

## Estudio del dobesilato como nueva estrategia terapéutica antioangiogénica para la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL	Luisa María Botella Cubells
CENTRO	Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas. CIB. CSIC.

**RESUMEN.** La telangiectasia hemorrágica hereditaria, conocida como HHT por sus siglas en inglés, es una enfermedad rara, que afecta a la vasculatura y que se manifiesta con el desarrollo de vasos anormales y engrosados en zonas como mucosas nasal y gástrica, y conexiones directas entre arterias y venas en órganos internos. Estas pueden dar lugar a malformaciones arteriovenosas (MAV) en órganos internos: pulmón, hígado, cerebro, médula espinal. Si bien las MAV, especialmente en pulmón se pueden corregir por cirugía no invasiva, el síntoma más común, que causa anemia ferropénica son los sangrados nasales y gástricos. Los sangrados nasales son el principal problema para llevar una vida normal en HHT, afectando a la calidad de vida de los pacientes. Una de las vías terapéuticas para la disminución de los sangrados es la disminución de la formación de nuevos vasos sanguíneos que en HHT son anormales. Este fenómeno se llama angiogénesis y se produce en zonas muy vascularizadas como las mucosas. La terapia antiangiogénica consiste en inhibir ese proceso. La principal vía de formación de nuevos vasos como ramificaciones de los existentes está estimulada por el factor de crecimiento vascular VEGF. Además de este factor, hay otro factor vascularizante, el FGF que regula al factor VEGF. Las terapias anti-VEGF se aplican en quimioterapia en cáncer, por vía endovenosa y no están exentas de efectos secundarios importantes. La idea de este proyecto era emplear una alternativa antiangiogénica inhibiendo a través del FGF la producción de nuevos vasos sanguíneos. La aproximación además de novedosa ofrece la ventaja de poder aplicarse de manera tópica, en nebulizadores, directamente en las fosas nasales. El proyecto se planteó como observación en el laboratorio de los efectos que causaba el inhibidor de FGF, dobesilato, en las células endoteliales en cultivo.

**RESULTADOS OBTENIDOS.** Se comprobó que el dobesilato carecía de efectos tóxicos en el rango de dosis empleadas en las células. Además, se realizaron pruebas funcionales de angiogénesis en células de vasculatura normales y células de pacientes HHT en ausencia y presencia de tratamiento con dobesilato. El dobesilato inhibe la migración de las células y la reorganización en matrices de cultivo que simulan la situación de los vasos sanguíneos. Estos dos procesos son la base de la angiogénesis por lo que el estudio concluye que el dobesilato es un factor antiangiogénico, que no es tóxico para las células endoteliales y que podría ser factible su uso en un ensayo clínico en pacientes, usándolo como nebulizador nasal.

### Publicaciones:

- Trabajo de Fin de Master de Angela García Mato. "Estudio del dobesilato como nueva estrategia terapéutica antioangiogénica para la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria". Junio 2017. Calificación 9.5
- Virginia Albiñana, Guillermo Giménez-Gallego, Angela García-Mato, Patricia Palacios, Lucía Recio-Poveda, Ángel-M Cuesta, José-Luis Patier, Luisa-María Botella. Topically Applied Etamsylate: A New Orphan Drug for HHT-Derived Epistaxis (Antiangiogenesis through FGF Pathway Inhibition). 2019. Thrombosis and Hemostasis OH Open. Jul 26;3(3):e230-e243. doi: 10.1055/s-0039-1693710.eCollection 2019 Jul.

**Otros:** Designación de Medicamento Huérfano para la HHT por la EMA. (EMA/OD/135/18)

**ENTIDAD DE PACIENTES QUE APOYA EL PROYECTO**



Asociación  
HHT España

Asociación Telangiectasia Hereditaria  
Hemorrágica-HHT