



Madrid, martes 10 de agosto de 2021

## “El cáncer es una consecuencia de nuestra propia biología y siempre va a estar ahí”

- El doctor en medicina Mario Vallejo dirige el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols, pionero en la investigación de un mecanismo clave para la metástasis



El director del IIB Alberto Sols, Mario Vallejo, investiga el metabolismo celular. / César Hernández

El doctor en Medicina y Cirugía y en Biología Aplicada **Mario Vallejo** dirige el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (IIB-CSIC-UAM), centro mixto del CSIC y la Universidad Autónoma de Madrid, donde la investigación de los mecanismos que originan el cáncer tiene un papel central, con un departamento propio y 15 equipos. Cuenta con equipos que estudian los procesos que originan las leucemias, los cánceres de colon, mama y ginecológicos, páncreas y tiroideo, entre otros. Su centro es pionero

en la identificación de los mecanismos de la transición epitelio-mesénquima, una modificación de las células tumorales que les permite desprenderse del tumor y migrar a distancia hasta llegar a otros órganos y establecer una metástasis, la causante del 90% de muertes por cáncer.

Experto en los mecanismos moleculares del páncreas, Vallejo es optimista (“hemos avanzado mucho en detección precoz y tratamientos más efectivos”) pero cauto, y augura que la investigación del cáncer siempre tendrá que ir acompañándose a los procesos de selección darwiniana por los que las células escapan a los tratamientos: “Siempre vamos a tener que estar adaptándonos a las células que consiguen ser resistentes a las maniobras que diseñamos, por lo que, no solamente no va a desaparecer el cáncer, sino que va a ser una enfermedad crónica.”

**Pregunta: ¿Por qué es tan difícil desentrañar las claves del cáncer?**

**Respuesta:** Porque el cáncer es una entidad extremadamente compleja en su generación, en su evolución, en la manera en la que los tumores interactúan con el organismo y en la manera de tratarlos. El cáncer en realidad no es una enfermedad sino muchas. Cada tipo de cáncer es diferente, de tal manera que los expertos calculan que estamos ante unas 100 o 200 enfermedades diferentes. Aunque tengan elementos comunes, como son el crecimiento descontrolado, la migración celular, la capacidad de invasión, etc., realmente son muy diferentes unos de otros. Además, incluso dentro de cada tipo el propio tumor es muy heterogéneo y contiene una serie de poblaciones celulares totalmente diferentes. Por ello, ver cuáles son las causas de cada uno con toda su complejidad y abordarlos es muy difícil.

**P: ¿Llegaremos algún día a eliminarlo del todo?**

**R:** Hay que ser optimistas, porque hemos avanzado mucho en detección precoz y en tratamientos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el cáncer es una enfermedad muy traicionera. Es decir, un grupo de células que están bien en nuestro organismo, en un momento determinado, por alguna razón, empiezan a descontrolarse y generan un pequeño tumor que va creciendo silenciosamente dentro de nuestro organismo sin causar ninguna alteración aparente. Por lo tanto, una clave fundamental en el cáncer es la detección y el tratamiento precoz. Podemos mejorar la detección, el control, el tratamiento, pero va a ser muy difícil eliminarlo del todo. El cáncer es una consecuencia de nuestra propia biología y siempre va a estar ahí.

**P: ¿El objetivo es que el cáncer se convierta solo en una enfermedad crónica?**

**R:** En cierto modo, sí, creo que eso es lo que va a pasar. El tumor es una estructura heterogénea compuesta por diferentes poblaciones celulares. Una célula puede ser muy diferente de la que tiene al lado y, además, conforme crece el tumor sus células van cambiando las propiedades moleculares y se van adaptando, son muy agresivas y muy listas. Si tratamos el cáncer con cualquier tipo de maniobra y eliminamos parte de las células y una de ellas escapa, lo que estamos haciendo es seleccionar células que son resistentes a esos tratamientos.

**P: La supervivencia del más apto.**

**R:** Es realmente un mecanismo de adaptación darwiniano. En ese sentido, siempre vamos a tener que estar adaptándonos a las células que consiguen ser resistentes a las maniobras que diseñamos, por lo que, no solamente no va a desaparecer el cáncer, sino que va a ser una enfermedad crónica y vamos a tener que ir adaptándonos a los trucos que diseña para escabullirse de nuestras maniobras para erradicarlo.

**P: ¿Cuál es el tratamiento más prometedor?**

**R:** No olvidemos que el tratamiento inicial y el mejor en muchos casos es el quirúrgico. Por otro lado, la quimioterapia funciona muy bien en general, pero tiene dos problemas. Uno es la toxicidad, los fármacos que matan las células tumorales también matan células proliferativas en el organismo sano. El otro problema es la generación de resistencia por parte del tumor contra la quimioterapia.

