

INVESTIGACION *y* CIENCIA

FEBRERO 2002
4,81 EURO 800 PTA.

Edición española de
**SCIENTIFIC
AMERICAN**



Alimentación en Harappa

ESTRELLAS PRIMIGENIAS ●

ANGIOGENESIS ●

BIOLOGIA DEL ULTIMO
CUARTO DE SIGLO ●



SECCIONES

3

HACE...

50, 100 y 150 años.

30

PERFILES

Susan Solomon:
el legado de Scott



32

CIENCIA Y SOCIEDAD

Cartografía cromosómica,
Drosophila buzzatii...
Plantas medicinales,
el cólico...
Excitación e inhibición
nerviosas... Reconocimiento
del habla.



38

DE CERCA

¿Camuflarse o exhibirse?

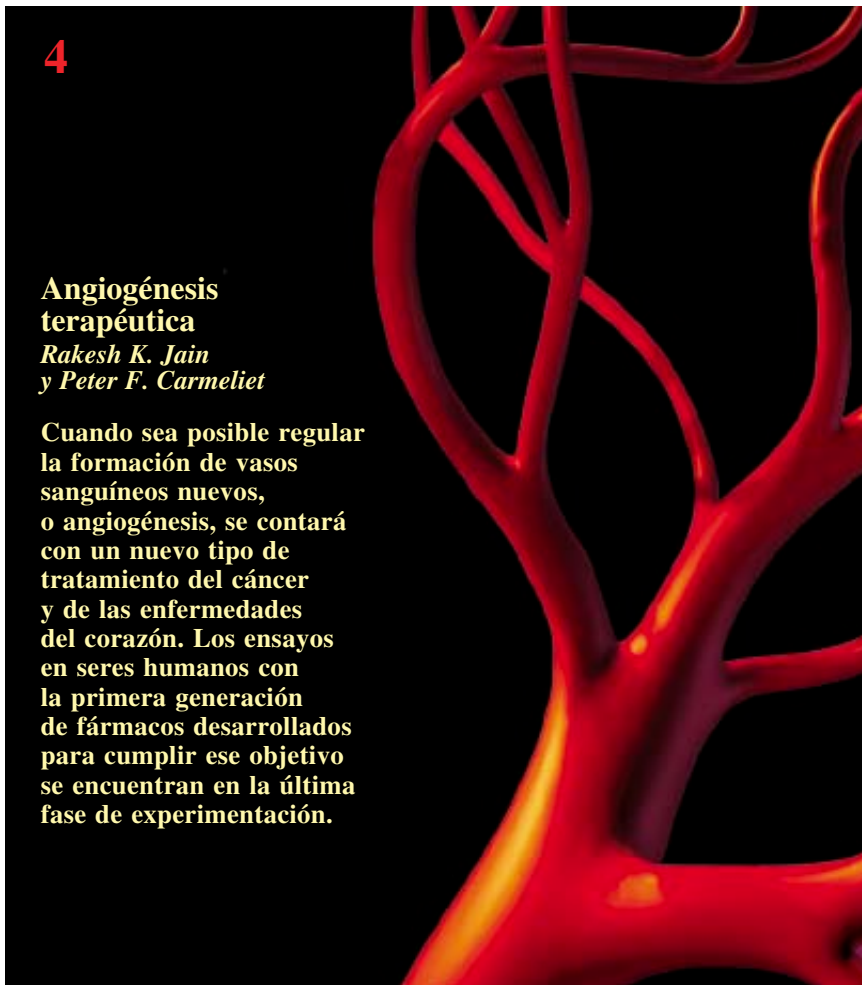


4

Angiogénesis terapéutica

*Rakesh K. Jain
y Peter F. Carmeliet*

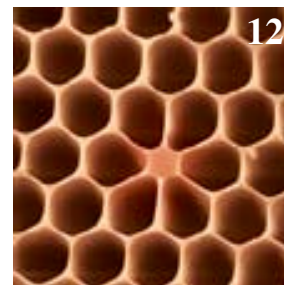
Cuando sea posible regular la formación de vasos sanguíneos nuevos, o angiogénesis, se contará con un nuevo tipo de tratamiento del cáncer y de las enfermedades del corazón. Los ensayos en seres humanos con la primera generación de fármacos desarrollados para cumplir ese objetivo se encuentran en la última fase de experimentación.



Cristales fotónicos

Eli Yablonovitch

Estos materiales nanoestructurados con formaciones ordenadas de agujeros podrían llevarnos a una revolución optoelectrónica. Realizan con luz lo que los semiconductores hacen con electrones.



12

20



Fitocromos y desarrollo vegetal

*Jaime F. Martínez García, Elena Monte
y Francisco J. Ruiz Cantón*

Los fitocromos son unos pigmentos vegetales que controlan diferentes aspectos del desarrollo e informan a las plantas de los cambios operados en el entorno para optimizar su crecimiento.

40



Poder nuclear de la India y Pakistán

M. V. Ramana y A. H. Nayyar

El subcontinente indio es el lugar más probable para una guerra nuclear.

50

Estrellas primigenias

Richard B. Larson y Volker Bromm

Con una masa y un brillo excepcionales, las primeras estrellas que irrumpieron en el universo cambiaron el curso de la historia cósmica.



58



La biología en el último cuarto de siglo

José María Valderas

La aparición de nuevas técnicas, sumada al creciente conocimiento molecular de las estructuras biológicas, han acelerado el desarrollo de las ciencias de la vida en los últimos 25 años.

70

La pesca en la cultura de Harappa

Dietrich Sahrhage

Pese al parco conocimiento de la antigua cultura del valle del Indo, las representaciones pictóricas, los hallazgos óseos y los restos de artes sugieren que el pescado era una fuente importante de alimentación de esa histórica ciudad.



76



Los casquetes polares

Frédérique Rémy y Catherine Ritz

No son los inmensos bloques de hielo en reposo que se había creído. Junto con zonas estacionarias, los cruzan glaciares que se deslizan muy rápidos.

