



Madrid, jueves 12 de agosto de 2021

Fármacos de precisión para atacar los mecanismos del tumor

- Equipos del CSIC buscan vulnerabilidades del proceso de proliferación tumoral para aplicar moléculas específicas que maten selectivamente a las células cancerígenas o les impidan crecer



Procesamiento de muestras en el Servicio Patología Molecular Comparada del Centro de Investigación del Cáncer. / CIC

La quimioterapia es uno de los pilares en el tratamiento del cáncer, junto a la cirugía, la radioterapia y la inmunoterapia. Recientemente, la medicina de precisión aporta una mejora que puede combinar las anteriores. Consiste en hallar moléculas que ataquen con una gran especificidad al mecanismo bioquímico que hace que las células tumorales proliferen descontroladamente.

Varios equipos del CSIC buscan vulnerabilidades del proceso de proliferación tumoral y prueban nuevas moléculas que puedan matar selectivamente a las células cancerígenas o que consigan detener su crecimiento.

Desde los años noventa se han identificado unos 500 o 600 genes relacionados con el inicio del cáncer. Durante estos 30 años, los laboratorios están diseñando moléculas dirigidas específicamente contra cada uno de estos genes, que se dividen en dos grandes tipos: oncogenes (una especie de aceleradores de proliferación celular) y genes supresores (o frenos). Todos estos genes, a su vez, codifican diversas proteínas (las piezas básicas moleculares de tejidos y órganos) que pueden servir como dianas para los fármacos antitumorales. Sobre todo, las proteínas que controlan o regulan los procesos de división celular.

“Es lo que se llama bioterapias o terapias dirigidas”, explica **Eugenio Santos**, director del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca (CIC), centro mixto del CSIC y la Universidad de Salamanca. “Este tipo de terapias sólo toca un gen específico, el agente productor del cáncer, y, en consecuencia, evitamos los efectos secundarios dañinos en células normales de la quimioterapia convencional, que atacaba indiscriminadamente células normales y oncogénicas”, explica Santos.

“Si buscamos una analogía, la quimioterapia convencional era como la bomba atómica, que arrasaba todo, mientras que la terapia dirigida serían misiles dirigidos específicamente al sitio donde se está originando el tumor”, detalla.

En el CIC, el investigador **Atanasio Pandiella**, está especializado en probar la eficacia de diversos fármacos antitumorales. “Esencialmente, hay dos tipos de fármacos antitumorales, los citotóxicos y los citostáticos. Un fármaco citotóxico mata la célula tumoral. En cambio, los citostáticos no la matan, sino que le impiden crecer”, explica.

Es fundamental conocer las proteínas que son codificadas por los genes. “Una célula humana puede tener capacidad de producir más de 20.000 proteínas diferentes”, detalla Pandiella. “Muchas de ellas son importantes para controlar los procesos de duplicación celular. Los estudios de laboratorio han permitido identificar esta función de ciertas proteínas claves en el proceso oncogénico, y frente a ellas se han desarrollado fármacos u otras estrategias (por ejemplo, ablación génica) para impedir su sobrefuncionamiento”, añade.

“Ahora que sabemos mucho más de estas proteínas y que tenemos fármacos para regularlas, es importante saber cuál es su papel en cada tumor. Esto parece sencillo, pero no lo es”, advierte Pandiella. “Un tumor puede tener un centenar de proteínas alteradas y no podemos darle a un paciente 100 fármacos diferentes. Sería muy tóxico. Por tanto, es importante saber seleccionar cuáles de esas proteínas son vitales para el tumor, para poder atacarlas”. En esencia, la molécula o fármaco tiene una configuración específica que hace que se acople con la proteína elegida y le impida funcionar.

En esta estrategia quimioterapéutica de ataque contra el cáncer, la ciencia básica se encarga de seleccionar la combinación de fármacos que sea más eficaz. El equipo de Pandiella, en coordinación con el doctor **Alberto Ocaña**, del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, ha probado recientemente en modelos de laboratorio la eficacia de

combinar un nuevo fármaco (el MZ1, que ataca las proteínas de crecimiento de las células) con el anticuerpo trastuzumab (de efectividad antitumoral contrastada) para tratar un tipo de cáncer de mama (HER2+) y evitar las resistencias.

El cáncer de mama HER2+ es una subclase de tumor mamario caracterizado por la presencia de la proteína HER2, que afecta a una de cada cinco pacientes diagnosticadas con este tipo de tumores. El tratamiento convencional para estos tumores HER2+ consiste en la administración del anticuerpo trastuzumab, dirigido contra la proteína HER2. Sin embargo, a pesar de que el trastuzumab es muy eficaz, algunos pacientes no responden al tratamiento y el cáncer desarrolla resistencia.

Una nueva estrategia para mejorar la eficacia de esta terapia es la que proponen Pandiella y Ocaña, al frente de dos grupos de investigación del Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), financiados por el Instituto de Salud Carlos III y varias entidades privadas, como la Fundación CRIS. Los investigadores han observado que la combinación sinérgica del fármaco MZ1 con el anticuerpo trastuzumab mejora el efecto antitumoral. “Algunas combinaciones que utilizan trastuzumab como columna vertebral ya han conseguido aumentar la supervivencia de las pacientes”, señalan los investigadores.

