

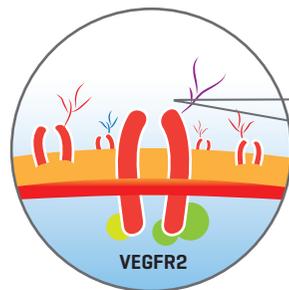
TUMOR SENSIBLE

▶ Algunos tumores son sensibles al tratamiento anti-VEGF como el carcinoma colorectal, el carcinoma renal y el hepatocarcinoma.



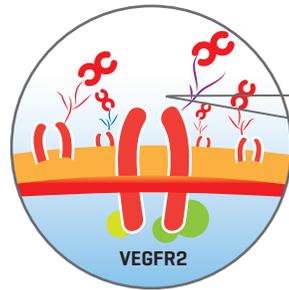
TUMOR RESISTENTE

▶ Algunos tumores responden en forma limitada o son refractarios al tratamiento anti-VEGF y reinician su crecimiento, sugiriendo la existencia de mecanismos compensatorios que preservan la vascularización de los tumores en ausencia de VEGF.



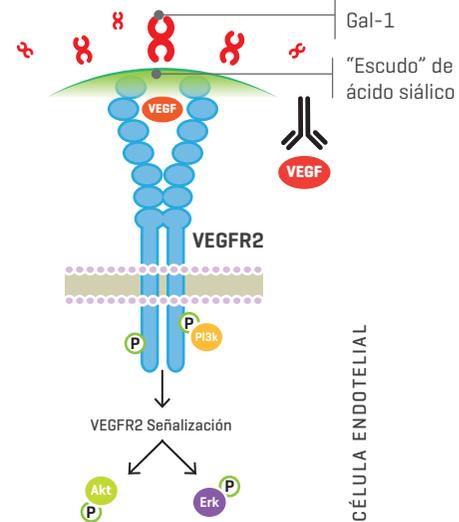
Vascularización inducida por Gal1

▶ Los tumores sensibles al tratamiento se caracterizan por poseer un "escudo" de ácido siálico en los glicanos de las células endoteliales.

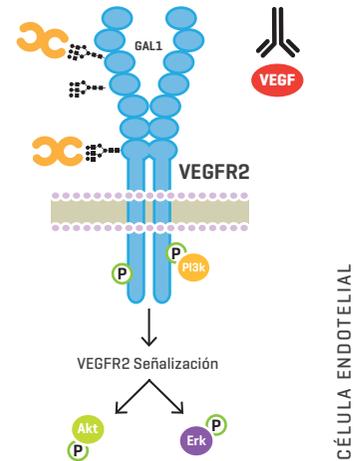


Vascularización inducida por Gal1

▶ En los tumores resistentes, al no presentar el "escudo" de ácido siálico, el tratamiento anti VEGF no es efectivo.



▶ El ácido siálico evita que Galectina-1 –presente en el tumor– se una al receptor VEGFR2 y se desencadene la vascularización.



▶ Galectina 1 es capaz de unirse a las células endoteliales, activándolas y promoviendo la formación de vasos sanguíneos compensando de esta manera por la ausencia de VEGF durante el tratamiento anti-VEGF.

NUEVO MECANISMO DE ESCAPE AL TRATAMIENTO ANTI-ANGIOGÉNICO DE TUMORES

▶ La acción terapéutica de un anticuerpo neutralizante de Galectina-1 logra prevenir la vascularización en tumores con sensibilidad limitada al tratamiento anti-VEGF. El bloqueo de Galectina-1 no solo suprime el crecimiento tumoral a través de un efecto clásico de inhibición de la angiogénesis, sino que logra también inducir normalización temporal de la vasculatura. Este efecto normalizador logra promover un mayor acceso de células del sistema inmune al parénquima tumoral, amplificando de esta manera la respuesta inmunológica.

Glosario[*]:

Angiogénesis: es el proceso por el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de otros ya existentes. Consiste en la migración, crecimiento y diferenciación de células endoteliales, las cuales recubren las paredes internas de los vasos sanguíneos. Es un proceso fundamental para el crecimiento y diseminación del cáncer –ya que los tumores necesitan suministro de oxígeno y nutrientes y crecer–. Para que el proceso de angiogénesis ocurra, es necesario que se unan moléculas de señalización –como el factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF]– a receptores en la superficie de las células endoteliales normales. Cuando estas moléculas se unen a sus receptores en las células endoteliales se inician señales que promueven el crecimiento y la supervivencia de estas células, y así la generación de nuevos vasos sanguíneos.

Anti-angiogénesis: la terapia anti-angiogénica consiste en cualquier tratamiento cuyo objetivo es impedir la generación de vasos sanguíneos. La más conocida consta del uso de un anticuerpo monoclonal que reconoce y se une específicamente al VEGF, impidiendo que éste active su receptor en las células endoteliales bloqueando la generación de nuevos vasos sanguíneos.

N-Glicanos: un glicano es una estructura formada por cadenas de azúcares enlazados entre sí y anclados a proteínas en la superficie de las células. Su función es facilitar la interacción con otras proteínas. Se sabe que los glicanos participan en la diferenciación y el desarrollo celular. Los glicanos se denominan N- u O- dependiendo si están unidos a las proteínas por enlaces N u O glicosídicos.

Galectina-1: es una proteína que tiene la capacidad de unirse a azúcares específicos. Participa en la regulación de la respuesta inmunológica al "matar" linfocitos T, lo cual impide al sistema inmunológico reaccionar frente a las células tumorales. Galectina-1 se une también a N-Glicanos en células endoteliales desencadenando angiogénesis y favoreciendo así, el crecimiento y la metástasis en los tumores.

Ácido siálico: es un monosacárido presente en algunas glicoproteínas. En los vasos sanguíneos asociados a ciertos tumores actúa como un "escudo" que impide la unión de galectina 1 a los azúcares, evitando el desencadenamiento del proceso angiogénico.

[*] Fuente:

Instituto Nacional del Cáncer [EE.UU.].

Guía Metabólica, San Juan de Déu, Hospital Maternoinfantil – Universidad de Barcelona.