SECCIONES

85

CURIOSIDADES DE LA FÍSICA

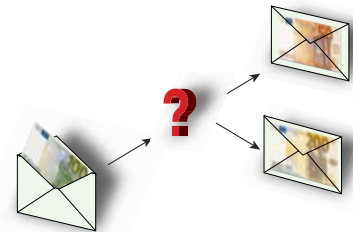
Física del remo
por Roland Lehoucq
y Jean-Michel Courty



88

JUEGOS MATEMÁTICOS

La paradoja de los dos sobres,
por Juan M.R. Parrondo



90

IDEAS APLICADAS

Cobro electrónico de peajes,
por Mark Fischetti

92

LIBROS

De la materia médica
a la botánica... Materiales.



96

AVENTURAS PROBLEMÁTICAS

Grupo modal: Casi iguales,
por Dennis E. Shasha



Portada: G. Helmes, Aachen

PROCEDENCIA DE LAS ILUSTRACIONES

Página	Fuente
4-5	Hurd Studios
7	Keith Kasnot (ilustración); Michael Abbey (folículo); Simon Fraser (cerebro, trombos en las piernas y cáncer de mama); Salisbury District Hospital (huesos fracturados); P. Motta (tejido adiposo); Cecil H. Fox (endometriosis); Stanford Eye Clinic (retina); Spl/Photo Researchers, Inc.
9	CNRI Phototake
11	Edward Brown
12-13	Cortesía de Eli Yablonovitch
15	Cortesía de Blaze Photonics (izquierda y centro); Crystal Fibres (derecha)
16	Paul Beard (izquierda); Helen Ghiradella, de <i>The Annals of the Entomological Society of America</i> , vol. 78, 1985 (centro); The Purcell Team <i>Corbis</i> (derecha)
17	Slim Films
20-29	Jaime F. Martínez García, Elena Monte y Francisco J. Ruiz Cantón
40	Aamir Qureshi <i>AFP Photo</i> (<i>Corbis</i>)
41	<i>AP Photo</i> ; Terry C. Wallace, <i>Universidad de Arizona</i> (inserto)
42	B. K. Bangash <i>AP Photo</i> (<i>Khan</i>); Cortesía de Bhabha atomic Research Center (<i>Bhabha</i>)
43-47	Bryan Christie
48	Cortesía de Urenco Nederland
51-56	Don Dixon
59	<i>Nature</i> , vol. 171, pág. 737; 1953
60	J. Parkhill y B. W. Wren <i>et al.</i>
61	James King-Holmes <i>SPL</i>
62	David E. Coming y Tadashi Okada
63	Keith R. Porter, David M. Prescott y Jearl F. Frye, Univ. de Colorado
64	Scott Henderson y David Spector (<i>micrografía</i>); Tomo Narashima (<i>abajo</i>)
65	M. M. Perry y A. B. Gilbert (<i>a-d</i>); Lelio Orci (<i>e</i>)
66	Seong-Gi Kim y Kamil Ugurbil
67	C. Daiguet y C. Edelmann
69	Hans Pflutschinger
70-71	G. Helmes, Aachen
72	Jean Desse
73	Atelier Kühn
74	G. Helmes (<i>arriba</i>); Inst. Italiano per L'África e L'Oriente, Roma (<i>abajo</i>)
75	T. Gloerfelt-Tarp y P. J. Kailola (<i>Pomadasys y Arius</i>); Johnny Jensen (<i>Wallago</i>)
76-77	<i>Corbis</i>
78	Pour la Science
79	Bernard Gely, Obs. Côte d'Azur
80	LEGOS/CNRS/CNES
81	LEGOS/LGGE
82	LEGOS/CNRS/CNES
85	<i>FFSA Presse</i> ©J.-P. Surault (<i>arriba</i>); Bruno Vacaro (<i>abajo</i>)
86	Bruno Vacaro
90-91	Mark Schroeder
96	Sara Chen

COLABORADORES DE ESTE NUMERO

Asesoramiento y traducción:

José M.ª Valderas Martínez: *Angiogénesis terapéutica*; Ceferino López: *Cristales fotónicos*; J. Vilardell: *Poder nuclear de la India y Pakistán, Hace..., Curiosidades de la física e Ideas aplicadas*; M.ª Rosa Zapatero: *Estrellas primigenias*; Francesc Asensi: *La pesca en la cultura de Harappa*; Manuel Puigcerver: *Los casquetes polares*; Angel Garcimartín: *Perfiles*; Luis Bou: *Aventuras problemáticas*

INVESTIGACION Y CIENCIA

DIRECTOR GENERAL Francisco Gracia Guillén

EDICIONES José María Valderas, *director*

ADMINISTRACIÓN Pilar Bronchal, *directora*

PRODUCCIÓN M.ª Cruz Iglesias Capón

Bernat Peso Infante

SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez

EDITA Prensa Científica, S. A. Muntaner, 339 pral. 1.ª – 08021 Barcelona (España)

Teléfono 93 414 33 44 Telefax 93 414 54 13

SCIENTIFIC AMERICAN

EDITOR IN CHIEF John Rennie

EXECUTIVE EDITOR Mariette DiChristina

MANAGING EDITOR Michelle Press

ASSISTANT MANAGING EDITOR Ricki L. Rusting

NEWS EDITOR Philip M. Yam

SPECIAL PROJECTS EDITOR Gary Stix

SENIOR WRITER W. Wayt Gibbs

EDITORS Mark Alpert, Steven Ashley, Graham P. Collins, Carol Ezzell,

Steve Mirsky y George Musser

PRODUCTION EDITOR Richard Hunt

VICE PRESIDENT AND MANAGING DIRECTOR, INTERNATIONAL Charles McCullagh

PRESIDENT AND CHIEF EXECUTIVE OFFICER Gretchen G. Teichgraber

CHAIRMAN Rolf Grisebach

SUSCRIPCIONES

Prensa Científica S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono 93 414 33 44
Fax 93 414 54 13

Precios de suscripción:

	Un año	Dos años
España	52,89 euro 8.800 pta.	96,16 euro 16.000 pta.
Extranjero	78,70 euro 13.095 pta.	147,78 euro 24.589 pta.

Ejemplares sueltos:

Ordinario: 4,81 euro 800 pta.
Extraordinario: 6,01 euro 1.000 pta.

—El precio de los ejemplares atrasados es el mismo que el de los actuales.

