

ENFERMEDADES RARAS CON ANGIOGÉNESIS DESREGULADA

RARE DISEASES WITH DEREGULATED ANGIOGENESIS

por MIGUEL ÁNGEL MEDINA TORRES

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOQUÍMICA, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA E IBIMA UNIDAD CB06/07/0046
DEL CIBER DE ENFERMEDADES RARAS (CIBERER)

medina@uma.es

Palabras clave: Enfermedades raras, angiogénesis, enfermedades dependientes de angiogénesis Enviado: 29 de enero de 2017
Keywords: Rare diseases, angiogenesis, angiogenesis-dependent diseases Aceptado: 7 de marzo de 2017

Se presenta una revisión acerca del interés de los estudios sobre las enfermedades raras y sobre la angiogénesis. Se propone fijar la atención en el subconjunto de enfermedades raras que cursan con una angiogénesis desregulada.

The interest of studies devoted to rare diseases or angiogenesis is herein reviewed. It is proposed to pay attention to dysregulated angiogenesis-related rare diseases.

Introducción

Las *enfermedades raras* son un conjunto sumamente heterogéneo de varios miles de patologías que tienen como único vínculo su baja prevalencia (menos de 5 casos por cada 10.000 habitantes, según la definición empleada por la Unión Europea, UE). Cada una por separado afecta a un pequeño porcentaje de la población (y ese ha sido el principal motivo por el que han estado insuficientemente atendidas hasta hace relativamente pocos años). Sin embargo, en global afectan a un 5-7% de la población de países desarrollados, lo que se traduce en cerca de 30 millones de afectados en la UE-27 (más de 3 millones en España). Todo lo dicho justifica que el «Plan de Salud Pública de la Unión Europea» contemple la inclusión de las enfermedades raras como objetivo prioritario de sus acciones, incluyendo la priorización y fomento de proyectos de investigación sobre este tema. A las normativas europeas se le han sumado en estos últimos años estrategias y planes de actuación sobre enfermedades raras, tanto de ámbito estatal como autonómico. Todas estas iniciativas públicas persiguen: 1) Mejorar el conocimiento sobre enfermedades raras. 2) Fomentar la creación de una red de información coherente y complementaria sobre enfermedades raras. 3) Facilitar el acceso a la información sobre enfermedades raras a los distintos colectivos implicados (investigadores, personal sanitario y pacientes y familiares). 4) Reforzar las acciones de trabajo social, incluyendo la colaboración transnacional entre el voluntariado y las organizaciones profesionales que prestan asistencia a las personas que padecen alguna enfermedades raras. 5) Garantizar una gestión adecuada de las asociaciones de enfermos y personas afectadas por enfermedades raras. 6) Favorecer la vigilancia de las enfermedades

raras, particularmente las menos comunes. Como declara el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), las enfermedades raras plantean toda una serie de retos que requieren la aplicación de métodos novedosos en un esfuerzo multidisciplinar (me atrevería a decir que interdisciplinar, o incluso transdisciplinar). Para atender a los tres primeros objetivos de las estrategias y planes de actuación sobre enfermedades raras antes mencionados, los enfoques sistémicos e integrados tales como los que puede aportar la nueva *biología de sistemas* parecen particularmente prometedores. La biología de sistemas es una nueva ciencia interdisciplinar que aúna la modelización matemática y los recursos bio-computacionales con los descubrimientos y contrastaciones experimentales para facilitar la comprensión de la organización global dinámica de sistemas biológicos complejos^[1].

El origen de las enfermedades raras

El 80% de las enfermedades raras son de origen *genético*. La identificación de los genes y mutaciones responsables de estas enfermedades es fundamental para establecer el conocimiento de las bases fisiológicas y para avanzar en el desarrollo de nuevas formas de tratamiento. Como la mayoría de las enfermedades de origen genético, el subconjunto de las enfermedades raras tiene una naturaleza genéticamente compleja. Probablemente todas las enfermedades hereditarias en humanos son producidas no por la mutación de un solo gen, sino por la combinación de mutaciones en múltiples genes diferentes^[2]. Además, la complejidad de las enfermedades raras no solo procede de las redes de genes implicados sino también de la combinación de mutaciones específicas en dichos genes. Muchas de estas proteínas al-

