

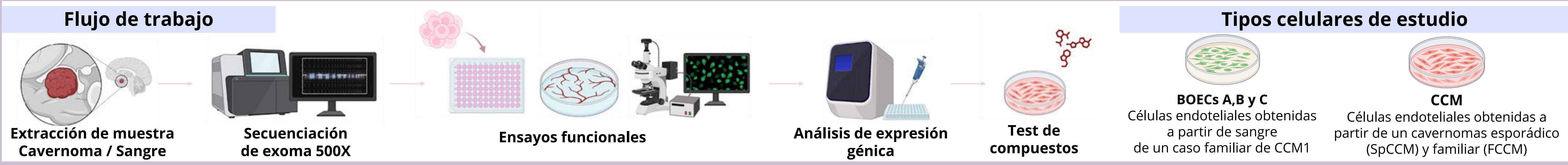
MALFORMACIONES CAVERNOSAS CEREBRALES: DE LA TRANSICIÓN ENDOTELIO MESÉNQUIMA A ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS DIRIGIDAS

Mónica Gallego-Bonhomme^{1,2}, **Inmaculada Valbuena López-Santacruz**⁴, **Virginia Albiñana**^{1,3}, **Laura Lorente-Herraiz**^{1,3}, **Lucía Recio-Poveda**^{1,3}, **Sheila Pinto**^{1,3}, **Alejandra Cué-Avello**¹, **Raúl Iglesias**¹, **Ángel M. Cuesta**², **Luisa M. Botella**^{1,3}

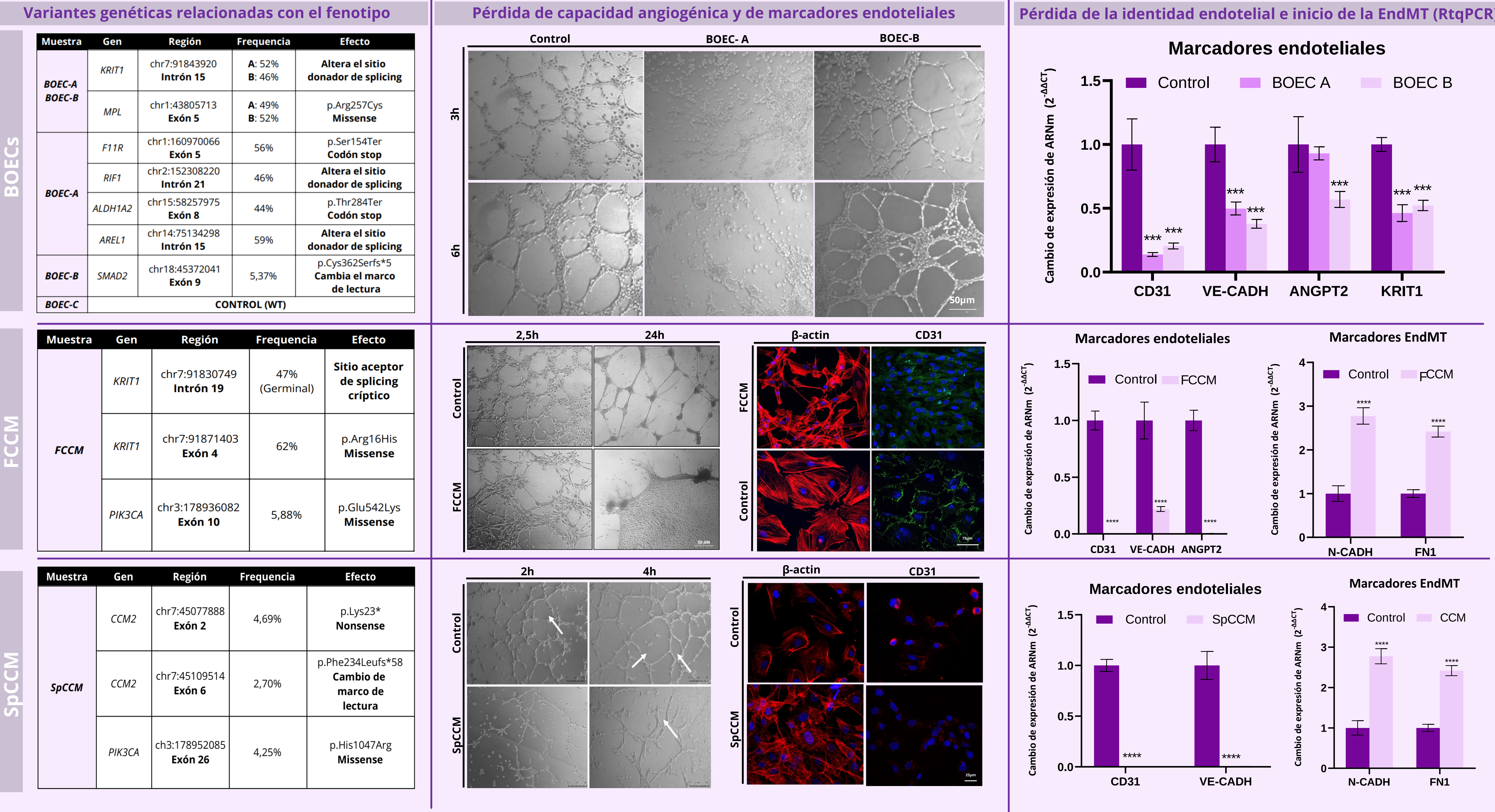
1. Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas, 28040 Madrid, España.
2. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, España.
3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII (Instituto de Salud Carlos III), 28029 Madrid, España.
4. Asociación Española de Cavernomas (AECOM), España.



