



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**ESTUDIOS SOBRE LOS ABORDAJES EN
ENSAYOS CLÍNICOS PARA LA
ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU**

Autor: Marta Palomo Salgado

D.N.I.: 51512271E

Tutor: Ángel Cuesta Martínez

Convocatoria: Febrero 2020

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	4
2.1. Enfermedad de Von Hippel - Lindau.....	4
2.2. Ensayos clínicos	9
3. OBJETIVOS	12
4. MATERIAL Y MÉTODOS	12
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
6. CONCLUSIONES	17
7. BIBLIOGRAFÍA	18

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- VHL: von Hippel-Lindau
- HIF: Factor inducible por hipoxia
- VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial
- PDGF: Factor de crecimiento de plaquetas
- TFG- α : Factor de necrosis tumoral
- FGFR: Receptor del factor crecimiento fibroblástico
- TK: Tirosina kinasa
- ELST: Tumores del saco endolinfático
- HB: Hemangioblastoma
- SNC: Sistema Nervioso Central
- APMO: Cistoadenoma papilar anexo de probable origen mesonéfrico
- TNEP: Tumores de células de los islotes pancreáticos
- CCR: Carcinoma de células renales
- SD: Stabilized disease
- CSF-1R: Factor estimulador de colonias R1
- RECIST: Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos.
- EPO: Eritropoyetina
- Sox-2: Sex determining Region Y-box 2
- MMPs: Metaloproteinasas

1. RESUMEN

La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) es una patología hereditaria que origina múltiples tumores en diversos órganos del cuerpo humano durante toda la vida del individuo. Es considerada una enfermedad rara ya que afecta aproximadamente a una entre 36.000 personas, teniendo una expresividad variable, con variabilidad fenotípica dentro de la misma familia. Aún siendo una enfermedad hereditaria con carácter autosómico dominante, la sintomatología es tan variada que su diagnóstico es complejo, pudiendo retrasarse bastantes años. Los individuos predispuestos tienen riesgo de desarrollar diversos tumores, tanto benignos como malignos, y en múltiples localizaciones. Actualmente el único tratamiento disponible es la cirugía y por tanto se están realizando algunos ensayos clínicos y buscando alternativas terapéuticas para abordar la patología. Vamos a observar los distintos abordajes clínicos que se han realizado en los últimos años y poner de manifiesto sus mayores ventajas e inconvenientes.

Palabras clave: von Hippel-Lindau, enfermedad hereditaria, tumor, ensayos clínicos, hemangioblastomas de retina y de SNC, carcinoma renal de células claras.

ABSTRACT

The von Hippel-Lindau disease (VHL) is an inherited disorder which frequently leads to developing multiple tumours (both malign and benign), that appear on different organs. VHL is considered a rare disease, having an incidence of one in 36000 births, with phenotypic variability within the same family. Though being an autosomal dominant hereditary disease, symptomatology is often diffuse and its diagnose is, sometimes, complex. Predisposed individuals are at risk of growing different type of tumours on multiple locations. Currently, only surgery is an approved specific treatment available for this inherited disease, therefore clinical trials are underway and several therapeutic alternatives are being studied to treat this condition. Several studies have been conducted in previous years hence we will analyze them and evaluate their pros and cons.

Key words: VHL disease, inherited disorder, tumour, clinical trials, retinal hemangioblastoma, cerebellar hemangioblastoma, renal cell carcinoma.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2.1. Enfermedad de von Hippel-Lindau

La enfermedad de von Hippel-Lindau es una patología hereditaria que consiste en la aparición de múltiples tumores en distintos órganos los cuales son la principal causa de muerte en estos pacientes, siendo la severidad de las manifestaciones muy variable en cada afectado.[1]

Esta condición, posee un carácter autosómico dominante, que es causada por una mutación en el gen supresor de tumores *VHL* localizado en el cromosoma 3p25-26.[2]

La figura muestra el mapa genético de la región 3p25.3 especificando la posición del P1, c3, c11 y g7 que abarca el locus de *VHL*. Siendo p, el brazo corto y q, el brazo largo del cromosoma 3.

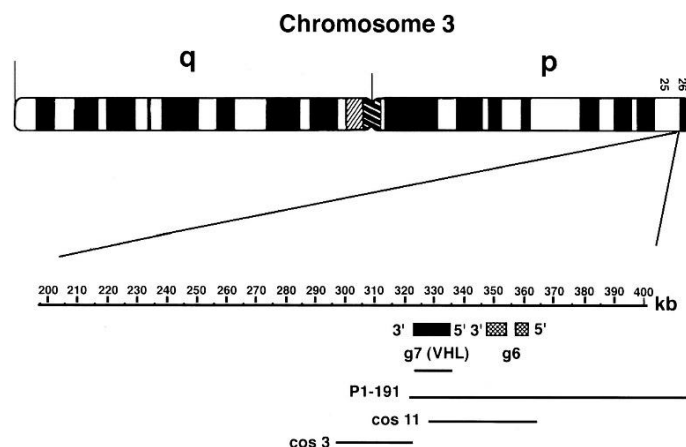


Fig. 1- Mutación del gen *VHL* [17]