teradas son enzimas, por lo que dichas mutaciones se suelen manifestar como enfermedades metabólicas. Estas enfermedades conducen generalmente a un estado de sobrecarga como consecuencia de un proceso de desregulación metabólica. El desbalance de los flujos metabólicos se produce por la acumulación o la falta de disponibilidad de ciertos metabolitos en el complejo entramado que es el metabolismo celular. En la mayoría de las patologías metabólicas no se conoce a nivel molecular los detalles que desencadenan estos eventos, aún viéndose afectadas rutas metabólicas o de bioseñalización bien estudiadas. En el caso de las enfermedades raras el estudio es aún más complejo debido al restringido acceso a las muestras, por lo que se imposibilita un abordaje experimental para un estudio molecular exhaustivo. Estas circunstancias dificultan la planificación de estrategias eficientes para caracterizar las causas de la enfermedad y contrarrestarla con tratamientos.

Estrategias diferentes para enfermedades raras

En consecuencia, se necesitan nuevas estrategias para abordar este problema, siendo unas excelentes alternativas aquellas que se encuadran dentro de las líneas de acción propuestas por la biología de sistemas^[3]. En los últimos años se ha producido un importante desarrollo en el uso de modelos de redes de interacción en el estudio de enfermedades genéticas. El grupo de Barabasi ha desarrollado una red de patologías y genes implicados en enfermedades descubriendo el origen genético común de muchas enfermedades^[4]. Hace ya más de un lustro, se publicó el primer estudio de la red de enfermedades raras^[5]. Por otro lado, la búsqueda de dianas terapéuticas en el contexto del metabolismo celular se presta como un excelente campo de aplicación de todos los métodos desarrollados de modelado metabólico en el seno de la interdisciplina que denominamos biología de sistemas, existiendo precedentes de éxito siguiendo este enfoque^[6-8]. En definitiva, la complejidad de las enfermedades raras como objeto de estudio general las convierte en un sistema de estudio en el que se pueden (o deben) emplear de forma óptima los enfoques sistémicos que propician la biología de sistemas, los estudios basados en procedimientos biocomputacionales y los basados en tecnologías «ómicas».

Angiogénesis desregulada y enfermedades raras

La *angiogénesis* desregulada es considerada como una de las «señales distintivas» del cáncer^[9]. Esta relación con el cáncer es una circunstancia

que justifica que dicho tópico sea un tema candente de investigación biomédica a principios del siglo XXI (como se puede confirmar haciendo búsquedas sencillas en cualquier base de datos de literatura científica). En particular, la búsqueda de nuevos fármacos antiangiogénicos para el tratamiento y la prevención del cáncer es una área de máxima actividad para las principales compañías farmacéuticas del mundo y para numerosísimos grupos de investigación^[10-12]. Sin embargo, este mismo interés en la investigación de la angiogénesis patológica ha permitido acumular evidencias experimentales que relacionan sin ambigüedad una angiogénesis desregulada con numerosas patologías (muchas de las cuales no son neoplasias), hoy en día frecuentemente agrupadas como enfermedades dependientes de angiogénesis^[13-15]. El conocimiento de las complejas relaciones moleculares de regulación en este proceso será esencial para futuras mejoras de intervención preventiva y terapéutica^[16-18] y exigirá cada vez más el empleo de aproximaciones sistémicas tales como las que aporta la moderna biología de sistemas^[1].

Hace unos años, nuestro grupo realizó un exhaustivo estudio bibliométrico de la bibliografía científica relacionada con los tópicos «enfermedades raras» (ER) y «angiogénesis»^[19]. Un primer interesante resultado que dicho estudio arrojó fue la constatación de que más de un 3% de todas las enfermedades raras descritas en *Orphanet* (el mayor portal dedicado a recopilar información sobre enfermedades raras) están relacionadas con una angiogénesis desregulada. No es un porcentaje despreciable, pues representa casi 200 enfermedades de muy variada etiología y entre las que se encuentran no sólo enfermedades neoplásicas raras, sino también otras oftálmicas, dermatológicas, etc. Hay motivos para suponer que, a pesar de su gran diversidad, estas enfermedades raras dependientes de angiogénesis presentan algunos patrones comunes que, bien estudiados, podrían ser explotados para su intervención terapéutica. Hasta la fecha, el mayor éxito de aplicación de una terapia antiangiogénica para el tratamiento de enfermedades (no raras) dependientes de angiogénesis es el uso del anticuerpo monoclonal *Ranibizumab* (de la firma *Genentech*, comercializado con el nombre de *Lucentis*[®] por *Roche*) dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en el tratamiento de pacientes con degeneración macular húmeda, edema macular causado por oclusión de la vena retiniana y edema macular diabético^[20]. En 2010 se concedió el premio Lasker-DeBakey de investigación médica clínica a Napoleone Ferrara, por su descubrimiento del VEGF como un mediador fundamental de la angio-