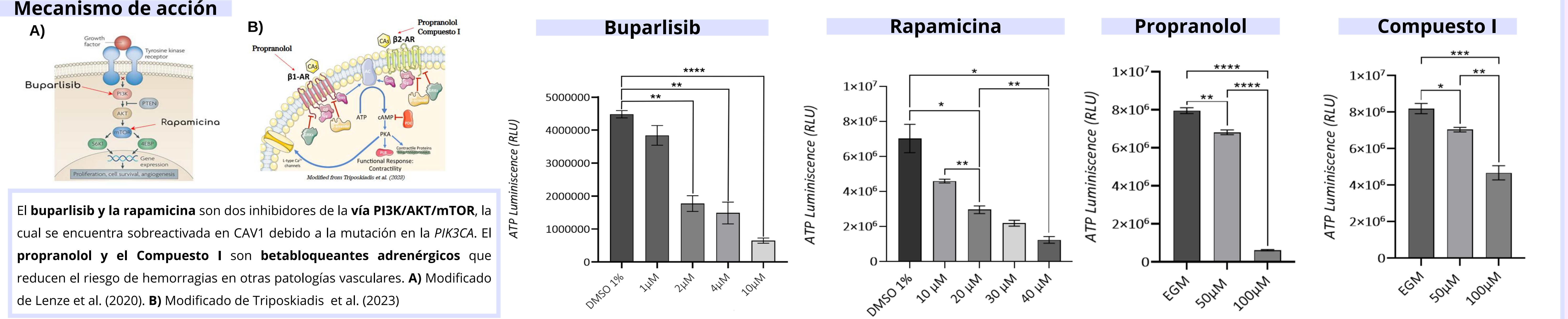
Los **cavernomas cerebrales (CCM)** son malformaciones vasculares del sistema nervioso central y una causa importante de **ictus hemorrágico**. Existen dos formas de la enfermedad: esporádica (**SpCCM**) y familiar (**FCCM**), esta última de herencia autosómica dominante y considerada una **enfermedad rara**. Su desarrollo se debe a la inactivación bialélica de **CCM1/KRIT1**, **CCM2** o **CCM3/PDCD10**, siguiendo el modelo del **second hit** de Knudson. La pérdida de función de estos genes altera la señalización **RhoA-ROCK**, afectando principalmente a las células endoteliales y favoreciendo procesos como la **transición endotelio-mesénquima** (EndMT). Además, mutaciones activadoras en **PIK3CA** se han asociado con un crecimiento acelerado de las lesiones. En este trabajo se caracterizan, a nivel genético, celular y molecular, **células endoteliales derivadas** de precursores sanguíneos **de un caso familiar de FCCM1**, así como células endoteliales aisladas de un **cavernoma familiar** con deficiencia en CCM1 y de un **cavernoma esporádico** con deficiencia en CCM2, con el objetivo de identificar alteraciones moleculares y celulares asociadas a la enfermedad que permitan orientar el desarrollo de **estrategias terapéuticas personalizadas**.



CARACTERIZACIÓN GENÉTICA, CELULAR Y MOLECULAR



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO



CONCLUSIONES

- Las células BOECs, FCCM y SpCCM están **perdiendo su identidad endotelial** y comenzando una **transición endotelio mesénquima**, evidenciada tanto a nivel funcional como molecular.
- Mutaciones adicionales, como la de la **PIK3CA**, pueden modular el fenotipo de la enfermedad, dando lugar a diversas manifestaciones de la enfermedad en función de su perfil genético.
- Los **inhibidores de la vía PI3K/AKT/mTOR** y los **betabloqueantes adrenérgicos** han demostrado ser **efectivos** en CAV1.