Nature: Descubren vías alternativas para el crecimiento de los vasos sanguíneos que podrían ayudar a superar la resistencia a los tratamientos antiangiogénicos contra el cáncer

04/11/2026

Un estudio con participación de investigadores del CNIC demuestra que los vasos sanguíneos pueden crecer en ausencia de la señalización VEGF-VEGFR2, una de las vías más utilizadas como diana terapéutica en la práctica clínica.

Un equipo del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), junto con colaboradores internacionales, ha descubierto mecanismos hasta ahora desconocidos que permiten el crecimiento de los vasos sanguíneos incluso en ausencia de la señalización **VEGF-VEGFR2**, una de las principales vías que regulan la angiogénesis.

Los resultados podrían contribuir a explicar por qué los tumores desarrollan resistencia a las terapias anti-angiogénicas con el tiempo y a identificar mecanismos alternativos de angiogénesis que podrían convertirse en nuevas dianas terapéuticas, con el objetivo de mejorar la eficacia y reducir la resistencia a los tratamientos *anti-angiogénicos* contra el cáncer.

Publicado en *Nature*, el estudio demuestra que las células endoteliales, que recubren el interior de los vasos sanguíneos, pueden sobrevivir, proliferar y contribuir a la formación de nuevos vasos incluso en ausencia de señalización de VEGF-VEGFR2, considerada hasta ahora esencial para todos los aspectos de la angiogénesis. Los resultados revelan que, en lugar de depender exclusivamente de esta vía de señalización, algunas de estas células se adaptan, resisten y son capaces de activar programas moleculares alternativos que permiten la angiogénesis.

Para investigar cómo responden los vasos sanguíneos a la pérdida de VEGFR2, el equipo dirigido por Rui Benedito, jefe del Grupo de Genética Molecular de la Angiogénesis del CNIC y del Departamento de Genética Funcional del Max Planck Institute for Molecular Biomedicine (Alemania), desarrolló una **innovadora estrategia de mosaicos genéticos**, que permite distinguir y seguir simultáneamente células endoteliales normales y células completamente carentes de VEGFR2 a lo largo del desarrollo embrionario y después del nacimiento.

“Esto nos ha permitido observar cómo se comportan ambas poblaciones celulares durante todo el desarrollo embrionario y después del nacimiento”, explica la doctora Irene García González, investigadora del CNIC y co-primera autora del estudio.

El equipo comprobó que la pérdida de VEGFR2 afectaba principalmente a las células endoteliales que participan activamente en la formación de nuevos vasos en una primera fase de crecimiento, pero no en las fases posteriores. Las respuestas celulares también variaban notablemente según el órgano. Mientras que los vasos sanguíneos del cerebro mostraron una fuerte resistencia a la pérdida de VEGFR2, las células endoteliales del corazón, el riñón y el hígado resultaron mucho más sensibles a su pérdida, con una menor supervivencia y proliferación.

Uno de los hallazgos más llamativos del estudio fue que las células endoteliales sin VEGFR2 recuperaban progresivamente su capacidad de contribuir a la red vascular, especialmente en las venas y en los pequeños vasos asociados a ellas.

Dicha adaptación iba acompañada de la adquisición de características genéticas propias de las células endoteliales venosas, un proceso que los investigadores denominan **venosización**. La investigación demuestra que este cambio de identidad celular es fundamental para que las células endoteliales puedan sobrevivir y expandirse pese a la ausencia de señalización a través de VEGFR2.

El estudio identificó además la participación de otros dos receptores de VEGF, VEGFR1 y VEGFR3. Estos receptores contribuyen a mantener la supervivencia y la migración de las células endoteliales en ausencia de VEGFR2 y actúan en paralelo con el programa genético de venosización.

Estas vías compensatorias revelan un grado inesperado de plasticidad en las células endoteliales y demuestran que los vasos sanguíneos poseen una capacidad de adaptación frente a la pérdida de la señalización VEGF-VEGFR2 mucho mayor de la que se pensaba.

Según el Dr. Benedito, codirector del estudio, “estos resultados también pueden ayudar a explicar por qué algunos tumores se hacen resistentes a los tratamientos que bloquean la señalización VEGF-VEGFR2”.

Este descubrimiento cuestiona la idea, ampliamente aceptada hasta ahora, de que la señalización VEGF-VEGFR2 es indispensable para la angiogénesis en cualquier contexto. Además, sugiere que las terapias dirigidas exclusivamente contra VEGF-VEGFR2 podrían no ser suficientes para lograr respuestas duraderas.

Estos resultados también pueden ayudar a explicar por qué algunos tumores se hacen resistentes a los tratamientos que bloquean la señalización VEGF-VEGFR2

Al identificar los mecanismos moleculares que permiten a los vasos sanguíneos sortear esta vía de señalización, el estudio abre un nuevo escenario para desarrollar terapias combinadas capaces de bloquear también las vías compensatorias, lo que podría permitir inhibir de forma más eficaz la angiogénesis y el crecimiento tumoral o la metástasis.

Los experimentos de microscopía se realizaron en la Unidad de Microscopía e Imagen Dinámica del CNIC, una Infraestructura Científica y Técnica Singular (ICTS) de la Red de Infraestructuras de Imagen Biomédica (ReDib) cofinanciada por el Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN/AEI/10.13039/501100011033) y por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), dentro del programa “Una manera de hacer Europa” (ICTS-2018-04-CNIC-16).

La investigación ha contado con financiación del Consejo Europeo de Investigación (ERC) a través de la ayuda Consolidator Grant AngioUnrestUHD (101001814), del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España (PID2020-120252RB-I00 y PID2023-148880OB-I00), de la Fundación "la Caixa" (HR22-00316 AngioHeart), de la Fundación Knut y Alice Wallenberg (2020.0057), del Consejo Sueco de Investigación (2020-02692) y de la Fundación Jenny y Antti Wihuri.

- *Garcia-Gonzalez I, Rocha SF, Oliveira FV, Sanchez-Muñoz MS, Lytvyn M, Garcia-Cabero A, et al. Venousization enables angiogenesis in the absence of VEGFR signaling. Nature. 2026. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-026-11224-w*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-descubren-vias-alternativas-para-crecimiento-vasos-sanguineos-que-podrian-ayudar