El fármaco MZ1 pertenece a un nuevo tipo de fármacos denominados Protac (Proteolysis targeting chimeric), que actúan sobre ciertas proteínas celulares y provocan su eliminación. “Si la proteína es importante para el desarrollo del tumor, su eliminación puede tener un efecto beneficioso. En el caso de MZ1, el objetivo de este fármaco es atacar a proteínas BET, que controlan la producción de otras proteínas que participan en el crecimiento de los tumores”, detalla Pandiella. “Atacando estas proteínas logran inhibirlas y promueven su eliminación”, explica.

Los resultados de esta investigación confirmaron en ratones una clara actividad antiproliferativa de MZ1 en las células que sobreexpresan HER2, lo que sugiere que este fármaco es un agente activo en este subtipo de cáncer de mama. Además, este efecto aumentó cuando se administró en combinación con trastuzumab, reforzando su acción antitumoral. “La combinación pudo disminuir el tamaño de tumores mamarios HER2 positivos generados en modelos de laboratorio, y de una manera más eficaz que cada uno de los fármacos por separado”, explica Pandiella.

La combinación de ambos agentes consiguió inducir la apoptosis (muerte celular) de las células cancerígenas de manera más eficaz que su administración por separado. Además, consiguió reducir el crecimiento tumoral. “Estos estudios abren la posibilidad de acercar estas estrategias a la práctica clínica para mejorar el tratamiento de tumores de mama HER2 positivos”, concluyen los investigadores.

Fármacos específicos para los oncogenes

A lo largo de los últimos 30 años se han dado pasos muy importantes en el tratamiento de prácticamente todos los tipos de cánceres, pero también es cierto que hay tumores con mal pronóstico, apunta Pandiella. “Este es el caso del cáncer de páncreas o de

pulmón en estado avanzado. En estos tumores el pronóstico todavía es malo, pero se están consiguiendo avances importantes”, señala.

“Así, en el caso del cáncer de pulmón, la introducción de fármacos dirigidos o de terapias basadas en activar el sistema inmune han conseguido aumentar la esperanza de vida. La investigación científica hará que en el futuro se sigan dando pasos importantes para mejorar la calidad de vida de los pacientes”, augura.

La ciencia básica está buscando fármacos específicos para cada uno de los 400 o 500 oncogenes que pueden mutar para producir cáncer. “Este proceso se lleva a cabo con miles de moléculas en laboratorios y empresas en distintas fases de desarrollo”, explica Eugenio Santos. “Desde que comienzan los primeros estudios con moléculas hasta que el fármaco llega a la práctica clínica pueden pasar de 10 a 15 años. Y de cada mil fármacos que empiezan, probablemente llegue solo uno a esta etapa final, y todo ello implica una inversión de 800 a 1.000 millones de euros”, detalla el director del CIC.

“A pesar de que la mayoría de los fármacos se quedan por el camino, sin embargo, en este proceso continuo de investigación, al final cada año están aprobándose uno o dos fármacos nuevos que tiene una eficacia efectiva en la asistencia. Algunos están teniendo efectos espectaculares, como el Glivec, para tratar la leucemia mieloide crónica”, recuerda.

La peligrosa inestabilidad genética

En el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (IIBM-CSIC-UAM), de Madrid, el equipo del investigador **Guillermo de Cárcer** busca nuevos biomarcadores terapéuticos asociados a genes reguladores del ciclo celular y de inestabilidad cromosómica [errores en la transmisión de la información genética de las células durante su proliferación]. Identificar estos biomarcadores es clave para poder utilizarlos como diana de nuevos fármacos antitumorales.

“Las alteraciones en el ciclo celular son una pauta común en múltiples tipos de tumores, que implican una proliferación descontrolada de las células tumorales, la adquisición de un alto grado de inestabilidad genética, y que confiere a las células un mayor grado de malignidad y peor pronóstico a los pacientes”, explica de Cárcer. “El ciclo celular tiene múltiples reguladores que son susceptibles de ser inhibidos químicamente, mediante el uso de fármacos, y esta inhibición provoca la muerte de las células tumorales”, detalla.

En la actualidad ya hay varios fármacos específicos del ciclo celular que están aprobados para el uso clínico. Pero las células tumorales proliferan en un proceso darwiniano de selección natural de los más aptos y están en constante evolución, desarrollando nuevas formas de escapar a los tratamientos.

“Las células tumorales con una alta inestabilidad genómica y/o cromosómica son células que adquieren una gran plasticidad genética, de tal manera que no solo son más malignas, y suponen una agresividad mayor del tumor, sino que esta plasticidad genética les da la capacidad de adquirir resistencia a tratamientos terapéuticos habituales, haciendo que los pacientes pierdan la opción de ser tratados de manera eficiente”, revela de Cárcer.

Una de las líneas de investigación del laboratorio de Ciclo Celular y Biomarcadores de Cáncer busca alternativas terapéuticas en tumores de mama que expresan altos niveles de algunos genes de ciclo celular asociados con altos niveles de inestabilidad cromosómica.