génesis y por el desarrollo la terapia anti-angiogénica antes mencionada. Cabe preguntarse si ésta y otras terapias anti-angiogénicas aprobadas y utilizadas para el tratamiento de diversas enfermedades no podrían tener también su campo de aplicación para el tratamiento de algunas de las enfermedades raras actualmente identificadas como dependientes de angiogénesis. Por otra parte, hace falta mucha más investigación básica, traslacional y clínica para identificar, caracterizar y probar nuevos compuestos y fármacos anti-angiogénicos potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades raras dependientes de angiogénesis. De nuevo los enfoques de biología de sistema prometen ser muy útiles en el análisis de fármacos ya conocido para su reposicionamiento para el tratamiento de enfermedades raras. Ese podría ser el caso del dimetilfumarato, un compuesto usado desde hace decenios para el tratamiento de la psoriasis cuyo mecanismo de acción en el contexto de esta enfermedad hoy día conocemos que se basa en sus probados efectos anti-angiogénicos^[21]. Recientemente se ha aprobado el uso de fármacos cuyo principio activo es el dimetilfumarato para el tratamiento inmunomodulador de la esclerosis múltiple^[22].

Bibliografía citada

¹Vodovotz Y y otros. Translational systems biology of inflammation. *Plos Comput Biol* 4: e1000014, 2008.
²Badano JL, Katsanis N. Beyond Mendel: an evolving view of human genetic disease transmission. *Nat Rev Genet* 3: 779-789, 2002.
³Kitano H. Systems biology: a brief overview. *Science* 295: 1662-1664, 2002.
⁴Goh KI y otros. The human disease network. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 8685-8690, 2007.
⁵Zhang M y otros. The orphan disease networks. *Am J Human Genet* 88: 755-766, 2011.

⁶Cascante M y otros. Metabolic control analysis in drug discovery and disease. *Nat Biotechnol* 20: 243-249, 2002.
⁷Hornberg JJ y otros. Metabolic control analysis to identify optimal drug targets. *Prog Drug Res* 64: 171-189, 2007.
⁸Gerber S y otros. Drug-efficacy depends on the inhibitor type and the target position in a metabolic network- a systematic study. *J Theor Biol* 252: 442-455, 2008.
⁹Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144: 646-674, 2011.
¹⁰Albini A y otros. Tumor inflammatory angiogenesis and its chemoprevention. *Cancer Res* 65: 10637-10641, 2005.
¹¹Quesada AR y otros. Do not say ever never more: the ins and outs of antiangiogenic therapies. *Curr Pharm Design* 16: 3932-3957, 2010.
¹²Cook KM, Figg WD. Angiogenesis inhibitors: current strategies and future prospects. *CA Cancer J Clin* 60: 222-243, 2010.
¹³Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 438: 932-936, 2005.
¹⁴Gariano RF, Gardner TW. Retinal angiogenesis in development and disease. *Nature* 358: 960-966, 2005.
¹⁵Greenberg DA, Jin J. From angiogenesis to neuropathology. *Nature* 438: 954-959, 2005.
¹⁶Quesada AR y otros. Anti-angiogenic drugs: from bench to clinical trials. *Med Res Rev* 26: 483-530, 2006.
¹⁷Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8: 464-478, 2007.
¹⁸Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 473: 298-307, 2011.
¹⁹Rodríguez-Caso L y otros. What is known on angiogenesis-related rare diseases? A systematic review of literature. *J Cell Mod Med* 16: 2872-2893, 2012.
²⁰Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and age-related macular degeneration: from basic science to therapy. *Nat Med* 16: xix-xxiii, 2010.
²¹García-Caballero M y otros. Dimethylfumarate inhibits angiogenesis in vitro and in vivo: a possible role for its antipso-riatic effect? *J Invest Dermatol* 131: 1347-1355, 2011.
²²Linker RA, Haghikia A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 7: 198-207, 2016.