis de la ovulación incesante: la continua ruptura del epitelio de superficie del ovario y su posterior reparación origina daño en el DNA, puede provocar mutaciones en proto-oncogenes y genes supresores de tumores y esto puede llevar a una transformación de células normales hacia células tumorales (4).
- Hipótesis de las gonadotropinas: la excesiva exposición a gonadotropinas aumenta la producción de estrógenos por parte del ESO y podría contribuir a la transformación maligna, en forma directa o indirecta, a través de los estrógenos. Como los niveles de FSH y LH aumentan con la edad y son particularmente altos durante la menopausia, las tasas de COE aumentan en este período (3).
- Hipótesis hormonal: el exceso de estimulación androgénica sobre el ESO aumenta el riesgo de cáncer. Los andrógenos estimulan la proliferación celular en quistes de inclusión y ESO, mientras que la estimulación de progesterona sobre el ESO tiene un efecto protector (3).
- Hipótesis de la inflamación: la ovulación es un proceso inflamatorio durante el cual se producen localmente moléculas proinflamatorias y citoquinas. Estos mediadores inflamatorios, junto con la liberación de proteasas y colagenasas, puede favorecer la transformación de células del ESO, el crecimiento y la diseminación metastásica de los tumores (3).
- Hipótesis de la conversión epitelio-mesénquima de células del ESO: el ESO migra hacia la corteza mediante dos caminos: fragmentos del ESO producidos durante la ruptura folicular en la ovulación son removidos al estroma, o bien, a través de invaginaciones de la superficie, las cuales se forman con el transcurso de los años. Ambas situaciones llevan a la formación de quistes de inclusión, donde ocurren cambios displásicos y metaplásticos que pueden llevar a tumorigénesis (1).

Clasificación del COE según grado de diferenciación

Otro criterio por el cual los tumores epiteliales se clasifican es a través de su grado de diferenciación, lo cual refleja su comportamiento clínico. Estas categorías son:

- COE I (bien diferenciado): se encuentran estructuras papilares irregulares con malignidad celular, epitelio pseudoestratificado y algunos focos de invasión.
- COE II (moderadamente diferenciado): disminuyen las estructuras papilares debido a la presencia de zonas indiferenciadas, se observan núcleos atípicos y aumentan los focos de invasión.
- COE III (prácticamente indiferenciado): se observa una masa pobremente diferenciada, con pleomorfismo celular y nuclear y con muchos focos de invasión (7).

El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por un crecimiento celular descontrolado que resulta de una desregulación en la proliferación y la apoptosis. Para resguardar el crecimiento celular normal y evitar la progresión tumoral se requiere un control estricto de los factores que promueven el ciclo celular, como por ejemplo los factores de crecimiento. Estas moléculas son proteínas que se unen a sus receptores en la superficie celular activando señales de proliferación y/o diferenciación. Muchos factores de crecimiento son bastante versátiles, estimulan la división celular en distintos tipos celulares, mientras que otros son específicos para un tipo celular determinado (8).

Neurotrofinas

Se denomina neurotrofinas a una familia de factores de crecimiento dentro de la cual se incluyen: factor de crecimiento nervioso (NGF); factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF); neurotrofina 3 (NT-3); neurotrofina 4/5 (NT 4/5) y neurotrofina 6 (NT-6). Las neurotrofinas se unen a los receptores TrkA, TrkB, TrkC que unen NGF, BDNF y NT-3 y NT-4/5, respectivamente. Las vías reguladas por las neurotrofinas a través de los receptores Trk incluyen la proliferación y supervivencia, el crecimiento y remodelamiento axonal y dendrítico, el ensamblaje y remodelamiento del citoesqueleto, tráfico y fusión de membrana, formación, función y plasticidad de la sinapsis (9).

NGF interactúa con dos clases de receptores de membrana, se une al proto-oncogen p140 TrkA, el cual posee actividad quinasa intrínseca, y a un receptor secundario p75 NTR que pertenece a la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF) (10). El receptor p75 une todas las neurotrofinas. La activación de este receptor inicia la apoptosis en el contexto de neuronas Trk negativas, pero promueve supervivencia incluso a bajas concentraciones de NGF si TrkA es coexpresado en la superficie celular (11).