“En este proyecto hemos descubierto, mediante ensayos de rastreos de fármacos en la empresa farmacéutica Lilly, una vulnerabilidad asociada al gen TPX2”, detalla de Cáncer. “TPX2 es un gen regulador esencial para la división celular, y uno de los genes prototípicos asociados a la inestabilidad cromosómica”, añade.

Cuando los tumores muestran altos niveles de la proteína Tpx2, son más agresivos en su crecimiento y los pacientes tienen un peor pronóstico. “Mediante ingeniería genética, hemos observado que células cancerígenas derivadas de tumores de mama, al inducir la expresión altos niveles de la proteína Tpx2, adquieren especial sensibilidad al fármaco Sprycel® (Dasatinib), que es un inhibidor clásico de las vías de proliferación mediadas por la familia de las enzimas quinasas Src, y se usa actualmente para pacientes de leucemias crónicas”, indica de Cáncer.

El equipo de Guillermo de Cáncer está estudiando cuáles son los mecanismos moleculares que hacen que las células con altos niveles de Tpx2 adquieran sensibilidad al fármaco Sprycel®. “A raíz de estos datos prometedores, hemos iniciado una colaboración con el grupo de investigación de Gema Moreno (especialista en cáncer de mama) en la clínica MD Anderson Cancer Center-Madrid, para analizar si efectivamente los tumores de pacientes de cáncer de mama, con niveles elevados de Tpx2, tienen los mismos mecanismos moleculares activados, de tal manera que podrían beneficiarse de esta estrategia terapéutica alternativa con Sprycel® en caso de no tener una respuesta positiva a los tratamientos estándar”, augura de Cáncer.

Este proyecto de investigación es un ejemplo de colaboración coordinada entre un laboratorio académico del CSIC, una farmacéutica (Lilly), y una entidad hospitalaria (MD Anderson Cancer Center-Madrid), financiado por una fundación (AECC).

Medicina de precisión

Las nuevas estrategias de la medicina de precisión cuentan con una herramienta que tiene un gran potencial: la genómica funcional. “La genómica funcional es el estudio conjunto de la actividad y función de todos los genes de un organismo del cual se conoce todo su genoma; por ejemplo, en nuestro caso, el genoma humano”, explica el investigador **Javier De las Rivas**, del CIC de Salamanca.

“Los estudios de genómica funcional se basan habitualmente en las modernas técnicas biomoleculares ómicas, que son capaces de medir en una muestra, por ejemplo, en una biopsia o muestra de sangre de un paciente, el estado funcional activo de todos sus genes”, detalla De las Rivas. “Estas medidas producen miles de datos y nos permiten saber qué genes están expresados y activos en una muestra biológica”.

La actividad de los genes se mide y cuantifica de distintos modos, por ejemplo, midiendo los niveles de ARN transcritos que se producen en las células (transcriptómica), o midiendo los niveles de las proteínas que producen (proteómica), etc, enumera De las

Rivas. “En nuestro grupo de Genómica Funcional del CIC integramos y analizamos todo este tipo de datos complejos ómicos, principalmente derivados de muestras humanas de pacientes y donantes, en estudios de cáncer y también en estudios de otras enfermedades complejas como el alzhéimer”, detalla.

El área del cáncer es quizá en la que esta medicina de precisión se está empezando a aplicar de forma más sistemática. “Esta medicina se caracteriza por buscar generar datos ómicos moleculares de los pacientes e integrarlos con datos clínicos y fisio-patológicos más clásicos”, argumenta. Para poder llevar a cabo este tipo de medicina de precisión se necesita el trabajo conjunto y coordinado de investigadores multidisciplinares con médicos clínicos.

La Medicina Genómica y el área de Cancer Genomics se han desarrollado en las últimas dos décadas, y es en cáncer donde han llegado ya de modo eficaz a la práctica médica con herramientas y kits de diagnóstico y pronósticos concreto, explica De las Rivas.

“Por ejemplo, nosotros hemos estudiado, a nivel de investigación y en colaboración con oncólogos del Hospital Clínico Universitario de Salamanca, las plataformas genómicas que se usan ya en el caso de cáncer de mama”, señala el investigador. “En concreto, el hospital dispone de la plataforma genómica Prosigna, que permite realizar a las pacientes un test para cáncer de mama que ofrece la predicción del riesgo de reincidencia y la identificación del subtipo biológico del cáncer”, explica. El ejemplo de esta plataforma se quiere extender a otros tipos de cáncer, como el de colon y el de pulmón.

Un hito en la genómica del cáncer lo marcó el año pasado el estudio “Pan-cancer analysis of whole genomes”, publicado en Nature. Este trabajo realizó un análisis de unos 2.600 genomas de cáncer completos y sus tejidos normales correspondientes en 38 tipos de tumores. “Sabemos que el cáncer es una enfermedad muy compleja que tiene muchas caras y versiones muy distintas, —resume De las Rivas—, y estudios como estos nos aproximan a que seamos capaces de curar el cáncer en un plazo que algunos pensamos que puede ser menor de una década”.

Abel Grau y Alejandro Parrilla / CSIC Comunicación