DISTRIBUCION

para España:

LOGISTA, S. A.
Aragoneses, 18 (Pol. Ind. Alcobendas)
28108 Alcobendas (Madrid)
Tel. 91 484 39 00

para los restantes países:

Prensa Científica, S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª – 08021 Barcelona
Teléfono 93 414 33 44

PUBLICIDAD

GM Publicidad
Francisca Martínez Soriano
Menorca, 8, semisótano, centro, izquierda.
28009 Madrid
Tel. 91 409 70 45 – Fax 91 409 70 46

Cataluña y Baleares:

Miguel Munill
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona
Tel. 93 321 21 14
Fax 93 414 54 13

Difusión controlada

Copyright © 2001 Scientific American Inc., 415 Madison Av., New York N. Y. 10017.

Copyright © 2002 Prensa Científica S.A. Muntaner, 339 pral. 1.ª 08021 Barcelona (España)

Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción en todo o en parte por ningún medio mecánico, fotográfico o electrónico, así como cualquier clase de copia, reproducción, registro o transmisión para uso público o privado, sin la previa autorización escrita del editor de la revista. El nombre y la marca comercial SCIENTIFIC AMERICAN, así como el logotipo correspondiente, son propiedad exclusiva de Scientific American, Inc., con cuya licencia se utilizan aquí.

ISSN 0210136X Dep. legal: B. 38.999 – 76

Filmación y fotogramas reproducidos por Dos Digital, Zamora, 46-48, 6ª planta, 3ª puerta - 08005 Barcelona
Imprime Rotocayfo-Quebecor, S.A. Ctra. de Caldes, km 3 - 08130 Santa Perpètua de Mogoda (Barcelona)

Printed in Spain - Impreso en España

HACE...

...cincuenta años

HACIA EL ESPACIO. «Mucho antes de que el primer habitante de la Tierra recale en la Luna, habrá otros hitos. Se está incluso tanteando en los bordes del espacio. En un reciente vuelo experimental, el Douglas Skyrocket, ingenio pilotado con un motor cohete, se elevó hasta una altura (se dice que 24.000 metros) donde más del 96 por ciento de la atmósfera terrestre se halla por debajo de los pies del piloto. En lo que respecta a la disponibilidad de oxígeno, el hombre cruza la frontera del espacio a unos 16.000 metros de altura. El piloto del Skyrocket rompió esa barrera. Para ello tuvo que ser encerrado en una indumentaria estanca dentro de la cabina, o sea, vestido con un traje espacial.»

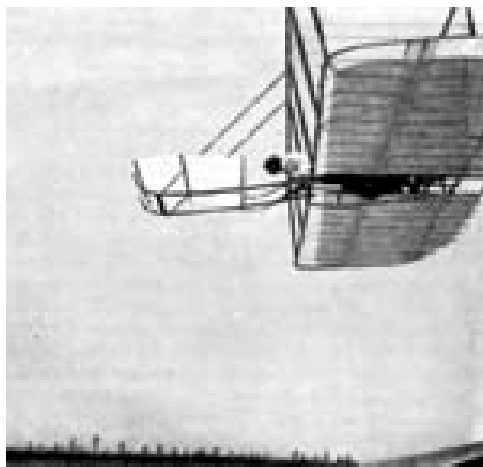
EUGENESIA. «Podemos intentar suprimir los genes nocivos, no sólo controlando la reproducción sino, mejor aún, identificando y separando las células germinales deseables de las indeseables, que previsiblemente se hallan en todos los individuos. Podemos ver de mejorar la creación de variedades génicas por mutación artificial con radiaciones y sustancias químicas. Las mutaciones suelen ser a peor, pero bien podría acontecer que el futuro coloque en nuestras manos herramientas específicas con las que cambiar las variedades génicas menos deseables por otras más deseables. Los avances en esos campos de la biología probablemente irán por delante de nuestro pensar social y político.»

...cien años

STONEHENGE. «Los trabajos de volver a levantar el Gran Monolito de Stonehenge han permitido a los arqueólogos formarse un juicio más fiable sobre la época en que se erigieron

esos monumentos druidas. Se desenterraron numerosos útiles de piedra neolíticos que muestran todos los signos de haberse empleado para cortar y escuadrar las piedras. Muestran todas señales de una labor dura. Actualmente, los expertos albergan pocas dudas de que Stonehenge fue construido en el Neolítico, pues de haberse construido en la Edad del Bronce o la del Hierro se habrían empleado herramientas de bronce o hierro. Suele admitirse que el bronce se introdujo en Britania hacia el 1500 a.C.»

WRIGHT. «El señor Wilbur Wright, de Dayton (Ohio), ha leído un trabajo de sumo interés ante la Sociedad de Ingenieros del Oeste, titulado 'Algunos experimentos de Aeronáutica'. Proyectaron los señores Wilbur y Orville Wright planear desde cimas de cerros de arena. Parecía razonable que, si el cuerpo del operador pudiera colocarse en posición horizontal, y no derecho, como en las máquinas de Otto Lilienthal, Percy Pitcher y Octave Chanute, se reduciría sustancialmente la resistencia del viento. La nueva máquina de 1901 era de más de 28 metros cuadrados, un artificio que, por su magnitud, se venía considerando imposible de con-



Planeador Wright, 1902

trolar. En las costas de Carolina del Norte, planeando desde la cima de un cerro de arena, con el viento soplando a 20 kilómetros por hora, la máquina despegó y ejecutó un vuelo ondulante de 90 metros. A los espectadores el vuelo les pareció perfecto, pero el operador se había dado cuenta de que había necesitado toda la potencia del timón para que la máquina no se precipitase en el suelo ni se elevara tanto, que perdiese el ímpetu. Mostraron asimismo los experimentos que uno de los mayores peligros de las máquinas de alas horizontales había sido salvado por el uso de un timón frontal.» [Nota de la redacción: la famosa máquina voladora de los hermanos Wright se hizo al aire el mes de diciembre de 1903.]