El gen *VHL* es relativamente pequeño. Lo conforman tres exones los cuales codifican una proteína (pVHL) de 213 aminoácidos. Las mutaciones en la enfermedad de von Hippel-Lindau se distribuyen en una región de 470 pares de bases comprendidas en los tres exones del gen. La función principal de ésta proteína pVHL es su actividad E3 ubiquitina ligasa que degradan HIFs (factores inducibles por hipoxia). HIF es un factor de transcripción que regula la respuesta celular a la hipoxia (bajos niveles/presión de oxígeno) y la homeostasia del oxígeno. En situaciones de normoxia (niveles normales) y condiciones fisiológicas sanas, los residuos de prolina del extremo C-terminal de HIF se encuentran hidroxilados por las PHDs, unas enzimas dependientes de hierro denominadas prolil hidroxilasas y siendo reconocidos

por pVHL, que activan la vía de degradación de la ubiquitina. La oncogénesis se explica mediante la hipótesis de Knudson (*second hit*), que propone dos mutaciones en los alelos del gen. La mutación de *VHL* implica por tanto la acumulación de HIF con la consecuente sobreexpresión de PDGF y VEGF que conlleva a la formación de tumores.

El paciente VHL tiene el 100% de sus células mutadas en un alelo del gen. En el momento en el que se produce la segunda mutación, es cuando se desarrolla la enfermedad. La mutación del primer alelo puede venir dada por herencia dominante, o bien porque éste ha mutado en el oocito, espermatozoide o cigoto, lo cual se conoce como *mutación de novo* (un 15-20%). En todos los tumores provocados por esta enfermedad, ambos alelos del VHL están mutados.[2]

Respecto a los tumores que caracterizan la enfermedad, pueden clasificarse en dos grandes grupos. Los tumores que aparecen en la médula espinal, el encéfalo y la retina se conocen como hemangioblastomas y su patología es benigna. El principal problema que tienen son sus consecuencias, debiendo de ser tratadas según van surgiendo. Otro tipo de tumoración benigna causada por esta enfermedad son los cistoadenomas pancreáticos, los tumores del saco endolinfático y los del aparato reproductor. El otro grupo corresponde a neoplasias en su mayor parte de tipo renal, siendo el más frecuente el carcinoma renal de células claras. Así mismo pueden aparecer feocromocitomas los cuales maglinizan en aproximadamente un 3% de los casos.

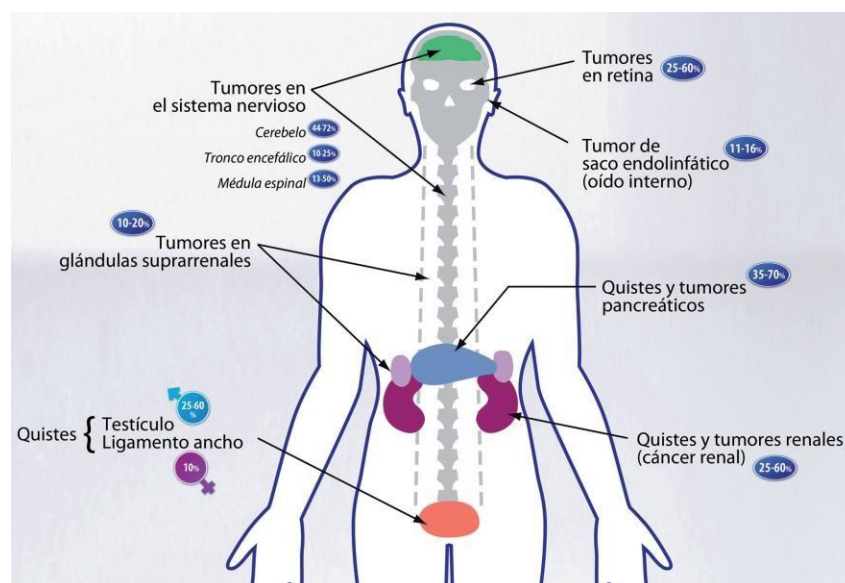


Fig. 2- Localizaciones de los posibles tumores [1]

La clasificación clínica de la enfermedad se basa en dos fenotipos los cuales a su vez pueden ser sub-clasificados. Cada fenotipo tiene una mayor probabilidad de desarrollar diferentes manifestaciones recogidos en la tabla a continuación.[1]

Subtipos VHL	Hemangioblastoma	Carcinoma renal	Feocromocitoma
Tipo 1	+	+	-
Tipo 2A	+	-	+
Tipo 2B	+	+	+
Tipo 2C	-	-	+

Tab. 1- Subtipos clínicos de la enfermedad VHL

La clínica de la enfermedad depende del tipo de tumor a desarrollar:

- **Retina:** aproximadamente el 60% de los pacientes con VHL tiene lesiones en la retina desde bien temprana edad. Por ello, es verdaderamente importante el seguimiento de los niños que sean portadores de la mutación. Las lesiones yuxtapapilares y las del nervio óptico son realmente difíciles de tratar con éxito y suelen producir edemas o exudados periféricos. Afortunadamente, tienden a desarrollarse lentamente. Es frecuente la amaurosis uni o bilateral pudiendo prevenirse y/o retrasarse con adecuado control y tratamiento precoz.
- **Sistema Nervioso Central (SNC):** los tumores que aparecen en el SNC son hemangioblastomas y normalmente sólo deben ser intervenidos si aparecen síntomas o si el tamaño que alcanzan es crítico, dado el riesgo que implican ese tipo de intervenciones quirúrgicas. La sintomatología primaria suele ser debida a la presión que ejercen éstos sobre los órganos y tejidos circundantes, o bien por un bloqueo en la circulación del líquido cefalorraquídeo. Se manifiesta con cefaleas, dolores de espalda, pérdida de fuerza en miembros, mareos.
- **Oído interno:** los denominados ELST son bastante infrecuentes en la población general, pero en la población VHL se manifiesta aproximadamente en un 15% de los pacientes. El saco endolinfático fisiológicamente está lleno de líquido y es responsable del sentido del equilibrio. Los ELST son cistoadenomas que suelen ser confundidos con la enfermedad de Menière[1]. Los afectados suelen referir a pérdidas en la audición, sordera súbita, tinnitus o incluso alteraciones en el nervio facial. Una vez perdida la audición, es realmente difícil de recuperar.

- **Aparato genital:** respecto a los varones, aproximadamente un 50% desarrolla cistoadenomas en el epidídimo, y como puede ocurrir en esta patología, suelen ser bilaterales. Dentro de estos cistoadenomas, se presentan quistes, con tamaño variable. El paciente puede referir a tener una especie de pequeña piedra en el escroto, que suele ser indolora y estable. Por otro lado, las mujeres pueden presentar un tumor denominado APMO (cistoadenoma papilar anexo de probable origen mesonéfrico o del ligamento ancho). Es un tumor que suele ser inofensivo, incluso en ocasiones se ha diagnosticado erróneamente como cáncer de ovario, con todo lo que ello conlleva.
- **Glándulas suprarrenales:** pueden aparecer feocromocitomas, que son tumoraciones malignas que secretan cantidades excesivas de adrenalina y noradrenalina. La manifestación clínica más importante es la hipertensión o tensión arterial variable que implica cefaleas, sudoración profusa, latidos cardíacos irregulares, palpitaciones, miedo, ansiedad o ira.
- **Riñón:** se forman quistes renales que suelen ser precursores de carcinomas renales. El problema es que no hay ningún síntoma específico que permita identificar el problema en sus inicios por ello es muy importante vigilar el riñón para poder hacer una detección lo antes posible.
- **Páncreas:** existen tres tipos de lesiones en el páncreas, los quistes, los cistoadenomas y los TNEP (tumores de células de los islotes pancreáticos). Son los menos sintomáticos de todas las lesiones que puede producir la enfermedad, y las consecuencias suelen derivar en un mal funcionamiento del órgano o incluso aparición de diabetes.

Diagnosticar esta enfermedad puede resultar en ocasiones complicado. Es imprescindible realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías como la neurofibromatosis, neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 2, enfermedad poliquística renal o paraganglioma familiar, sobretodo en en individuos sin herencia familiar (mutación *de novo*).[1] Los criterios diagnósticos que se han venido utilizando hasta el descubrimiento del gen que origina la mutación son:

1. Con historia familiar de hemangioblastomas en SNC u otra manifestación característica.
2. Sin historia familiar: al menos dos hemangioblastomas en SNC o retina o un hemangioblastoma y otra lesión característica.
3. Desde que existe diagnóstico genético, el último criterio actual es el mismo, diagnóstico genético positivo.

Una vez realizado el diagnóstico clínico del paciente, se realiza el estudio genético mediante la toma de una muestra de sangre. Con esto se pretende localizar la mutación en el afectado, asignarle un protocolo de seguimiento para poder localizar de manera precoz los tumores y también avanzar en los estudios de correlación genotipo-fenotipo. Aún cuando sólo se tiene una característica de VHL y no existe una historia familiar de la enfermedad, debe siempre tenerse presente el posible diagnóstico, y evaluar todos los órganos que serían susceptibles de ser afectados por la enfermedad, mencionados anteriormente.

Los métodos de diagnóstico genético están cubiertos por el Sistema Nacional de Salud en España. Una vez confirmado este, se somete al paciente a un protocolo riguroso de seguimiento.[1]

Está demostrado que la supervivencia de un paciente portador de la mutación es mayor cuando está incluido en este tipo de protocolos. Permiten detectar los tumores de una manera precoz, incluso cuando no hay sintomatología. Muchos profesionales, introducen modificaciones en estos protocolos para ajustarse a cada paciente, individualizándolo y adecuándolo a las necesidades pertinentes. Se deben tomar precauciones especiales en el embarazo, el especialista debe estar informado de la condición de la madre, y desde el nacimiento, teniendo que estar informado el pediatra de la historia familiar y prestar especial atención a síntomas neurológicos tales como nistagmus, estrabismo u otras manifestaciones de retina.