La estructura del complejo TrkA-NGF contiene un motivo conservado, común a todas las neurotrofinas, y un motivo específico para la unión de NGF al receptor. La unión de

NGF al receptor TrkA favorece su autofosforilación en varios residuos de tirosina, promoviendo la fosforilación de proteínas con homología a Src y la unión de colágeno, lo que finalmente se traduce en la activación de la proteína de Sos y la proteína Ras (10). A su vez, Ras es capaz de activar dos vías principales de transducción de señales: la vía de las proteínas quinasa activadas por mitógenos (MAP Kinasas/Erk) y la vía de la fosfatidilinositol 3 fosfato/Akt. Parece ser que Akt es el principal, pero no el único blanco de la fosfoinositol 3 quinasa y es responsable de 80% de la sobrevida inducida por NGF en neuronas simpáticas, principalmente a través de la fosforilación de Bad y Forkhead 1 (10).

En tejidos normales, la activación del receptor está altamente regulada. La activación promueve su internalización dentro de la vía de tránsito endocítica; posteriormente el receptor es regulado negativamente mediante ubiquitinización y degradación lisosomal o proteosómica. La ubiquitinización ocurre en una región conservada del dominio N-terminal del receptor: esta interacción es esencial para su regulación (12). La activación inapropiada del receptor (activación oncogénica) por mutación puntual, delección o formación quimérica debido a recombinación cromosómica, resulta en dimerización y activación espontánea de éste, independiente del ligando, con la consiguiente transducción de señal constante y transformación maligna asociada al desarrollo y progresión de varios tipos de cáncer como colon, tiroide y leucemia mieloide aguda (12, 13).

Oncogenes en COE

Los oncogenes proveen la base genética para la amplificación de *loci* celulares involucrados en el control de la proliferación celular (14). Muchos oncogenes son miembros de una compleja familia que codifica para proteínas tirosina quinasa. Algunos de estos genes codifican para proteínas citosólicas que a menudo se asocian a la cara citoplasmática de la membrana plasmática, por ejemplo, los genes virales v-src, v-abl (15). Otros son alelos transformantes de receptores de factores de crecimiento, como por ejemplo los oncogenes Trk quiméricos, que se generan por una recombinación genética en la cual se reemplaza la secuencia codificadora del dominio extracelular por otro gen, conservando el dominio transmembrana y el dominio tirosina quinasa del receptor trkA.

Se ha descrito tres oncogenes quiméricos. El primero es TRK, gen transformante humano que genera carcinoma de colon por un rearreglo somático que fusiona el gen de la tropomiosina no muscular (TPM3) con una secuencia que comparte una extensa homología con miembros de la superfamilia de proteínas tirosina quinasa, lo que resulta en el reemplazo del dominio extracelular (dominio de unión del ligando putativo) por el gen TPM3, confiriéndole un cambio conformacional al dominio quinasa que lo mantiene constitutivamente activo independientemente del ligando (15). Otro alelo transformante es TRK-T1 y TRK-T2 (según el largo de la fusión), donde se reemplaza el dominio extracelular por el gen TPR, que codifica para

una proteína del complejo de poro nuclear. Este rearreglo génico ha sido detectado en hepatocarcinoma de rata. El tercer oncogen quimérico es TRK-T3, en el cual se reemplaza el dominio extracelular por el gen TFG que codifica una proteína de función desconocida; este rearreglo ha sido reportado en condrosarcoma mixoide extraesquelético (16). Tacconelli y su grupo identificaron y caracterizaron una nueva variante de *splicing* alternativo: TrkAIII, que carece de los exones 6,7 y 9 y se expresa principalmente en neuroblastoma. TrkAIII es inducido por hipoxia y posee actividad tirosina quinasa constitutiva (vía PI3K/AKT/NF-κB), promoviendo el crecimiento tumoral; se asocia con varios tipos de cáncer, entre ellos neuroblastoma, carcinomas de colon, tiroide medular, próstata, y leucemia mieloide aguda (17).

