



## **Bloedvatvorming: de rol en (therapeutische) implicaties van endotheelmetabolisme**

**KNAW Heineken Lecture door Peter Carmeliet, winnaar van de Dr. A.H. Heinekenprijs voor de Geneeskunde 2018**

### **Abstract**

Het onderzoek op het gebied van bloedvatvorming heeft zich de afgelopen veertig jaar toegespitst op genetische signalen zoals VEGF en Notch, die bepalend zijn voor de vorming van bloedvaten. De rol en de therapeutische mogelijkheden van het targeten van het endotheelcelmetabolisme zijn daarbij grotendeels over het hoofd gezien.

Onlangs hebben wij vastgesteld dat endotheelcellen glycolyseverslaafd zijn en dat glycolyse sterk medebepalend is voor de bloedvatvorming stroomafwaarts van VEGF en andere pro-angiogene signalen. Ook hebben wij aangetoond dat endotheelcellen op vrij unieke wijze gebruikmaken van vetzuurgebaseerde koolstoffen voor de de-novo-synthese van deoxyribonucleotides voor DNA-synthese tijdens de proliferatie van endotheelcellen bij de vorming van bloedvaten.

Het targeten (blokkeren) van glycolyse en verzuuroxidatie remt bovendien pathologische bloedvatvorming en leidt tot normalisatie van tumorbloedvaten (en daarmee tot minder metastase en een betere werking van chemotherapie), hetgeen suggereert dat deze metabole routes nieuwe targets zijn voor de ontwikkeling van anti-angiogene geneesmiddelen zonder systemische bijwerkingen.

Verder verschillen lymfatische endotheelcellen van andere subtypen endotheelcellen qua metabole behoefte met betrekking tot lymfangiogenese. Omdat veel van deze metabole targets farmacologisch te behandelen zijn, vormen deze metabole routes een nieuwe, veelbelovende target voor therapeutische anti-angiogenese.