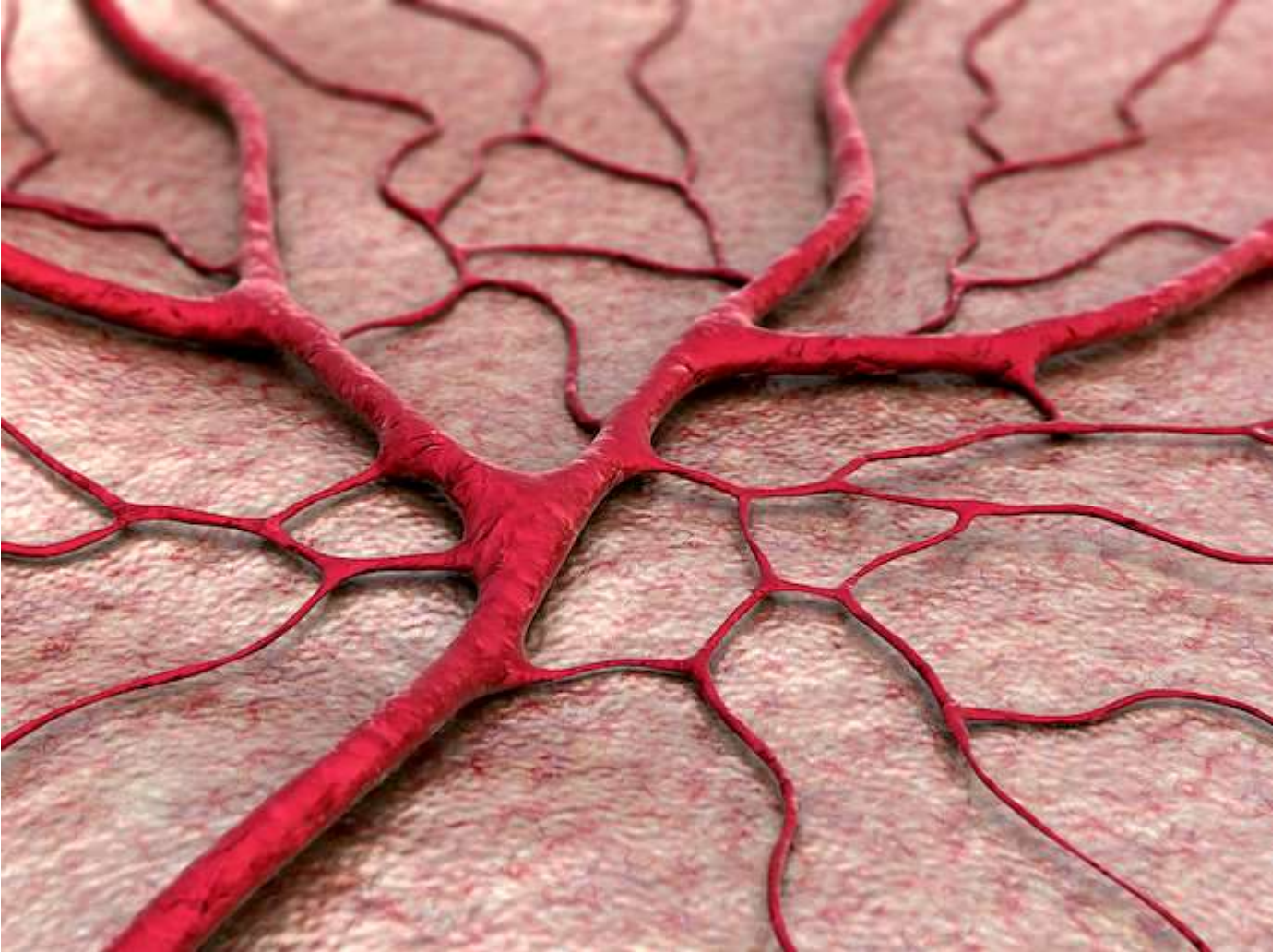


4. Marzo

L'ADP stimola l'angiogenesi

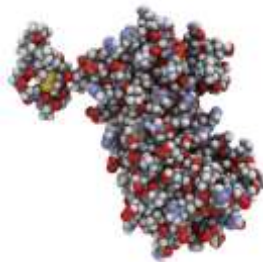
Pensai a quanti luoghi qualcuno ha nel sangue e nessun altro li sa.
Cesare Pavese

L'angiogenesi svolge un ruolo importante in molte condizioni fisiologiche e patologiche e sono state sviluppate terapie pro- e antiangiogeniche per combattere diversi processi patologici