Angiogénesis en el COE

La angiogénesis tumoral es el crecimiento de nuevos vasos hacia y desde dentro de un tumor. La neovascularización puede ser estimulada por factores liberados desde las células tumorales, células inflamatorias asociadas al tumor y/o desde la matriz extracelular (18). En este proceso los capilares se forman a partir de células endoteliales presentes en vasos sanguíneos, donde los nuevos capilares se pueden formar por brote o intususcepción.

La formación de nuevos capilares se lleva a cabo en cuatro fases:

1. Estímulo angiogénico sobre las células endoteliales de los vasos sanguíneos y proteólisis de la membrana basal.
2. Migración de estas células activadas hacia la matriz extracelular circundante.
3. Proliferación de estas células endoteliales.
4. Ensamblaje de las células endoteliales en capilares. Finalmente los pericitos migran hacia los nuevos capilares y envuelven la pared externa de los nuevos vasos, dándoles mayor resistencia y madurez funcional (19).

La vascularización del tumor es un proceso vital para la progresión de una neoplasia en cuanto a tamaño; además se ha comprobado que la angiogénesis no sólo influye en el crecimiento de los tumores, sino también en la metástasis tumoral (18).

La angiogénesis está regulada por factores de crecimiento que son específicos para la proliferación y diferenciación de las células endoteliales. Entre éstos, el factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF) es uno de los más importantes y otros factores como las angiopoyetinas, bFGF, PDGF y TGF-beta modifican y completan la respuesta angiogénica (19).

VEGF es un potente mitógeno de células endoteliales micro y macrovasculares derivadas de arterias, venas y vasos linfáticos, pero carece de actividad mitogénica en otros tipos celulares. Además, se ha encontrado que VEGF promueve la angiogénesis en modelos tridimensionales *in vitro*, induciendo a células endoteliales confluentes para

invadir geles de colágeno y formar estructuras semejantes a capilares (20). El gen de VEGF codifica para cinco isoformas proteicas a través de *splicing* alternativo: VEGF 121, 145, 165, 189 y 206. La isoforma VEGF 121 es secretada desde la célula, a diferencia de la isoforma VEGF 165 es parcialmente retenida en la superficie celular, mientras que el resto de las isoformas no son secretadas (21).

Se ha identificado dos receptores tirosina quinasa para VEGF, los receptores Flt-1 y KDR, que unen a VEGF con alta afinidad. El homólogo murino de KDR, Flk-1 comparte 85% de identidad de secuencia con el receptor KDR humano. Tanto Flt-1 como KDR/Flk-1 tienen siete dominios semejantes a inmunoglobulinas en la parte extracelular, una porción transmembrana y una secuencia consenso tirosina quinasa. Otro miembro de esta familia de receptores tirosina quinasa con estos siete dominios semejantes a Ig lo constituye el receptor Flt-4, el cual no une VEG sino que su ligando es un péptido relacionado a VEGF (VRP) llamado VEGF-C (20).

Una vez que VEGF se ha unido a su receptor se transmiten señales intracelulares vía MAP Kinasas que resultan en un aumento de la proliferación y de la migración de las células endoteliales. Además, esta activación produce una disminución de la apoptosis celular, que es consecuencia de la activación de la PI3K/Akt y aumento en Bcl-2. Por otro lado, VEGF disminuye la adhesión de las células endoteliales a la pared celular, mecanismo que facilita la separación y migración, que es necesaria para iniciar la angiogénesis. Estas funciones angiogénicas están mediadas fundamentalmente por el receptor Flk-1. Otras de las funciones de VEGF son el aumento de la permeabilidad vascular induciendo a edema y a la acumulación de las proteínas que participan en la adhesión celular, VEGF también facilita la migración leucocitaria, por lo cual este factor es un agente proangiogénico y proinflamatorio (19). El principal factor regulador de la síntesis y secreción del VEGF es la hipoxia de los tejidos, causada por procesos tan diferentes como la obstrucción arterial o durante la formación y metástasis tumoral (19).