...ciento cincuenta años

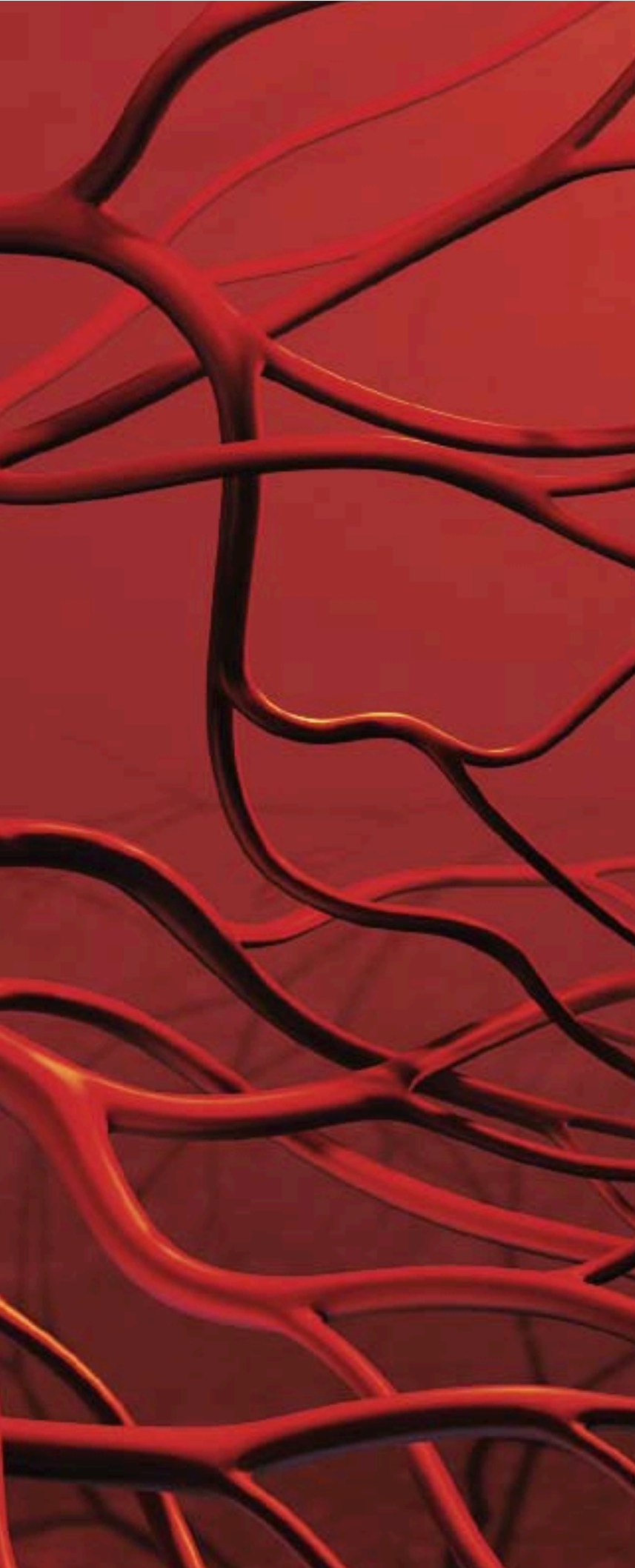
'DISPARATES' EVOLUTIVOS. «Los autores [anónimos] de *Vestigios de la Creación* han propagado la doctrina de que la vida es progresiva, o sea, que se elevó paso a paso desde estadios elementales. Incluso se sostiene que el hombre primario era un delfín, y dislates así. Esa clase de geólogos, como prueba fundamental de lo correcto de su teoría, afirmaron que entre las formaciones areniscas devónicas de Old-Red nunca se hallaron animales de inteligencia superior. Sin embargo, ante la Sociedad Geológica Británica, se ha demostrado que esa doctrina materialista es una falsedad amañada. Se leyó un trabajo acerca del descubrimiento en la arenisca amarilla cristalina de Old-Red, cerca de Elgin, norte de Escocia, de treinta y cuatro huellas de pisadas de tortuga, y en los mismos estratos, los restos del esqueleto de reptil fósil más antiguo hasta ahora descubierto. Ha sido designado *Telerpeton* (reptil muy viejo) *el-ginense*.»



Angiogénesis terapéutica

Rakesh K. Jain y Peter F. Carmeliet

Cuando sea posible regular la formación de vasos sanguíneos nuevos, o angiogénesis, se contará con un nuevo tipo de tratamiento del cáncer y de las enfermedades del corazón. Los ensayos en seres humanos con la primera generación de fármacos desarrollados para cumplir ese objetivo se encuentran en la última fase de experimentación



Serpentean por nuestro organismo, transportando la sangre que nos da la vida. Su curso es visible a través de nuestra piel como tenues caminos o delgados hilos azules. Sólo nos acordamos de ellos cuando nos hacemos un corte o nos acercamos a un hospital a donar sangre. Pero los vasos sanguíneos desempeñan funciones capitales en muchas enfermedades crónicas.

La proliferación de los capilares, vasos diminutos, está implicada en el crecimiento de ciertos tumores, cuya diseminación facilita. Contribuye también a la ceguera que pueden desarrollar los diabéticos. Y a la inversa, cuando merma la capacidad de fabricación de capilares, aparecen enfermedades, como en la muerte hística del músculo cardíaco por un infarto de miocardio. Por todo ello, diversos grupos de científicos, entre ellos los autores, trabajan para desentrañar los mecanismos que subyacen bajo el crecimiento anormal de los vasos. Cabe esperar que este empeño fructifique en forma de nuevos fármacos que bloqueen el crecimiento de los vasos o mejoren su función, en razón del efecto buscado.

El estudio del crecimiento de los pequeños vasos, el fenómeno de la angiogénesis, ha despertado un profundo interés en la comunidad científica y no en menor medida en la industria farmacéutica. Decenas de empresas investigan ahora mismo procedimientos terapéuticos relacionados con la angiogénesis. Se están probando en humanos alrededor de veinte compuestos que modifican la formación de nuevos vasos, en términos tanto de inhibición como de estimulación. En principio, tales fármacos podrían servir para tratar un amplio número de enfermedades, pero la curación del cáncer es el verdadero reto, motivo por el cual la mayoría de los que se investigan inhiben la angiogénesis. En ellos nos vamos a centrar en lo sucesivo.

En contra de lo que podría pensarse, en experimentos en animales se ha observado que los inhibidores del crecimiento de vasos pueden potenciar los efectos de los tratamientos tradicionales contra el cáncer (quimioterapia y radioterapia). Los estudios preliminares sugieren que estos agentes podrían administrarse en un futuro como medida preventiva para evitar que aparecieran tumores en las personas más susceptibles de desarrollarlos.