Al ser una patología que abarca numerosas manifestaciones en diversas localizaciones, las opciones de tratamiento deben valorarse mediante una cuidada evaluación de la situación global e individualizada de cada paciente, teniendo siempre en cuenta su sintomatología, resultados de pruebas médicas, patologías concomitantes y estado de salud general. La enfermedad de von Hippel-Lindau no ha tenido muchos avances en el campo terapéutico: primero por su baja incidencia (1:36.000) y segundo por la multilocalización y especificidad de las lesiones. El único carcinoma que realmente ha sido investigado dado el interés económico y su mimetización con los tumores sólidos de la población es el carcinoma de células renales, encontrándose aprobados en la actualidad seis fármacos para su tratamiento.

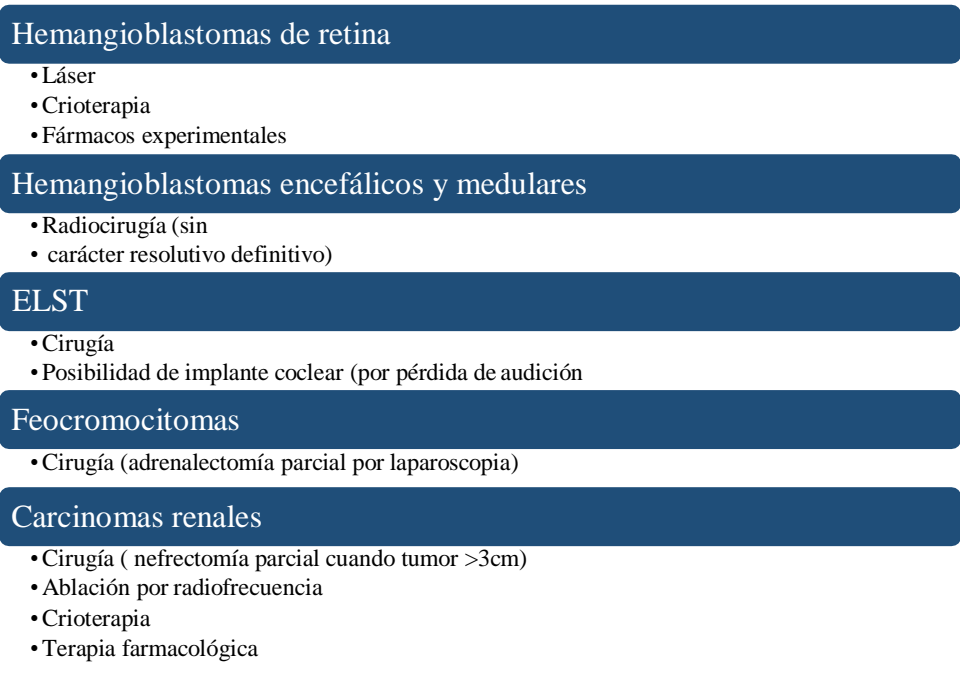


Fig. 3- Tratamientos disponibles para VHL[1]

2.2 . Ensayos clínicos y dianas terapéuticas

El principal problema reside en que no existe un tratamiento farmacológico específico para la enfermedad, estando únicamente aceptado un abordaje quirúrgico.

La necesidad terapéutica de encontrar alguna molécula activa que cese la proliferación tumoral ha dado lugar a la realización de ensayos clínicos.

Desafortunadamente, al ser una enfermedad rara los fondos destinados a este tipo de investigación son escasos y no interesa la inversión, al contrario que en cáncer, enfermedades respiratorias o autoinmunes cuya incidencia sobre la población es mucho mayor.

Los ensayos clínicos son estudios de investigación de nuevos fármacos o nuevas aplicaciones en los que los pacientes pueden participar.

Funcionan siempre bajo unas normas muy estrictas, siguiendo protocolos establecidos y su finalidad general es mejorar la supervivencia global.

Los ensayos clínicos persiguen tres objetivos fundamentales:

1. Cómo de efectivo es el tratamiento estudiado y si éste es mejor que las opciones que se utilizan habitualmente.
2. Si es seguro, o por el contrario ha provocado algún efecto adverso.
- 3.Cuál es la dosis que proporciona mayor beneficio a los pacientes sin conllevar ningún riesgo y/o toxicidad.

Es importante recalcar que no todos los pacientes son candidatos para recibir un nuevo fármaco o tratamiento en desarrollo. En este caso en concreto, es muy difícil encontrar una población grande que sea susceptible de participar en el estudio, ya que la afectación es baja y pueden poseer patologías concomitantes que influyan en el rechazo del paciente como candidato. Es imprescindible hacer un buen reclutamiento, es decir, que la población utilizada cumpla una serie de requisitos y criterios.

El primer paso para poder realizar un ensayo clínico, aparte de tener los fondos necesarios, es realizar un buen diseño del estudio mediante la elaboración de un protocolo en el cual se describe todo el proceso a seguir. Una vez descrito, se requiere la aprobación del ensayo por las autoridades pertinentes (organismos oficiales, comités éticos y autoridades sanitarias) y aquí comienza la primera fase del ensayo.

Los ensayos clínicos tienen normalmente cuatro fases:

- **Fase 1:** se estudia la seguridad del fármaco en humanos, normalmente en un grupo reducido de pacientes, así como la vía de administración y la dosis más adecuada.
- **Fase 2:** se evalúa la eficacia y seguridad del medicamento en un mayor número de pacientes.
- **Fase 3:** se confirman los beneficios terapéuticos y la seguridad del nuevo fármaco o combinación de fármacos en un grupo de pacientes definido y más amplio.
- **Fase 4:** se realiza una vez que el fármaco ya está comercializado, se busca aún más información sobre el fármaco y se registran posibles efectos adversos que han ocurrido en el tiempo que lleva el medicamento en el mercado.