Estudios de hibridación *in situ* han demostrado que el mRNA de VEGF está sobreexpresado en la mayoría de los tumores, entre ellos pulmón, tiroides, mama, gastrointestinales, riñón, vesícula, ovario, carcinomas de cuello uterino y angiosarcoma. Además se ha encontrado una correlación entre la expresión de mRNA de VEGF y la vascularidad del tumor (20). Por otro lado se ha encontrado una elevada expresión de mRNA de VEGF en tumores primarios y metastásicos de ovario, por lo que se cree que existiría una correlación entre sobreexpresión de VEGF y pronóstico en pacientes con carcinoma ovárico (22).

Un importante rol que se le ha adjudicado a NGF se relaciona con la angiogénesis. En un estudio en ratas recién nacidas tratadas con NGF durante 8 días se demostró que NGF al unirse con su receptor TrkA tiene un rol indirecto al estimular la inmunorreactividad del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) en neuronas

de ganglio cervical superior de estos animales. También se ha encontrado que en ovario de rata NGF incrementa la expresión de VEGF y el área de vasos sanguíneos (23, 21). Respecto al rol directo de NGF sobre la angiogénesis, se ha reportado que esta neurotrofina estimula la invasión celular y la formación de vasos mediante un aumento en la expresión de la metaloproteinasas de la matriz extracelular 2 (MMP-2) en células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) (24).

Recientemente se ha reportado una sobreexpresión del mRNA de trkA en cáncer de ovario en relación a ovarios normales, mientras que los niveles de mRNA para NGF no variaron entre ambos grupos. Además se encontraron niveles proteicos muy reducidos o casi ausentes de NGF y trkA en células del ESO en ovarios normales, mientras que estas proteínas se expresaron en altos niveles en células epiteliales de COE. Por otro lado, se ha determinado que NGF, en cultivos de explantes de COE, logra aumentar tanto la expresión génica de las tres isoformas de VEGF (121,165 y 189) como la expresión proteica, en forma dosis dependiente. Este efecto fue inhibido por inmunobloqueo de NGF y mediante la utilización de un inhibidor de receptores de tirosina quinasa (K252a) (21).

Referencias

1. Auersperg N, Wong AS, Choi KC, Kang SK, Leung PC. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocr Rev.* 2001 Apr;22(2):255-88. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Dyck HG, Hamilton TC, Godwin AK, Lynch HT, Maines-Bandiera S, Auersperg N. Autonomy of the epithelial phenotype in human ovarian surface epithelium: changes with neoplastic progression and with a family history of ovarian cancer. *Int J Cancer.* 1996 Dec 20;69(6):429-36. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Fleming JS, Beaugié CR, Haviv I, Chenevix-Trench G, Tan OL. Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypotheses. *Mol Cell Endocrinol.* 2006 Mar 9;247(1-2):4-21. [Epub 2005 Nov 16.](#) [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Murdoch WJ, McDonnell AC. Roles of the ovarian surface epithelium in ovulation and carcinogenesis. *Reproduction.* 2002 Jun;123(6):743-50. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Parrott JA, Nilsson E, Mosher R, Magrane G, Albertson D, Pinkel D, et al. Stromal-epithelial interactions in the progression of ovarian cancer: influence and source of tumor stromal cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2001 Apr 25;175(1-2):29-39. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Jordan S, Green A, Webb P. Benign epithelial ovarian tumours-cancer precursors or markers for ovarian cancer risk? *Cancer Causes Control.* 2006 Jun;17(5):623-32. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Scully RE. Classification of human ovarian tumors. *Environ Health Perspect.* 1987 Aug;73:15-25. [↑](#) | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
8. Ødegaard E, Staff AC, Abeler VM, Kopolovic J, Onsrud M, Lazarovici P, et al. The activated nerve growth factor receptor p-TrkA is selectively expressed in