A principios del año 2001 se presentaron los resultados de los primeros estudios en humanos de varios fármacos que inhiben el crecimiento de nuevos vasos. Algunos científicos han quedado decepcionados porque sólo se ha observado mejoría en algunos de los enfermos con cáncer. Pero estas pruebas se diseñaron al objeto de determinar la seguridad de tales sustancias y su exención de efectos tóxicos, algo que sí ha quedado demostrado. Ya están en marcha estudios encaminados a comprobar su eficacia en humanos, que han de demostrar si los inhibidores de la angiogénesis responden a las expectativas creadas.

Angiogénesis

El término angiogénesis remite a la ramificación y extensión de los capilares existentes. La pared de estos capilares consta de una capa única de células endoteliales. La función fisiológica principal de la angiogénesis estriba en la reparación de tejidos dañados. Interviene también en la proliferación mensual de la pared del útero que precede a la menstruación y en el desarrollo de la placenta después de la fecundación. El desarrollo de los vasos sanguíneos está controlado por una serie de factores naturales en equilibrio. Los proangiogénicos estimulan la angiogénesis y los antiangiogénicos la inhiben. Así, el factor de crecimiento endotelial vascular pertenece a los primeros, mientras que la trombospondina inhibe la angiogénesis. Si se altera la regulación de este equilibrio, como ocurre durante el desarrollo de los tumores, los vasos se forman en el sitio equivocado en el peor momento.

Los oncólogos se interesaron por la angiogénesis en 1968, cuando aparecieron los primeros indicios de que los tumores podían segregar estas sustancias para estimular su progresión. Melvin Greenblatt y Phillippe Shubik, por un lado, y Robert L. Ehrmann y Mogens Knøth, por otro, observaron que los tumores en evolución liberaban una sustancia entonces no identificada que estimulaba en su interior el

desarrollo de vasos sanguíneos. Semejante proliferación favorece el crecimiento tumoral porque asegura un aporte rico en sangre cargada con oxígeno y nutrientes. En 1971 Judah Folkman proponía bloquear este factor para combatir los tumores al limitar el suministro de nutrientes. Folkman defendería más tarde que así se podría también frenar la diseminación del cáncer, o metástasis, porque las células tumorales deben entrar en los vasos sanguíneos para iniciar su viaje a otras partes del organismo.

Los ensayos actuales con inhibidores de la angiogénesis contra el cáncer emplean estrategias diversas. La más importante se basa en la interacción con el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV). Esta molécula fue llamada en un comienzo factor de permeabilidad vascular por sus descubridores, el grupo encabezado por Harold F. Dvorak, de la Universidad de Harvard, en 1983. Se trata del factor proangiogénico más común identificado hasta la fecha. En 1989, Napoleone Ferrara y su equipo, de la empresa Genentech, identificaron el gen que la codifica y brindaron una nueva herramienta para entender mejor el funcionamiento del factor de crecimiento endotelial vascular. En 1996 los equipos de Ferrara y de uno de los autores (Carmeliet) demostraron, sin previo acuerdo, el papel crítico desempeñado por el factor de crecimiento endotelial vascular en la formación de nuevos vasos. Obtuvieron experimentalmente ratones que carecían de una de las dos copias del gen del factor de crecimiento endotelial vascular. Al fabricar sólo la mitad de la cantidad esperada de dicha proteína, morían en el útero, pues sólo disponían de vasos escasos y anormalmente organizados.

Se está considerando una amplia gama de posibilidades para neutralizar la actividad angiogénica de este factor en humanos. Se ensaya con anticuerpos, proteínas del sistema inmunitario, que se unan específicamente al factor de crecimiento y lo inactiven; formas solubles de los receptores celulares del factor que hagan de señuelo e impidan la unión del factor de crecimiento endotelial vascular antes que se una a las células; pequeñas moléculas que penetren en las células y bloqueen los mensajes que el factor de crecimiento envía al interior de las células endoteliales cuando ya se ha unido a los receptores en la superficie celular. Entre los compuestos en estudio citaremos los interferones, que rebajan la producción del factor de crecimiento endotelial vascular, y los inhibidores de metaloproteasas, que bloquean la liberación de este factor de su almacén en la matriz extracelular, esa entidad que mantiene a las células unidas para formar tejidos.

Aunque la reducción a la mitad de factor de crecimiento endotelial vascular resulta letal para los embriones de ratón, es probable que, para eliminar un cáncer en humanos, hubiera que inactivar toda la cuantía presente de dicha proteína, una tarea harto complicada. El factor es un agente poderoso; bastarían quizá cantidades mínimas para proteger de la muerte a las células endoteliales. Pero aunque fuera posible neutralizar del todo al factor de crecimiento endotelial vascular, el tumor podría recurrir a otros

Resumen/Angiogénesis

- En la actualidad se están realizando ensayos con más de veinte compuestos que modifican la angiogénesis, ya sea estimulando el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos o bloqueándolo, en múltiples aplicaciones que incluyen desde el cáncer hasta el infarto de miocardio.
- Los inhibidores de la angiogénesis son, en general, más seguros y menos tóxicos que los fármacos empleados en quimioterapia, pero no es probable que se conviertan en un tratamiento exclusivo contra el cáncer. Los médicos habrán de diseñar planes de tratamiento que se combinen con cirugía, radioterapia y quimioterapia.
- Los vasos sanguíneos de los tumores suelen presentar anomalías. La angiogénesis parece subsanarlas antes de eliminar el tumor. Este efecto puede permitir que los agentes anticancerígenos alcancen el tumor con eficacia mayor.

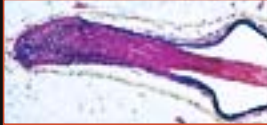
Las dos caras de la angiogénesis

La proliferación vascular es causa de diversas enfermedades (*derecha*) potencialmente susceptibles de tratamiento con inhibidores de la angiogénesis. Otras enfermedades (*izquierda*) podrían beneficiarse de agentes proangiogénicos para la estimulación del desarrollo de la vascularización sanguínea.

SE NECESITARIAN MAS VASOS SANGUINEOS EN...