Los ensayos clínicos llevados a cabo para tratar esta patología hereditaria no son muy numerosos, y se han centrado en encontrar las dianas específicas sobre las que se podría actuar para frenar el transcurso de la enfermedad.[3]

Recordamos que el proceso tumoral se produce por una segunda mutación en el gen *VHL*, localizado en el brazo corto del cromosoma 3 y generando un homocigoto mutante.

La ruta de señalización celular que acompaña esta vía está descrita en la figura siguiente:

Como se ve en la figura, el complejo VHL se forma con las elonginas C y B, Cul-2, NEDD8 y Rbx-1 dando lugar a dos interfaces: el dominio α interactúa con las elonginas C y B, mientras que el β con el HIF. Las mutaciones tanto en el dominio α como en el β se traducen en un acumulación de HIF, aún en condiciones de normoxia. Consecuentemente, una acumulación de HIF da lugar a un aumento en la transcripción de diversos genes, como *VEGF*, *EGFR*, *TGF α* , *Glut-1*, y *PDGF*. A continuación, es este factor VEGF el que da lugar a la proliferación celular y las tumoraciones. [4]

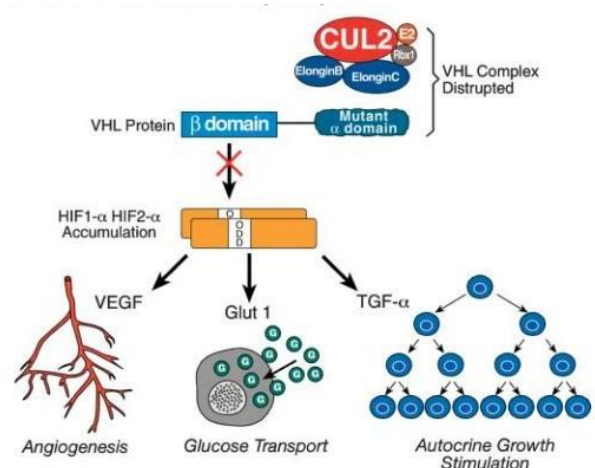


Fig. 3- Formación del complejo VHL[17]

La activación de estos mecanismos y sus consecuencias derivadas han propulsado la búsqueda de fármacos con dianas específicas implicadas en esta vía y la realización de los ensayos clínicos pertinentes para intentar conseguir resultados satisfactorios.

Las dianas estudiadas a lo largo de los años han sido:

- **Receptores Tirosina – Kinasa**
 - a. Receptor del factor de crecimiento vacular endotelial (VEGFR)
 - b. Receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR)
 - c. Receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR)
- **Receptor celular c-KIT**
- **Anticuerpos monoclonales frente a factores de crecimiento**
 - a. VEGF-A
- **Receptor β -adrenérgico**

3. OBJETIVOS

Los objetivos, por tanto, de este trabajo bibliográfico son múltiples. En primer lugar, adquirir un conocimiento básico de la enfermedad, las vías de señalización y moléculas que la conforman, así como los tratamientos aplicables en la actualidad. Después, realizar una recopilación de los ensayos clínicos terminados hasta la fecha y observar sus resultados (sean concluyentes o no). Por último, hacer una visión crítica de los mismos recalcando sus ventajas y desventajas terapéuticas, así como mostrar nuevas dianas pioneras en este campo de investigación

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos científicos publicados en revistas reconocidas a nivel internacional a partir de distintas bases de datos como son PubMed (National Institutes of Health (NIH) o Clinical Trials, con la búsqueda “VHL”, “propranolol”, “molecular AND targeting”, limitando el número de estudios a los últimos 10 años.

Además, se han añadido algunos estudios más usados en los distintos artículos como referencias bibliográficas, según la información contenida en ellos y que han resultado tener interés para ampliar o detallar más mi propia revisión.

Por otro lado, se han usado revistas especializadas y las fichas técnicas de las moléculas comercializadas y mencionadas en dicha revisión recopiladas a partir de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y de la European Medicines Agency (EMA).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los fármacos investigados en este trabajo bibliográfico han sido varios, los cuales han sido utilizados en ensayos clínicos para pacientes con diagnóstico confirmado de VHL.

- **Ensayo clínico 1:** RANIBIZUMAB (Lucentis) intravítreo
NCT:00089765

El ranibizumab es el fragmento de un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que posee una alta afinidad a distintas isoformas del VEGF impidiendo por tanto la unión de

estos a sus receptores. Esto se traduce en un cese en la proliferación de células endoteliales, así como de la exudación vascular.[5]

El ensayo clínico fue realizado sobre 5 pacientes con VHL que habían desarrollado hemangioblastomas con cambios exudativos y pérdida de visión. Se pusieron un total de 7 inyecciones de ranibizumab intravítreo durante seis meses.