- advanced-stage ovarian carcinoma. *Hum Pathol.* 2007 Jan;38(1):140-6. Epub 2006 Sep 25. ↑ | [PubMed](#) |
9. Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem.* 2003;72:609-42. Epub 2003 Mar 27. ↑ | [PubMed](#) |
 10. Davidson B, Reich R, Lazarovici P, Nesland JM, Skrede M, Risberg B, et al. Expression and activation of the nerve growth factor receptor TrkA in serous ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2003 Jun;9(6):2248-59. ↑ | [PubMed](#) |
 11. Nakagawara A. Trk receptor tyrosine kinases: a bridge between cancer and neural development. *Cancer Lett.* 2001 Aug 28;169(2):107-14. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 12. Mak HH, Peschard P, Lin T, Naujokas MA, Zuo D, Park M. Oncogenic activation of the Met receptor tyrosine kinase fusion protein, Tpr-Met, involves exclusion from the endocytic degradative pathway. *Oncogene.* 2007 Nov 8;26(51):7213-21. Epub 2007 May 28. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 13. Tacconelli A, Farina AR, Cappabianca L, Desantis G, Tessitore A, Vetuschi A, et al. TrkA alternative splicing: a regulated tumor-promoting switch in human neuroblastoma. *Cancer Cell.* 2004 Oct;6(4):347-60. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 14. Martin-Zanca D, Oskam R, Mitra G, Copeland T, Barbacid M. Molecular and biochemical characterization of the human trk proto-oncogene. *Mol Cell Biol.* 1989 Jan;9(1):24-33. ↑ | [PubMed](#) | [PMC](#) |
 15. Mitra G, Martin-Zanca D, Barbacid M. Identification and biochemical characterization of p70TRK, product of the human TRK oncogene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987 Oct;84(19):6707-11. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
 16. Pierotti MA, Greco A. Oncogenic rearrangements of the NTRK1/NGF receptor. *Cancer Lett.* 2006 Jan 28;232(1):90-8. Epub 2005 Oct 20. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 17. Tacconelli A, Farina AR, Cappabianca L, Gulino A, Mackay AR. TrkAIII. A novel hypoxia-regulated alternative TrkA splice variant of potential physiological and pathological importance. *Cell Cycle.* 2005 Jan;4(1):8-9. Epub 2005 Jan 5. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 18. Vicente Rodrigo Guanter. Estudio del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y del factor de crecimiento fibroblástico básico (BFGA) en la patología benigna y maligna de la próstata. Tesis doctoral. Universitat de Valencia, Facultat de Medicina i Odontologia, Departament de Cirurgia. Servei de publicacions: 39-64, 2005. ↑ | [Link](#) |
 19. Martínez J. Angiogénesis tumoral. XLVII Reunión Nacional de la AEHH y XXI Congreso Nacional de la SETH, Lección conmemorativa. *Haematologica/edición española .90 (Supl 1): 85- 94.* 2005. ↑ | [Link](#) |
 20. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev.* 1997 Feb;18(1):4-25. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 21. Campos X, Muñoz Y, Selman A, Yazigi R, Moyano L, Weinstein-Oppenheimer C, et al. Nerve growth factor and its high-affinity receptor trkA participate in the control of vascular endothelial growth factor expression in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2007 Jan;104(1):168-75. Epub 2006 Aug 28. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 22. Abulafia O, Sherer DM. Angiogenesis of the ovary. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jan;182(1 Pt 1):240-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 23. Julio-Pieper M, Lara HE, Bravo JA, Romero C. Effects of nerve growth factor (NGF) on blood vessels area and expression of the angiogenic factors VEGF and TGFbeta1 in the rat ovary. *Reprod Biol Endocrinol.* 2006 Nov 10;4:57. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
 24. Cantarella G, Lempereur L, Presta M, Ribatti D, Lombardo G, Lazarovici P, et al. Nerve growth factor-endothelial cell interaction leads to angiogenesis in vitro and in vivo. *FASEB J.* 2002 Aug;16(10):1307-9. Epub 2002 Jun 21. ↑ | [PubMed](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.