**P: ¿Qué se puede hacer?**

**R:** Se están investigando actuaciones para intentar combatir estas dificultades utilizando farmacogenómica. Esto hace posible aplicar técnicas de secuenciación masiva del genoma a pacientes para encontrar marcadores que puedan asociarse a tratamientos específicos. Es decir, si encontramos un paciente que no responde al tratamiento común y resulta que encontramos que tiene marcadores que se asocian al tratamiento con otro fármaco que a lo mejor no se ha utilizado antes, porque es más citotóxico pero que sabemos que va a responder bien, podemos usarlo.

**P: ¿Qué ventajas ofrece la inmunoterapia?**

**R:** Es la aproximación más reciente y quizá la más prometedora. Por una parte, nos permite atacar inmunológicamente al tumor sin dañar otros órganos, ya que el propio sistema inmune del organismo se pone en marcha cuando aparece el tumor, pero este consigue escabullirse. La inmunoterapia nos permite extraer los linfocitos del propio paciente, hacer lo que se llama educación de esos linfocitos para que reconozcan directamente el tumor y volverlos a inyectar en el propio paciente.

**P: ¿Tiene alguna contrapartida?**

**R:** Es una vía prometedora, pero tiene problemas, incluso de toxicidad. Se están estudiando alternativas y se está viendo que no hace falta volver a inyectar los linfocitos, sino que simplemente coger los exosomas que liberan los propios linfocitos en cultivo y reinyectarlos al paciente puede ser suficiente. Estos exosomas consiguen entrar en el tumor y actuar de manera similar a como lo harían los linfocitos de los que provienen. Otra actuación es inhibir los mecanismos que pone en marcha el tumor para defenderse y evitar la propia respuesta inmune. Y, por último, quizá una de las más prometedoras, es la utilización de anticuerpos como vehículos para transportar directamente al tumor sustancias que puedan ser citotóxicas. Se utilizan anticuerpos monoclonales que son capaces de identificar proteínas que se expresan en el tumor y no en otro sitio, por lo que se concentra toda la actividad citotóxica localmente.

**P: ¿Cuáles son las principales líneas de investigación del IIB sobre el cáncer?**

**R:** En el IIB tenemos muchas líneas en diferentes enfermedades, no solo en cáncer. Tenemos un departamento de cáncer constituido por un grupo sólido de investigadores, alrededor de 15 grupos, trabajando en diferentes aspectos de su biología y en distintos tipos de cáncer. Muchos tienen relación con empresas para buscar tratamientos y fármacos; algunos investigadores pertenecen al CIBER de cáncer (CIBERONC) y hay también estrecha relación con diversos hospitales como La Paz, el Puerta de Hierro, la clínica Anderson Cancer de Madrid, etc.

**P: ¿Qué líneas trabajan en inmunoterapia?**

**R:** Se está investigando en la identificación de nuevos fármacos tumorales en colaboración con empresas farmacéuticas y en herramientas que permitan trasladar esos fármacos directamente al tumor asociándolo a un anticuerpo específico. Eso nos permitiría ser mucho más eficaces porque minimizamos los efectos indeseables de citotoxicidad que este tipo de fármacos puede tener sobre otras células.

**P: Trabajan también con anticuerpos.**

**R:** Participamos en una línea de desarrollo de anticuerpos multifuncionales, o trimerbodies. Un trimerbody es un anticuerpo que nos permite varias cosas: apuntar al tumor, es decir, hay un anticuerpo que reconoce específicamente antígenos en el tumor y solamente va allí, y a esto va asociado otro anticuerpo que, dentro del tumor (y no fuera, para minimizar los efectos secundarios y toxicidad), producen la activación local de los linfocitos endógenos. Uno de los problemas que hay con el cáncer es que debería ser reconocido por el sistema inmune del organismo como un enemigo y esto no siempre es eficiente porque el cáncer busca las vías para evitarlo. Con este tipo de técnica podemos estimular nuestro sistema inmune dentro del propio tumor.

**P: ¿Cómo se pueden combatir los mecanismos de resistencia del cáncer al sistema inmune?**

**R:** Trabajamos en identificar y combatir estos mecanismos de resistencia. El tumor pone en marcha estrategias por las que se desactivan las señales por las cuales puede ser reconocido por nuestro sistema inmune. Se están investigando mecanismos para desactivar esas maniobras. Hay una línea que en la que se ha investigado la utilización de nanopartículas con anticuerpos específicos que reconocen el tumor y que tienen la ventaja de poder ser monitorizadas.

