

## Comentario

Por Dra. Clelia Riera

[criera@fcq.unc.edu.ar](mailto:criera@fcq.unc.edu.ar)

Profesora Emérita.

### Estimados lectores:

El equipo de investigación que dirige el Dr. Gabriel Rabinovich ha publicado en la *Revista Cell* del mes de Febrero<sup>i</sup>, el trabajo “*Glycosylation - Dependent Lectin-Receptor Interactions Preserve Angiogenesis in Anti-VEGF Refractory Tumors*”<sup>ii</sup>. El equipo de investigación que integra este proyecto se encuentra a cargo del Dr. **Gabriel Rabinovich**<sup>iii</sup>, Investigador Principal del CONICET en el Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME, CONICET-FIBYME), CABA, y Profesor titular de la Facultad de Ciencias Exactas en la Universidad de Buenos Aires. El primer autor del trabajo es el **Dr. Diego Croci Russo**, Investigador Asistente del CONICET en el Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME, CONICET-FIBYME), CABA.

Refiriéndonos al trabajo publicado en *Cell*, los investigadores generaron una terapia contra tumores para evitar la metástasis. La disminución de la angiogénesis en tumores ha sido durante mucho tiempo un objetivo de la terapia contra el cáncer y anticuerpos monoclonales contra el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) se utilizan actualmente en el tratamiento de esta enfermedad. En cánceres sensibles al tratamiento, el anti-VEGF bloquea la proteína VEGF, la cual promueve la formación de vasos sanguíneos. Aunque la inmunoterapia con el anti-VEGF es generalmente efectiva, muchas veces falla cuando los tumores se vuelven refractarios al tratamiento continuado.

Los mecanismos por los cuales se produce la resistencia al tratamiento con anti-VEGF han sido en parte identificados en el trabajo de *Cell*. En este trabajo, Croci y col. identificaron el mecanismo por el cual la Galectina-1 (Gal-1), específicamente promueve la progresión de tumores refractarios al tratamiento con anti-VEGF-A. La clave reside en la relación entre dos proteínas: el VEGF y la Gal-1. Ambas moléculas, cuando actúan sobre un receptor específico de VEGF (el VEGFR2), promueven la división de las células endoteliales de los vasos para crear nuevos vasos. Justamente, las drogas anti-angiogénicas disponibles en el mercado son anticuerpos específicos que actúan secuestrando el VEGF e impidiendo que se una a su receptor. El aumento de la angiogénesis se produciría porque en tumores tratados con anti-VEGF-A, la hipoxia y las citoquinas proinflamatorias presentes en el microambiente inducen a las células tumorales a secretar Gal-1. La Gal-1 esta expresada predominantemente en la interfase tumor-vasos sanguíneos y la expresión incrementada de la misma en tumores refractarios se correlaciona con incrementada vascularización. Los autores demuestran que el silenciamiento de Gal-1 en células tumorales reduce la angiogénesis tumoral en modelos murinos. En cánceres resistentes al tratamiento con anti VEGF, el bloqueo de VEGF que hace el anticuerpo es compensado con el trabajo que hace Gal-1 que también promueve la angiogénesis, pero por otra vía que no es bloqueada por la droga.

En el trabajo, se demostró que aplicando un cóctel de los dos anticuerpos, anti-VEGF-A y anti- Gal-1 se inhibe la formación de nuevos vasos sanguíneos y por lo tanto el tumor detiene su crecimiento. El cóctel de drogas, además, facilita el trabajo de los linfocitos T y células dendríticas para que ataquen al tumor.

Para finalizar, es interesante destacar que el Dr. **Gabriel Rabinovich** es egresado de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba, y Doctor en Ciencias Químicas de la misma Universidad.

El primer autor del trabajo es el Dr. **Diego Croci Russo**, egresado de la Universidad Nacional de Río Cuarto y Dr. de la UBA. Como indicó el Ministro de Ciencia y Tecnología Dr. Lino Barañao en la conferencia de prensa cuando hicieron público el trabajo: “Córdoba puede estar muy satisfecha de que un cordobés sea el que lidera este grupo. De hecho, el primer autor de la investigación también es cordobés. Esta presencia se explica por la tradición que ha tenido la Universidad Nacional de Córdoba en toda su historia. Es un ejemplo de lo que la Universidad pública significa como valor para la sociedad argentina”.

---

### Referencias:

<sup>i</sup> (Cell, 156, 4, 744-758, 2014).

<sup>ii</sup> Por Croci DO, Cerliani JP, Dalotto-Moreno T, Méndez-Huergo SP, Mascanfroni ID, Dergan-Dylon S, Toscano MA, Caramelo JJ, García-Vallejo JJ, Ouyang J, Mesri EA, Junttila MR, Bais C, Shipp MA, Salatino M, Rabinovich GA.

<sup>iii</sup> **Nota:** Una revisión sobre este trabajo acompaña este número de Bitacor@ Digital con el título: “La glicosilación diferencial de vasos sanguíneos regula la sensibilidad de tumores al tratamiento anti-angiogénico” por los Dres. Rabinovich y Croci.