

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



Angiogénesis, metabolismo y enfermedad

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2017.10.2

Miguel Ángel Medina Torres

Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga e IBIMA, 29071 Málaga. CIBER de Enfermedades Raras, Unidad CB06/07/0046

Biografía *Resumen*

Miguel Ángel (Málaga, 1962) estudió Biología en la Universidad de Málaga. Doctor en Biología (1989), Licenciado en Historia del Arte (2010) y Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular (2009), en la actualidad es Director del Departamento de Biología Molecular y Bioquímica de la Universidad de Málaga e investigador responsable del grupo CB06/07/0046 de CIBERER. Fue becario Humboldt. Realizó estancias de investigación en McGill University (Canadá), Heidelberg Universität y los Max Planck Institut de Dortmund y Göttingen (Alemania). Líneas de investigación: búsqueda de moduladores de angiogénesis, metabolismo, sistema de transporte de metabolitos y de electrones, biología de sistemas, enfermedades raras. Más de 220 publicaciones científicas, 184 de las cuales son artículos en revistas recogidas en Science JCR. Cerca de 6000 citas. Índice h: 39. Más de 60 publicaciones de carácter docente o divulgativo. Cuenta también con 10 publicaciones en el campo de las artes.

La angiogénesis desregulada y la reprogramación metabólica son dos señales distintivas del cáncer y están asociadas a muchos otros procesos patológicos. Por ello, la modulación terapéutica de la angiogénesis y del metabolismo abre nuevas vías para el tratamiento de muchas enfermedades, tanto prevalentes como raras.

Summary

A deregulated angiogenesis and metabolic reprogramming are two hallmarks of cancer and are associated with many other pathologies. Therefore, the therapeutic modulation of angiogenesis and metabolism opens new avenues for the treatment of many prevalent and rare diseases.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Angiogénesis fisiológica y patológica

La angiogénesis es el proceso por el cual se desarrollan nuevos vasos sanguíneos a partir de un lecho vascular preexistente. Los vasos sanguíneos constituyen el primer órgano del embrión y forman la red más grande de nuestro cuerpo. Después del nacimiento siguen contribuyendo al crecimiento de los órganos, pero durante la edad adulta la mayoría de los vasos sanguíneos permanecen quiescentes. Las excepciones fisiológicas en las que se producen angiogénesis bajo una estrecha regulación son la cicatrización de heridas, el restablecimiento del flujo sanguíneo tras una lesión o daño y durante determinadas fases del ciclo reproductor femenino y el embarazo (1). El control global del proceso se consigue mediante un delicado equilibrio entre moléculas reguladoras positivas y negativas. Un desequilibrio entre dichas señales puede conducir a una situación en que se produzca un crecimiento inadecuado de los vasos sanguíneos, desempeñando un papel esencial en múltiples procesos patológicos entre los que se cuentan el crecimiento tumoral, la metástasis, la retinopatía diabética, la degeneración macular húmeda, la psoriasis y la artritis reumatoide. Por contra, otras condiciones patológicas están asociadas a una deficiente irrigación; es el caso de las isquemias.

Estrechamente relacionada con la angiogénesis, pero mucho menos estudiada, está la linfangiogénesis, formación de nuevos vasos linfáticos a partir de otros pre-existentes (2). El adecuado conocimiento de las distintas fases del proceso (linf)angiogénico y sus características puede facilitar el diseño de estrategias terapéuticas selectivas para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades dependientes de (linf)angiogénesis (3).

El renacido interés por el estudio del metabolismo en el microambiente tumoral

El metabolismo es el conjunto de reacciones bioquímicas y procesos fisicoquímicos que ocurren en todos los seres vivos, incluyendo los procesos fundamentales de intercambio de materia (transporte), energía (bioenergética) e información ("bioseñalización") que les permite mantenerse apartados del estado de equilibrio termodinámico propio de la materia inerte. Por tanto, una adecuada comprensión del metabolismo debiera ser nuclear en biología. Sin embargo, durante 35 años se impuso el enfoque "genocéntrico"

de forma tan abrumadora que los estudios metabólicos fueron minusvalorados por "anticuados", de manera acentuada en el área de la oncología básica. Sin embargo, actualmente el metabolismo vuelve a estar "de moda" en Oncología básica y aplicada (4). De hecho, la reprogramación del metabolismo ha emergido como una de las nuevas "señales distintivas" del cáncer en 2011 (5). Como las células tumorales crecen en un contexto biológico concreto que suele denominarse "microambiente tumoral", es esencial dedicar una renovada atención a las relaciones metabólicas de las células tumorales con las células "acompañantes" (tales como las células inflamatorias y las células endoteliales) en su microambiente tumoral y con los órganos y tejidos del hospedador (4,6).

Modulación terapéutica de la angiogénesis y el metabolismo

La angiogénesis podría ser un principio unificador en el descubrimiento de fármacos, permitiendo conexiones entre fenómenos no relacionados entre sí y favoreciendo que las terapias diseñadas para una enfermedad puedan ser empleadas para el tratamiento de otras (7). El control genético/farmacológico del "interruptor angiogénico" abre nuevas vías terapéuticas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la angiogénesis (Figura 1). Así, una "angiogénesis terapéutica" (la estimulación local, controlada y transitoria de la angiogénesis) favorecería la recuperación de isquemias y otras patologías asociadas a una insuficiente irrigación. Por su parte, la inhibición de la angiogénesis persistente patológica permitiría el tratamiento de enfermedades dependientes de angiogénesis.