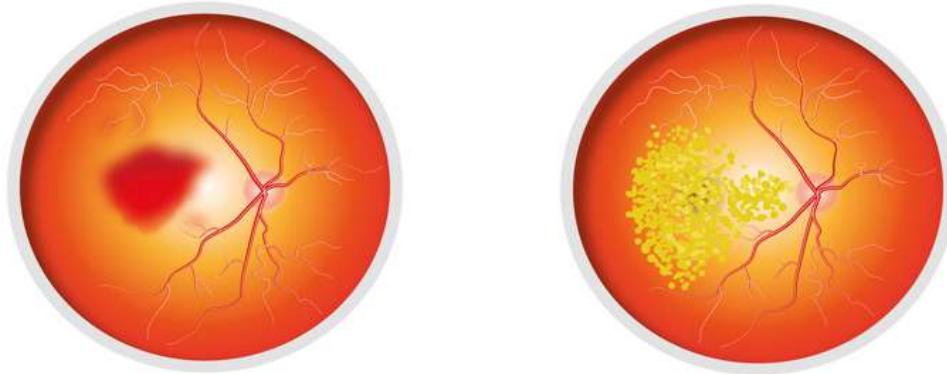
Il ruolo chiave del pathway del fattore di crescita *endoteliale vascolare (VEGF)* nell'angiogenesi normale e patologica è stato stabilito da ampi studi preclinici e clinici

Pérez-Gutiérrez L et al. Biology and therapeutic targeting of vascular endothelial growth factor A. Nat Rev Mol Cell Biol. 2023 Nov;24(11):816-834.



VEGF

Gli agenti anti-VEGF sono stati approvati dalla FDA per il trattamento di diverse neoplasie maligne e per i disturbi neovascolari oculari, tra cui la **degenerazione maculare legata all'età (AMD)**
Ferrara N et al Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. Nat Rev Drug Discov. 2016 Jun;15(6):385-403.



L'AMD è la principale causa di perdita della vista negli anziani e colpisce molte persone in tutto il mondo **L'AMD** in fase iniziale è caratterizzata da "drusen" di varie dimensioni e numero e da anomalie dell'epitelio pigmentato retinico (RPE).

L'AMD avanzata può essere "neovascolare" o "atrofica" (atrofia geografica)
Jager RD et al. Age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2606-17.

Sebbene l'introduzione degli inibitori del **VEGF** abbia consentito importanti progressi nel trattamento dell'AMD neovascolare, non tutti i pazienti rispondono agli agenti anti-VEGF e quindi c'è ancora bisogno di scoprire ulteriori bersagli terapeutici



Stimolare l'angiogenesi in linea di principio potrebbe essere utile nei disturbi ischemici come l'ischemia coronarica o degli arti). Tuttavia, nonostante i risultati promettenti nei modelli animali, le sperimentazioni umane che hanno testato diversi fattori angiogenici finora sono state in gran parte infruttuose. Pertanto, c'è ancora bisogno di scoprire ulteriori fattori proangiogenici o percorsi per trattare malattie in cui stimolare l'angiogenesi potrebbe essere utile.

Nei tumori, l'angiogenesi facilita la rapida crescita del tumore e le metastasi

Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. Semin Cancer Biol. 1992 Apr;3(2):65-71. PMID: 1378311.

L'angiogenesi tumorale è determinata dall'attivazione coordinata di numerose vie di segnalazione, dal dialogo incrociato tra EC e altri tipi di cellule nel microambiente tumorale.

Di recente, il metabolismo delle EC è stato esplorato come possibile bersaglio per inibire l'angiogenesi. In effetti, le cellule tumorali mostrano un fenotipo metabolico distinto: promozione dell'attività glicolitica più down-regulation del ciclo TCA e fosforilazione ossidativa, chiamata effetto Warburg.

Mathew M et al. Metabolic Signature of Warburg Effect in Cancer: An Effective and Obligatory Interplay between Nutrient Transporters and Catabolic/Anabolic Pathways to Promote Tumor Growth. Cancers (Basel). 2024 Jan 24;16(3):504.

Pertanto, il metabolismo è stato al centro della ricerca volta a chiarire i meccanismi chiave alla base della crescita del cancro; sono stati identificati diversi metaboliti endogeni (oncometaboliti) che avviano o sostengono la crescita del tumore e le metastasi.

Tra i metaboliti, purine e pirimidine hanno ricevuto molta attenzione

Illes P et al. Editorial - Purinergic signalling: 50 years. Neuropharmacology. 2024 Mar 1;245:109826.

In effetti, la **segnalazione purinergica** è coinvolta in una varietà di importanti processi patofisiologici come la sopravvivenza cellulare, la proliferazione, la differenziazione e la motilità. Nello spazio sottoretinico, le vie purinergiche mediano la comunicazione tra la retina e l'RPE, influenzano la degenerazione della retina danneggiata e malata e proteggono anche il tessuto retinico dalla degenerazione.