Resultados: los cambios en las lesiones de los pacientes tanto de tamaño como de exudación fueron variables. Se concluyó que el ranibizumab como monoterapia tenía mínimos efectos beneficiosos en pacientes con VHL. Sólomente en el paciente con lesiones de menor tamaño se observó una disminución del tumor y menor exudación.[6]

- **Ensayo clínico 2: DOVITINIB**

NCT:01266070

El dovitinib es un fármaco inhibidor multi tirosina kinasa que actúa frente a VEGFR, FGFR y PDGFR. Su actividad frente a FGFR le confiere utilidad para tratar cánceres y tumoraciones tras un fracaso terapéutico con fármacos anti VEGF/VEGFR.

Se utilizó este fármaco como un estudio piloto en seis pacientes con VHL. Un 83% de los pacientes tenían hemangioblastomas cerebelosos, un 66% hemangioblastomas en el tronco encefálico, un 50% hemangioblastomas de retina y un 33% carcinoma de células renales.

Resultados: se observaron numerosos efectos secundarios que provocaron el abandono de los seis pacientes. Debido a la acumulación de éstos efectos adversos que superaron el límite establecido en relación al balance beneficio/riesgo se decidió parar el tratamiento (*toxicity stopping rule*). Todos los pacientes experimentaron al menos una reacción adversa, siendo las más comunes descritas la fatiga, erupción cutánea y diarrea. Ningún paciente demostró una demostrada respuesta RECIST.

El sistema RECIST es un sistema que surgió con el objetivo de estandarizar los criterios de respuesta que presentaban los tumores sólidos, intentando simplificarlo. La mejor respuesta observada en los pacientes fue la estabilidad (SD) en los hemangioblastomas. Sólo uno experimentó progresión. El objetivo principal de este estudio era la seguridad del fármaco y el segundo la eficacia, pero el dovitinib no mostró un perfil favorable respecto ninguno de estos dos parámetros. La eficacia del fármaco puede ser evaluada de distintas maneras. Es importante en primer lugar apreciar si ha habido una respuesta a corto plazo que frene o cese el avance de la patología y en segundo lugar evaluar el tiempo libre de progresión, es decir, cuánto tiempo transcurre hasta que reaparece la lesión.[7]

- **Ensayo clínico 3: SUNITINIB**

NCT:01168440

El sunitinib se ha identificado como inhibidor de amplio espectro en receptores TK implicados en el crecimiento tumoral y neoangiogénesis: actúa sobre PDGFR α , PDGFR β , VEGF-1, 2 y 3, KIT (receptor de factor de CM), FLT3 (TK3) y CSF-1R.[8]

Se usó el sunitinib como fármaco de primera línea para tratar el carcinoma renal en pacientes con VHL que no mostraron mejoría para un tratamiento radiológico. La muestra de pacientes que empezaron el tratamiento fue de 14 personas.

Resultados: 9 pacientes consiguieron una RECIST parcial (64.3%) que se vio reflejada no sólo en CCR sino también en nódulos pancreáticos. La mayoría de las lesiones mostraron una reducción de densidad y todos los HBs de retina permanecieron estables. Mediante un seguimiento post-terapia de 37 meses, se consiguió un tiempo libre de progresión de la enfermedad de 2 años. Por tanto el sunitinib podría controlar de una manera aceptable la enfermedad pero el perfil toxicológico es poco favorable.[19]

- **Ensayo clínico 4: PROPRANOLOL**

EudraCT Number: 2014-003671-30.

El propranolol es un antagonista competitivo no selectivo de los receptores β - adrenérgicos 1 y 2. Posee actividad cronótropa e ionótropa negativa, base fundamental de sus principales efectos farmacológicos. También posee efecto hemodinámico local, antiangiogénico, apoptótico de células endoteliales y reducción de las vías de señalización VEGF Y BFGF.[9]

En este ensayo clínico se formuló la hipótesis de que éste podría también funcionar cesando el crecimiento de los hemangioblastomas característicos de la enfermedad.

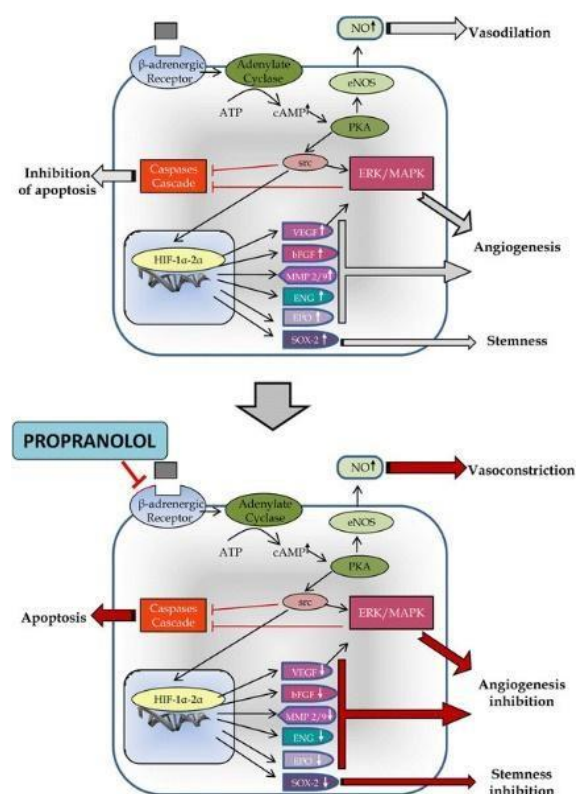


Fig. 4- Mecanismo de acción del propranolol[18]

Se realizó un ensayo clínico sobre 7 pacientes de diversas regiones de España con VHL, afectados por hemangioblastomas periféricos o yuxtapapilares administrando 120 mg de propranolol diarios.