La vieja propuesta de Otto Warburg de luchar contra el cáncer "cercándolo" y cortándole el suministro y la reinterpretación de esta estrategia del "cerco al cáncer" por el Dr. Judah Folkman, junto con la descripción de la angiogénesis y de la reprogramación metabólica como "señas de identidad del cáncer" han abierto nuevas vías de intervención farmacológica en el tratamiento del cáncer

(3,8). Un número creciente de terapias antiangiogénicas son ya una realidad en la clínica -con sus limitaciones- para el tratamiento de los tipos de tumores más prevalentes (3). Respecto al metabolismo como diana de intervención, la compañía *Agios* tiene muy avanzados estudios clínicos prometedores relacionados con un fármaco diseñado para inhibir la enzima mutante isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH2) en pacientes de leucemia mieloide aguda con IDH2 mutada (9).

Aunque el estudio de la angiogénesis en estas patologías va un paso por detrás de su estudio en el cáncer, los tratamientos antiangiogénicos están abriendo nuevas perspectivas terapéuticas en las enfermedades dependientes de angiogénesis no neoplásicas (1). Así, fármacos diseñados para el tratamiento del cáncer de colon se emplean en la actualidad como terapia preferencial de la degeneración macular húmeda (10). Nuestro grupo publicó en la revista más relevante en el campo de la Dermatología que el *dimetilfumarato*, utilizado para el tratamiento de la psoriasis, presenta actividad antiangiogénica (11). También identificamos 180 enfermedades raras relacionadas con la angiogénesis (27 de las cuales, estrictamente angiogénicas) (12). Resultaría conveniente explorar el potencial de las terapias antiangiogénicas frente a estas enfermedades raras.

Referencias:

1. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 438: 932-6, 2005.
2. Schulte-Merker S, Sabine A, Petrova TV. Lymphatic vascular morphogenesis in development, physiology, and disease. *J Cell Biol* 193: 607-18, 2011.
3. Quesada AR, Medina MA, Muñoz-Chápuli R, Ponce ALG. Do not say ever never more: the ins and outs of antiangiogenic therapies. *CurrPharmDesign* 16: 3932-57, 2010.
4. Medina MA. Targeting the metabolism of cancer cells- A foreword. *CurrPharmDesign* 20: 2555-2556, 2014.
5. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144: 646-74, 2011.
6. Ghesquière B, Wong BW, Kuchnio A, Carmeliet P. Metabolism of stromal and immune cells in health and disease. *Nature* 511: 167-76, 2014.
7. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *NatRevDrugDiscov* 6: 273-86, 2007.
8. Vander Heiden MG. Targeting cancer metabolism: a therapeutic window opens. *Nat Rev Drug Discov* 10: 671-84, 2011.
9. Dang L, Su SM. Isocitrate dehydrogenase mutation and (R)-2-hydroxyglutarate: From basic discovery to therapeutics development. *Annu Rev Biochem* 86: 305-331, 2017.
10. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and age-related macular degeneration: from basic science to therapy. *NatMed* 16: xix-xxiii, 2010.
11. García-Caballero M, Mari-Beffa M, Medina MA, Quesada AR. Dimethylfumarate inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. A possible role for its antipsoriatic effect? *J Invest Dermatol* 131: 1347-1355, 2011.
12. Rodríguez-Caso L, Reyes-Palomares A, Sánchez-Jiménez F, Quesada AR, Medina MA. What is known on angiogenesis-related rare diseases? A systematic review of literature. *J Cell Mol Med* 16: 2872-2893, 2012.

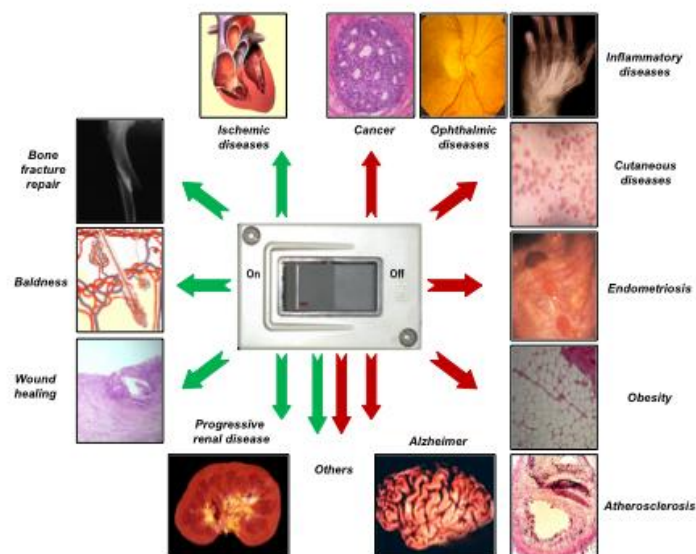


Figura: El "interruptor angiogénico". Su control genético o farmacológico "encendiéndolo" o "apagándolo" abre nuevas opciones de intervención terapéutica en gran diversidad de condiciones patológicas.