Nature Cardiovascular Research: Descubren por qué algunos fármacos angiogénicos para el cáncer y la enfermedad cardiaca causan patología vascular

29/05/2023

Científicos del CNIC descubren que la toxicidad de compuestos farmacológicos utilizados para interferir con la angiogénesis en el cáncer o en enfermedades cardiovasculares no se puede explicar por los cambios genéticos que producen

Una investigación publicada en *Nature Cardiovascular Research* y realizada por el equipo del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) liderado por Rui Benedito ha descubierto que el efecto molecular y celular de algunos medicamentos utilizados para modular la formación de **nuevos vasos sanguíneos**(angiogénesis), en enfermedades cardiovasculares o en cáncer, no es la causa de la toxicidad y fisiopatología vascular que causan en algunos pacientes.

Los resultados, señala Rui Benedito, director de la investigación, "**no solo aumentan significativamente nuestra comprensión de la biología de los vasos sanguíneos, sino que ayudarán a la hora de seleccionar la forma más efectiva y segura de modular la angiogénesis en tejidos isquémicos o en el cánc**er".

Nuestro sistema vascular proporciona oxígeno y nutrientes a todos los tejidos y órganos de nuestro cuerpo. Sin embargo, no son meros conductos pasivos de flujo sanguíneo, sino que contribuyen a la fisiología y la homeostasis de todos los tejidos y órganos a lo largo de nuestra vida. La mayor parte de nuestros vasos sanguíneos están inactivos, pero expresan muchos genes para mantenerse en este estado, incluido genes de la vía genética mediada por los **ligandos Delta y los receptores Not**ch.

En los últimos años se han desarrollado diferentes compuestos farmacológicos cuyo objetivo es bloquear o inducir la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) en enfermedades cardiovasculares o en cáncer.

Un grupo de estos compuestos usados en clínica, son los que inhiben a diferentes componentes de la vía de señalización de Delta-Notch, una vía muy importante para la angiogénesis, pero también para mantener nuestros vasos sanguíneos en un estado inactivo. Se ha demostrado que estos compuestos, al intervenir en el crecimiento de los vasos sanguíneos, bloquean de manera eficiente el crecimiento de un tumor. Además, se ha comprobado que son capaces de inducir la angiogénesis en tejidos isquémicos, y con ello, mejorar la regeneración y función del tejido.

Sin embargo, dichos compuestos farmacológicos también causan toxicidad vascular en otros órganos sin enfermedades previas, como el hígado o el corazón, razón por la cual, ha disminuido el interés clínico hacia ellos.

Hasta ahora, se pensaba que esta toxicidad era debida a la activación de la expresión de genes que promueven la angiogénesis y que llevan a la aparición de neoplasmas o tumores en los vasos sanguíneos.

"**El estudio muestra por primera vez que la expresión de genes implicados en la angiogénesis y los neoplasmas detectados no es lo que causa los problemas vasculares y patologías que pueden surgir tras el tratamiento**", asegura Rui Benedito.

Gracias al uso de modelos genéticos de ratones avanzados, microscopía confocal de alta resolución, así como técnicas de secuenciación de una única célula, y proteómica, el grupo de Rui Benedito ha descubierto que la toxicidad vascular relacionada con estos compuestos farmacológicos se debe a un cambio en la arquitectura vascular, que impide el correcto flujo sanguíneo.

Los investigadores han demostrado que estos cambios de la arquitectura vascular se producen aunque que se bloquee la activación celular y la expresión de genes relacionados con la angiogénesis.

Por lo tanto, explica Rui Benedito, "aunque los neoplasmas y la expresión de genes relacionados con

la angiogénesis están asociados al cambio en la arquitectura vascular, no son la causa de ese cambio".

La investigadora Macarena Fernández Chacón, primera autora del estudio, señala que "después de analizar distintos genes y compuestos farmacológicos dirigidos contra los vasos sanguíneos hemos encontrado nuevas formas de controlar la angiogénesis patológica sin afectar de manera significativa en la arquitectura vascular de otros órganos y por ello, sin producir toxicidad".

El estudio ha contado con el apoyo de las siguientes instituciones: European Research Council (ERC) a través del Starting Grants AngioGenesHD y Consolidator Grant AngioUnrestUHD, Programa Intramural Severo Ochoa, Ministerio de Ciencia e Innovación y Fundación "la Caixa".

- *Fernández-Chacón M, Mühleder S., Regano A...et al Benedito R: Incongruence between transcriptional and vascular pathophysiological cell states; Nat Car Res. 2023: 10.1038/s44161-023-00272-4*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-cardiovascular-research-descubren-por-que-algunos-farmacos-angiogenicos-para-cancer