Los hemangioblastomas retinianos son una de las formas más comunes en las que se manifiesta esta enfermedad, son el debut en aproximadamente 1/3 de los pacientes. Algunos fármacos antiangiogénicos (los descritos en los ensayos previos) han sido utilizados pero no han resultado satisfactorios en cuanto al cese de los tumores a largo plazo.

El propranolol ha sido comúnmente utilizado para tratar arritmias o hipertensión y también es efectivo en el tratamiento de hemangiomas infantiles.

Resultados: se formuló la hipótesis de que este fármaco podría tener efecto reduciendo el tamaño de los hemangioblastomas, reduciendo los niveles de HIF y consecuentemente regulando la expresión génica de VEGF, MMPs, EPO o FGF, los cuales son estrictamente necesarios para la supervivencia tumoral. Los datos obtenidos en el ensayo fueron recogidos en una tabla, mostrando que el número y forma de los tumores previos se mantuvo estable durante todo el tratamiento, sin ningún otro fármaco administrado más que el propranolol y no aparecieron nuevos tumores durante el período de seguimiento.

El resultado más remarcable fue la desaparición total en dos pacientes del exudado de retina que presentaban junto al tumor.

El único efecto adverso que pudo ser observado fue la hipotensión arterial presentada por un paciente. [10] Los resultados son bastante prometedores, al carecer de la gran toxicidad que presentaban los tratamientos probados anteriormente y sobre todo con un perfil de seguridad muy amplio, dado que el propranolol se lleva utilizando décadas. Éste ensayo, más la aportación de investigación básica, permitieron la designación del propranolol como medicamento huérfano para VHL.

Es bueno a la hora de decidir un fármaco o una diana específica sobre la cual diseñar un ensayo clínico, recopilar toda la información preexistente sobre nuestra molécula en cuestión y estar al tanto de casos clínicos que hayan tenido lugar, junto con una anamnesis del paciente, para poder aumentar la perspectiva sobre la enfermedad.

En la enfermedad de von Hippel-Lindau se dieron dos casos clínicos prometedores: en uno de ellos se utilizaba el bevacizumab [11], [12] (anticuerpo monoclonal humanizado que se une de manera selectiva a VEGF-1 Y VEGF-2, factores clave de la angiogénesis, inhibiendo consecuentemente la unión de éstos a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2))

intravítreo para los hemangioblastomas de retina y en un segundo caso el pazopanib (fármaco potente inhibidor de receptores TK que actúa sobre factores del crecimiento endotelial.

Inhiben la fosforilación del VEGFR-2 inducida por VEGF y también a los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas PDGFR α , PDGFR β) para tratar hemangioblastomas cerebelosos con unos resultados bastante alentadores. [13], [14] Además, se están realizando ensayos celulares con una nueva molécula similar al propranolol pero con un perfil más selectivo, y se espera hacer ensayos clínicos en un futuro.[15]

En la siguiente tabla se recogen todos los fármacos revisados en este trabajo:

FÁRMACO	DIANA	TUMOR/ES	RESULTADOS
Ranibizumab	Isoformas del VEGF-A	HBs retina + exudado	Mínimos efectos beneficiosos
Dovitinib	Inh TK: VEGFR, FGFR y PDGFR.	HBs, CCrR	Falta de respuesta RECIST
Sunitinib	Múltiples receptores Tirosina Kinasa	DI: 50mg/día	RECIST parcial pero muy tóxico
Propranolol	Receptor β 1 Y 2 adrenérgico	HBs retina	Estabilidad, desaparición exudado, no nuevos

6. CONCLUSIONES

1. El enfoque para tratar la enfermedad de von Hippel-Lindau es bastante complejo ya que actualmente sólo se encuentra aprobada la cirugía y hay casos en los que existen vacíos terapéuticos, aumentando la morbilidad y mortalidad de los pacientes que padecen esta patología.
2. Es muy importante un diagnóstico precoz que permita a los profesionales de la salud elaborar un protocolo de seguimiento que permita hacer revisiones periódicas para poder detectar las neoformaciones que desarrolle el individuo.
3. Es limitante la incidencia de la enfermedad (1:36000) para la investigación. No se disponen de los fondos necesarios para avanzar en el campo terapéutico y poder desarrollar alguna alternativa farmacológica a la cirugía ya existente.
4. Las moléculas utilizadas en ensayos clínicos dirigidas contra las dianas específicas de las cascadas de señalización implicadas en la angiogénesis y apoptosis han demostrado cierta eficacia en algunos casos pero han mostrado un perfil de toxicidad no muy alentador.
5. Dado el escaso beneficio proporcionado por el ranibizumab a la hora de tratar los hemangioblastomas de retina, podríamos tener en cuenta un nuevo ensayo con bevacizumab.
6. El propranolol se presenta como fármaco prometedor para el tratamiento de esta patología con unos resultados bastante alentadores y con mucha seguridad a la par que amplio margen terapéutico lo cual inspira confianza para seguir investigando por esta rama, habiendo dado un paso importante adelante al haber sido aprobado como medicamento huérfano para esta patología.
7. Hay que dar mayor visibilidad a las enfermedades raras en este país y a nivel global, a la par que aumentar fondos tanto públicos como privados para que se consiga avanzar en la investigación y la ciencia.