**P: ¿Qué tipos de cáncer estudian?**

**R:** Hay grupos que están utilizando ratones modificados con mutaciones que son similares a las que sufren pacientes con leucemias o linfomas. Esto nos permite, por un lado, estudiar los mecanismos moleculares por los cuales se genera la enfermedad; y por otro, dar un primer paso para desarrollar y evaluar posibles tratamientos farmacológicos. Hay una línea en el cáncer de colon, que es uno de los más comunes y con una tasa de mortalidad relativamente alta. Hemos demostrado que el metabolito calcitriol tiene propiedades antitumorales en el cáncer de colon. También estudiamos el cáncer de mama y ginecológicos usando técnicas de secuenciación masiva para identificar nuevos abordajes terapéuticos.

**P: ¿Han obtenido resultados?**

**R:** Hemos encontrado un marcador de resistencia, un gen que codifica una proteína llamada gasdermina B que cuando está presente en estos tumores confiere resistencia a los tratamientos. Se está usando inmunoterapia para tratar de inactivar a esta proteína mediante anticuerpos que reconocen esta molécula con el objetivo de inactivarla y, al inactivarse, aumentar la vulnerabilidad del tumor a otros los tratamientos. Además, al propio anticuerpo se le pueden asociar citotóxicos y aumentar la capacidad de matar a las células tumorales.

**P: Usted también estudia la biología molecular del páncreas.**

**R:** En cuanto al cáncer de páncreas, investigamos cuáles son los mecanismos que lo generan. Un grupo estudia las células troncales del cáncer, es decir, las primeras células que generan el tumor, para conocer los mecanismos por los que estas células del páncreas adquieren la capacidad de convertirse en células progenitoras y generar descontroladamente el cáncer.

**P: Cuentan con un trabajo prometedor en el cáncer de tiroides.**

**R:** Es el cáncer endocrino más frecuente. El tiroides es el único órgano del organismo que está capacitado para captar y concentrar yodo para la síntesis de las hormonas tiroideas. Para ello, las células del tiroides expresan transportadores específicos de yodo que lo concentran de manera muy eficiente. Eso se ha usado para combatir este tipo de cáncer porque inyectándole al paciente yodo radioactivo este se concentra en el tumor y es como una radioterapia endógena, muy localizada. El problema es que hay cánceres de tiroides que desarrollan resistencia porque inactivan o dejan de expresar estos transportadores de yodo. Hemos observado que uno de los oncogenes que está más asociado a estos tumores (Braf) inhibe la expresión de este transportador. Esto abre una vía de actuación posible, pues si inactivamos este oncogén favoreceremos que el transportador de yodo siga funcionando y nos permitiría usar maniobras como la de administrar yodo radioactivo.

**P: ¿También buscan fármacos?**

**R:** Hay grupos que se ocupan del estudio de aspectos farmacológicos del tratamiento del cáncer. Por un lado, en busca de fármacos en estrecha relación con la industria farmacéutica, concretamente para el tratamiento de melanoma, que promuevan la reactivación de proteínas nucleares desactivadas oncogénicamente en estos tumores. Se persigue abrir nuevas vías de terapia para este tipo de tumor que es muy difícil de tratar, de detectar, y muy agresivo.

**P: ¿Cuáles han sido los principales logros de su centro en investigación oncológica?**

**R:** Nuestro centro fue pionero en la identificación de los mecanismos por los cuales se lleva a cabo un proceso en los cánceres que se denomina transición epitelio-mesénquima. Esta transición consiste en una modificación que ocurre en las células tumorales que les permite pasar de una situación en las que están todas juntas formando un epitelio a tener la capacidad de desprenderse y migrar, viajar a distancia y asentarse en otro órgano para establecer una metástasis. En cuanto se asientan en otro



órgano, el proceso es el inverso, una transición mesénquima-epitelio. Eso es muy importante en la generación de metástasis, que es uno de los problemas fundamentales del cáncer y que compromete la supervivencia de los pacientes.

**P: ¿Cómo puede beneficiar la multidisciplinariedad del CSIC a la investigación del cáncer?**

**R:** Una de las grandes fortalezas del CSIC es su multidisciplinariedad. Hay grupos expertos en prácticamente todos los ámbitos. Lo que sí beneficiaría al CSIC es vertebrar esto. Hay muchos grupos pioneros y líderes mundiales, pero quizá de una manera muy independiente. Tenemos que hacer un esfuerzo para relacionarnos con otros grupos tanto de nuestro ámbito como con otras disciplinas. Me parece muy importante que se pueda hacer un Instituto Virtual del Cáncer específico del CSIC tal como se recoge en el Libro Blanco de Biomedicina. Aumentaría la visibilidad y potenciaría sinergias. Si el modelo que se persigue es como el de los CIBER que puso en marcha el ISCIII, institutos virtuales temáticos sobre enfermedades, se ha visto que funcionan. Sería importante para vertebrar a los grupos que en diferentes institutos trabajamos en cáncer y para dar una visibilidad al CSIC en esta área.

**Begoña García Sastre y Alejandro Parrilla / CSIC Comunicación**