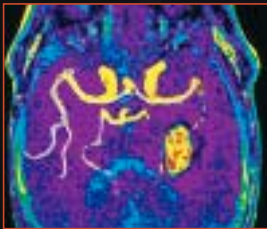
CALVICIE

Los folículos dependen de un buen aporte sanguíneo



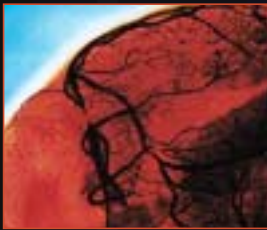
ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

El incremento del aporte de sangre podría minimizar las lesiones cerebrales



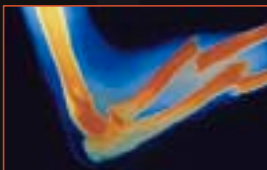
ATAQUE AL CORAZON

Nuevos vasos coronarios podrían ayudar a reparar un corazón dañado



FRACTURAS DE LOS MIEMBROS

Nuevos vasos sanguíneos podrían ayudar a reparar las fracturas óseas



TROMBOS EN LAS PIERNAS*

La angiogénesis facilitaría vías alternativas a los trombos y mejoraría la circulación



LOS VASOS SANGUINEOS SON PARTE DEL PROBLEMA EN...

ENFERMEDADES DE LA RETINA*

Los inhibidores de la angiogénesis podrían eliminar los vasos sanguíneos anómalos del ojo



CANCER DE MAMA (Y OTROS)*

Impedir la llegada de nutrientes a los tumores podría ayudar a eliminarlos



ATEROSCLEROSIS

Las placas que ocupan los vasos podrían aumentar con aporte de sangre



ENDOMETRIOSIS

Los agentes que bloquean la angiogénesis pueden evitar el crecimiento de tejido uterino fuera del útero



OBESIDAD

La grasa precisa de una gran vascularización, que podría comprometer los inhibidores de la angiogénesis



*Los ensayos en humanos con aplicaciones de modificadores de la angiogénesis para estas enfermedades están en curso.

factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento fibroblástico básico o la interleucina 8.

Para inhibir la angiogénesis en los pacientes afectados de cáncer existe también otro método, fundado en el incremento de la producción natural de factores antiangiogénicos. La idea le vino a Folkman tras enterarse de que Noel Bouck había identificado en 1989 un inhibidor natural, la trombospondina. Los cirujanos ya sabían que, al eliminar el tumor primario de un paciente, en algunos casos se aceleraba el crecimiento de otros tumores menores. Parecía como si el tumor primario secretara algo que mantuviera a éstos a raya. En la mayoría de los casos no se cuestiona la necesidad de extirpar el tumor, porque con frecuencia sucede que impide las funciones normales del tejido u órgano. Por otra parte, su permanencia en el interior del organismo es una fuente de nuevas metástasis de células cancerosas. Folkman consideró que el descubrimiento de un inhibidor natural de la angiogénesis abría la posibilidad de que las secreciones del tumor primario sirvieran para frenar el crecimiento lo mismo del tumor primario que de las pequeñas metástasis.

Con esta idea en mente, Folkman y su grupo hallaron dos moléculas más con capacidad antiangiogénica, en 1994 la angiostatina y tres años después la endostatina. Estos inhibidores han despertado enorme interés, en parte porque los estudios de Folkman demostraron que podían erradicar tumores en ratones.

Los ensayos clínicos con angiostatina y endostatina se encuentran aún en fases tempranas (experimentos con un pequeño número de pacientes que permitirán determinar la seguridad de su potencial empleo como fármacos). En el postrer congreso de la Sociedad Norteamericana de Oncología Clínica se presentaron los resultados preliminares ya comentados y que parecen confirmar la seguridad de la endostatina, sin que se hayan observado efectos secundarios. En los próximos años se publicarán los resultados de varios ensayos clínicos de estos y otros inhibidores de la angiogénesis.

Vasos sanguíneos ya formados

Los dos enfoques abordados se centran en la forma de impedir la aparición de nuevos vasos sanguíneos. ¿Qué hacer con los vasos sanguíneos ya constituidos en un tumor? ¿Sería posible atacarlos de una manera selectiva, sin afectar a los vasos de tejidos y órganos sanos (la llamada terapia vascular)?

Los autores

RAKESH K. JAIN y PETER F. CARMELIET aportan perfiles complementarios al estudio de la angiogénesis. Jain, profesor de la cátedra Andrew Werk Cook de biología tumoral en la facultad de medicina de Harvard y director del laboratorio Edwin L. Steele del Hospital General de Massachusetts, cursó la carrera de ingeniería química. Carmeliet enseña medicina en la Universidad Católica de Lovaina.

Para nuestra fortuna, los vasos que se forman en el interior de los tumores son anormales. Dilatados y estructuralmente desorganizados, son tortuosos y porosos. Pero no se acaban aquí sus diferencias. Las células componentes presentan en su superficie ciertas moléculas del tipo de las integrinas, que están ausentes, o son escasamente detectables, en los vasos maduros. Se acaba de lograr la síntesis de péptidos RGD, pequeñas proteínas que reconocen preferentemente las integrinas de los vasos tumorales. Tales péptidos pueden acoplarse a fármacos citotóxicos que porten a estos agentes terapéuticos directamente hasta los tumores sin lesionar otros tejidos. También podrían emplearse para obstruir los vasos que facilitan la nutrición del tumor, mediante su unión a moléculas que promueven la formación de trombos.

Pero podría no resultar tan sencillo que un fármaco anule a todos los vasos de un tumor. Cada una de las células que forman un mismo vaso tumoral pueden presentar variaciones importantes respecto a las otras. Los estudios realizados en el laboratorio de Jain, coautor del artículo, han demostrado que un 15 por ciento de las células de los vasos sanguíneos de los tumores malignos de colon presentan mosaicismo: unas exhiben determinadas proteínas en su superficie y otras no. Si las proteínas a las que se dirigen los nuevos fármacos difieren de un tumor a otro o incluso varían en un mismo tumor a lo largo de su desarrollo o durante el tratamiento, semejante heterogeneidad hará difícil encontrar tratamientos que actúen sobre los vasos sanguíneos y que sean autónomos.