Ye SS et al. Song JT. ATP and Adenosine in the Retina and Retinal Diseases. Front Pharmacol. 2021 Jun 15;12:654445.

Poiché il metabolismo in condizioni patologiche può avere alcune caratteristiche uniche, questo studio mirava a rivelare i metaboliti come possibili bersagli terapeutici. Alla ricerca di un nuovo regolatore a piccole molecole della crescita delle EC,

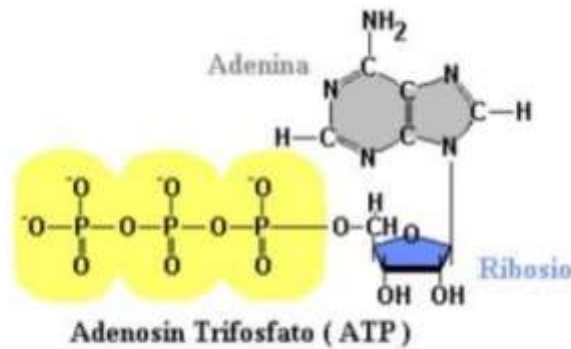
Department of Pathology, University of California San Diego, La Jolla, CA 92093.



UC San Diego
SCHOOL OF MEDICINE

Hanno studiato diverse linee cellulari tumorali, portando all'identificazione dell'adenosina 5'-difosfato (ADP) come mitogeno per le cellule endoteliali coroidali bovine (BCEC). Sebbene l'ADP sia stato caratterizzato come un inibitore della crescita delle EC per le EC macrovascolari come le EC aortiche bovine (BAEC), le EC aortiche umane (HAEC) e le EC della vena ombelicale umana (HUVEC).

Chen X et al. Adenosine diphosphate-sensitive P2Y11 receptor inhibits endothelial cell proliferation by induction of cell cycle arrest in the S phase and induces the expression of inflammatory mediators. J Cell Biochem. 2019 Feb;120(2):1783-1793.



inoltre segnalano che l'ADP stimola la proliferazione di un tipo di EC microvascolare in vitro attraverso l'attivazione di P2Y1. Una piattaforma di scoperta simile è stata recentemente impiegata dal nostro laboratorio in uno studio che ha portato all'inaspettata identificazione del fattore inibitorio della leucemia (LIF) come mitogeno per le BCEC

[Li P et al . LIF, a mitogen for choroidal endothelial cells, protects the choriocapillaris: implications for prevention of geographic atrophy. EMBO Mol Med. 2022 Jan 11;14\(1\):e14511.](#)

Inoltre, abbiamo scoperto che l'ADP ha potenziato l'angiogenesi nel modello di neovascolarizzazione coroidale (CNV) indotta da laser nel topo. È interessante notare che l'analisi della trascrittomica a singola cellula da set di dati coroidali umani mostra che P2RY1 è espresso selettivamente in EC.

[Voigt AP et al Single-cell transcriptomics of the human retinal pigment epithelium and choroid in health and macular degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Nov 26;116\(48\):24100-24107..](#)

Nel report

Biswas N et al

Adenosine diphosphate stimulates VEGF-independent choroidal endothelial cell proliferation: A potential escape from anti-VEGF therapy.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2025 Jan

Utilizzando un approccio biochimico diretto, abbiamo identificato l'adenosina difosfato (ADP) come un mitogeno delle cellule endoteliali (EC). L'ADP è un metabolita onnipresente, prodotto principalmente dalle piastrine; i suoi effetti sulle EC rimangono poco chiari.

Abbiamo caratterizzato la bioattività dell'ADP sulle EC derivate dall'occhio. Gli effetti sono stati mediati da uno dei suoi recettori purinergici, P2Y1. La trascrittomica a singola cellula da set di dati coroidali umani mostra una forte espressione di P2RY1 nelle EC. La somministrazione di ADP ha stimolato l'angiogenesi in un modello murino di neovascolarizzazione coroidale. Ipotizziamo che l'ADP, quando rilasciato dalle piastrine nei siti di danno endoteliale, possa stimolare l'angiogenesi che non è bloccata dagli agenti anti-fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF); quindi, può mediare la fuga dalla terapia anti-VEGF

In sintesi

Biswas et al. hanno cercato piccole molecole che potessero modulare la crescita delle EC indipendentemente dal VEGF e hanno identificato l'adenosina difosfato (ADP). L'analisi biochimica e la trascrittomica a singola cellula hanno rivelato che l'ADP mediava effetti attraverso il recettore piastrinico P2Y1. Inoltre, la somministrazione di ADP ha migliorato l'angiogenesi in un modello murino di neovascolarizzazione coroidale indotta da laser. L'asse ADP-P2Y1 può fornire informazioni sui meccanismi che aiutano a sfuggire alla terapia anti-VEGF.