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] U. E. Paulista, P. D. E. P. Em, and C. Biológicas, “Title: Enfermedad de von Hippel-Lindau, Guía básica para profesionales de la salud.”
- [2] M. Louise *et al.*, “Von Hippel-Lindau disease (vHL),” no. December, 2013.
- [3] C. Martínez Nieto, “Ensayos Clínicos En España,” *Soc. Española Farm. Hosp.*, pp. 25–49, 2017.
- [4] E. Grande Pulido, A. Martin Centeno, P. Maroto Rey, and E. Solsona Narbón, “Biología molecular del carcinoma de células claras renales: Principios para un tratamiento selectivo,” *Actas Urol. Esp.*, vol. 31, no. 3, pp. 233–243, 2007, doi: 10.1016/S0210-4806(07)73628-8.
- [5] EMA, “Ranibizumab: Ficha tecnica o resumen de las características del producto 1,” *Agencia Eur. Medicam.*, pp. 1–33, 2014, doi: 10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3.
- [6] W. T. Wong, K. J. Liang, K. Hammel, H. R. Coleman, and E. Y. Chew, “Intravitreal Ranibizumab Therapy for Retinal Capillary Hemangioblastoma Related to von Hippel-Lindau Disease,” *Ophthalmology*, vol. 115, no. 11, pp. 1957–1964, 2008, doi: 10.1016/j.ophtla.2008.04.033.
- [7] P. Pilié *et al.*, “Pilot study of dovitinib in patients with von Hippel-Lindau disease,” *Oncotarget*, vol. 9, no. 34, pp. 23390–23395, 2018, doi: 10.18632/oncotarget.25171.
- [8] EMA, “Sunitinib: Ficha tecnica o resumen de las características del producto 1,” *Agencia Eur. Medicam.*, pp. 1–33, 2014, doi: 10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3.
- [9] MINISTERIO DE SANIDAD POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD, “Ficha Técnica Propranolol,” *Agencia española Medicam. y Prod. Sanit.*, pp. 1–12, 2012.
- [10] V. Albiñana *et al.*, “Propranolol reduces viability and induces apoptosis in hemangioblastoma cells from von Hippel-Lindau patients,” *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–12, 2015, doi: 10.1186/s13023-015-0343-5.
- [11] EMA, “Bevacizumab: Ficha tecnica o resumen de las características del producto 1,” *Agencia Eur. Medicam.*, pp. 1–33, 2014, doi: 10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3.
- [12] F. N. Hrisomalos, R. K. Maturi, and V. Pata, “Long-Term Use of Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for the Treatment of Von Hippel-Lindau Associated Retinal Hemangioblastomas,” *Open Ophthalmol. J.*, vol. 4, no. 1, pp. 66–69, 2015, doi: 10.2174/1874364101004010066.
- [13] EMA, “Pazopanib : Ficha tecnica o resumen de las características del producto 1,” *Agencia Eur. Medicam.*, pp. 1–33, 2014, doi: 10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3.

- [14] B. Y. S. Kim, E. Jonasch, and I. E. McCutcheon, “Pazopanib therapy for cerebellar hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease,” *Target. Oncol.*, vol. 7, no. 2, pp. 145–149, 2012, doi: 10.1007/s11523-012-0214-0.
- [15] A. M. Cuesta *et al.*, “The β 2-adrenergic receptor antagonist ICI-118,551 blocks the constitutively activated HIF signalling in hemangioblastomas from von Hippel-Lindau disease,” *Sci. Rep.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–13, 2019, doi: 10.1038/s41598-019-46448-6.
- [16] A. Fraga, R. Ribeiro, and R. Medeiros, “Hipoxia tumoral. Papel del factor inducible por hipoxia,” *Actas Urológicas Españolas*, vol. 33, no. 9, pp. 941–951, 2009, doi: 10.1016/s0210-4806(09)72891-8.
- [17] Pack, S., Zbar, B., Pak, E., Ault, D., Humphrey, J., & Pham, T. et al. (2020). Constitutional von Hippel-Lindau (VHL) Gene Deletions Detected in VHL Families by Fluorescence in Situ Hybridization. Retrieved 4 February 2020, from <https://cancerres.aacrjournals.org/content/59/21/5560.long>
- [18] V. Albiñana *et al.*, “Propranolol reduces viability and induces apoptosis in hemangioblastoma cells from von Hippel-Lindau patients,” *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–12, 2015, doi: 10.1186/s13023-015-0343-5
- [19] Roma A, *et al.* (2020). First-Line sunitinib in patients with renal cell carcinoma (RCC) in von Hippel-Lindau (VHL) disease: clinical outcome and patterns of radiological ... - PubMed - NCBI. Retrieved 4 February 2020, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25391617>