Combinar

En un futuro próximo es probable que se continúen

utilizando la cirugía y la radioterapia para erradicar el tumor primario. Hoy en día la quimioterapia se administra antes o después de tales medidas para reducir el tamaño del tumor y para eliminar las células malignas que no sean detectables. Podrían combinarse los fármacos antiangiogénicos con cualquiera de los otros tratamientos para mejorar la tasa de éxitos.

Ahondando en los estudios seminales de Beverly Teicher en Harvard en los años noventa, varios grupos han demostrado los beneficios de un tratamiento combinado. Folkman, Robert Kerbel y el equipo de Jain han observado ya que el tratamiento combinado puede producir remisiones duraderas en ratones.

Reviste particular interés advertir que la terapia antiangiogénica parece potenciar la eficacia de los tratamientos habituales contra el cáncer. La paradoja resulta, por un lado, de los agentes quimioterapéuticos, que dependen de la integridad de los vasos sanguíneos para alcanzar el tumor, y, por otro, de la radiación, que sólo elimina las células que reciben un aporte adecuado de oxígeno (al convertir el oxígeno en radicales libres citotóxicos). La lógica nos conduciría a pensar que, si se ponen trabas a la circulación del tumor, el tratamiento antiangiogénico debería reducir la eficacia de los tratamientos habitua-

Angiogénesis terapéutica

La formación de nuevos vasos sanguíneos beneficia al organismo

Como se ha comentado, la inhibición de la formación de nuevos vasos sanguíneos puede ayudar a eliminar tumores. No obstante, también la estimulación de la proliferación vascular, o angiogénesis terapéutica, resulta muy útil en otras enfermedades.

Se está estudiando si las sustancias bloqueantes en el tratamiento del cáncer podrían aplicarse a pacientes con ataque al corazón o expuestos a sufrirlo. También podrían emplearse en los que presentan problemas vasculares de las extremidades.

Durante un infarto de miocardio, se forma un trombo en una de las arterias que surten de sangre al músculo cardíaco. De ese modo, una parte del tejido deja

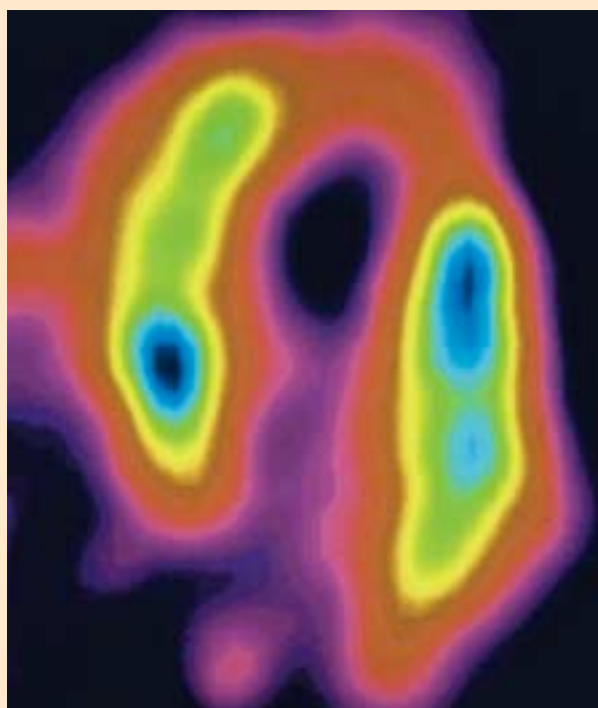
de crecimiento endotelial vascular u otro factor angiogénico.

El tratamiento angiogénico con factor de crecimiento endotelial vascular o factor de crecimiento fibroblástico se ha venido estudiando a lo largo de los últimos diez años. En 1991, el equipo dirigido por Stephen H. Epstein, del norteamericano Instituto Nacional de la Salud, abordó los efectos del factor de crecimiento fibroblástico en los vasos sanguíneos de los animales. Un año más tarde, el grupo de Paul Friedmann, del Hospital Baystate de Springfield, observaba que la inyección del factor en conejos estimulaba la angiogénesis en las extremidades inferiores. A mediados del decenio de los noventa, varios equipos de investigadores, entre ellos los liderados por Epstein, Michael Simons, de la facultad de medicina de Harvard, Jeffrey M. Isner, del Hospital St. Elizabeth de Boston, y Ronald G. Crystal, de la facultad de medicina de la Universidad de Cornell, demostraron que los tratamientos basados en la administración de factores angiogénicos o de los genes que los codifican estimulaban la angiogénesis en el corazón y en las extremidades inferiores de animales.

Los ensayos clínicos destinados a evaluar la seguridad y eficacia de estos agentes están en curso. Carmeliet y otros también están investigando el potencial terapéutico de otras moléculas prometedoras, como el factor de crecimiento placentario, una molécula relacionada con el factor de crecimiento endotelial vascular. Pero la formación de vasos sanguíneos funcionales plantea todavía un desafío formidable. Los investigadores persiguen la mejor combinación de fármacos angiogénicos y su justa dosificación, posología y vía de administración. Se estudia si se puede incrementar la regeneración de los vasos sanguíneos mediante el trasplante de células madre endoteliales, células precursoras de las células endoteliales que forman los vasos sanguíneos. Estas células pueden aislarse en la médula ósea de los adultos.

Existen riesgos potenciales que acompañan al prometedor recurso a fármacos angiogénicos. Así, podría aumentar el riesgo de padecer cáncer al favorecer que los tumores muy pequeños que hubieran permanecido en estado latente desarrollaran su vascularización y crecieran. Además, como las placas ateroscleróticas que se forman en la enfermedad coronaria precisan un aporte propio de sangre, la angiogénesis terapéutica podría ejercer un efecto rebote al promover el crecimiento de las placas que son responsables del infarto.

Los estudios en humanos para comprobar todas estas hipótesis apenas han empezado. Esperamos que un día seamos capaces de utilizar pruebas genéticas para determinar el equilibrio natural de factores angiogénicos y antiangiogénicos en cada paciente, antes de iniciar un tratamiento modificador de la angiogénesis. Esta información también nos serviría para determinar si la isquemia miocárdica se debe a un defecto en la producción de factores proangiogénicos o a un exceso de inhibidores de la angiogénesis. Los resultados ayudarán al desarrollo de estrategias más directas de angiogénesis terapéutica.



ISQUEMIA MIOCARDICA (áreas en azul y en verde), falta de oxígeno que aparece en los ataques al corazón y que se podría tratar con los fármacos proangiogénicos que estimulan la formación de vasos sanguíneos.

de recibir oxígeno y nutrientes, un fenómeno conocido como isquemia. A menos que el trombo se disuelva o emigre en seguida, esa parte del miocardio morirá. Además, muchos diabéticos presentan problemas circulatorios en las extremidades por oclusiones vasculares y en algunos casos es precisa la amputación.

La angiogénesis terapéutica puede consistir en la administración directa de una sustancia estimuladora de la proliferación vascular, como el factor de crecimiento endotelial vascular. Puede tener cabida también en terapia génica, que recurre a la administración de virus, células o fragmentos de ADN modificados genéticamente portadores del gen que codifica el fac-

les. Pero se ha demostrado que la administración de quimioterapia, así como de nutrientes y de oxígeno, mejora durante ciertos tratamientos antiangiogénicos.

De hecho, los investigadores liderados por Jain han revelado que los factores antiangiogénicos pueden, en cierta medida, normalizar la vascularización tumoral antes de atacarla. Parece que en un primer paso se eliminarían vasos redundantes e ineficientes, conservando intactos los eficientes. En ratones se ha observado que los inhibidores de la angiogénesis redujeron el diámetro de los vasos sanguíneos tumorales y los hicieron menos porosos; se asemejaban a los normales. Si estos estudios se reproducen en humanos, habría que ajustar la dosificación e identificar la posología apropiada.

Como sucede con muchos fármacos, es probable que las generaciones futuras de fármacos antiangiogénicos gocen de una eficacia mayor que la primera oleada. Para optimizar los futuros agentes, deberán modificarse los métodos de investigación. La mayoría de los estudios preclínicos, realizados antes de que el fármaco se ensaye en humanos, se efectúan sobre tumores artificiales provocados bajo la piel de ratones y otros animales de experimentación. Sin embargo, son pocos los tumores humanos que aparecen cerca de la piel. Para tener una idea más ajustada a la realidad del funcionamiento de un fármaco en pacientes, habrá que estudiar animales con tumores que aparezcan de forma espontánea en localizaciones más habituales.

Otra limitación de los estudios preclínicos radica en su carestía y carácter intensivo, por cuyo motivo los experimentos suelen darse por terminados cuando los tumores empiezan a remitir, pero antes de poder establecer de forma clara que el tratamiento sea realmente capaz de erradicar el cáncer. Puesto que los tumores pueden regenerarse a partir de un escasísimo número de células, los investigadores deberían seguir a los animales durante períodos más prolongados con el fin de tener expectativas más realistas de los candidatos a nuevos fármacos.

Aún más, los fármacos experimentales suelen administrarse antes de que los tumores estén plenamente asentados, un período en el que el cáncer es

más vulnerable, sesgando la probabilidad de que el éxito se atribuya al fármaco. Los tumores en animales tienden a desarrollarse de forma más rápida que en los humanos y las sustancias que demuestran actividad contra tumores de crecimiento rápido pueden no resultar eficaces contra los tumores humanos, de crecimiento más lento.

Se impone abordar combinaciones de medicinas antiangiogénicas. Las células tumorales dominan el arte de la evasión, por lo que los investigadores deberán también estudiar combinaciones de fármacos antiangiogénicos. Cada tumor produce una combinación diferente de moléculas angiogénicas que puede modificarse, e incluso ampliarse, a medida que el tumor crece. Al administrar un fármaco antiangiogénico que bloquee determinada molécula, como el factor de crecimiento endotelial vascular, puede acontecer que el tumor recurra a otra sustancia proangiogénica para recabar aporte de sangre. En última instancia, el tratamiento antiangiogénico óptimo podría consistir en una combinación de varios inhibidores de la angiogénesis.

Prevención

Si los inhibidores de la angiogénesis cumplen las expectativas creadas para el tratamiento del cáncer, es probable que se tengan que administrar durante largo tiempo a los pacientes. Los fármacos podrían indicarse, asimismo, para prevenir el cáncer en personas expuestas a un alto riesgo de un determinado tipo de tumor, una idea que ya formuló en 1976 Pietro M. Gullino. Por ello debe demostrarse su seguridad a largo plazo. (El interferón, un agente antiangiogénico indirecto, se ha administrado durante años a niños con hemangiomas, tumores benignos de los vasos sanguíneos, sin que se hayan observado efectos secundarios.) Los actuales ensayos clínicos en humanos no podrán contestar esta pregunta, porque se han diseñado para evaluar la seguridad a corto plazo, escasos meses. Los estudios en animales sugieren que algunos compuestos tal vez no sean suficientemente seguros en administraciones a largo plazo, tal como sería deseable en la prevención del

INHIBIDORES DE LA ANGIOGENESIS EN AVANZADO ESTADO DE EVALUACION

Fármacos potenciales del tratamiento del cáncer en la fase III de evaluación, la última antes de que la Agencia norteamericana de Alimentación y Farmacología considere su aprobación. La angiostatina y la endostatina se hallan en etapas menos avanzadas. Otros compuestos parecidos se están estudiando como tratamiento de la degeneración macular.

PRODUCTO	LABORATORIO	DESCRIPCION	ENFERMEDAD
Avastatina	Genentech	Anticuerpo monoclonal que bloquea el factor de crecimiento endotelial vascular, un promotor de la angiogénesis	Cáncer de mama y de colon
BMS275291	Bristol-Myers Squibb	Compuesto sintético polivalente	Cáncer de pulmón no microcítico
Interferón alfa	Roche, Schering	Proteína que inhibe la liberación de factores de crecimiento como el endotelial vascular	Diversos tumores
Marimastat	British Biotech	Compuesto sintético polivalente	Cáncer de mama y de próstata
Neovastat	Aeterna	Inhibidor natural con diversas propiedades	Cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de riñón
SU5416	Sugen	Compuesto sintético que bloquea el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular	Cáncer colorrectal
Talidomida	Celgene	Molécula orgánica cuyo mecanismo de acción se desconoce	Cáncer de riñón y mieloma múltiple