



Madrid, viernes 16 de julio de 2021

## Piero Crespo: “El diagnóstico precoz salva más vidas que cualquier tratamiento”

- El biólogo del CSIC Piero Crespo dirige el IBBTEC, centro de referencia en biomedicina, donde estudia la progresión del cáncer en busca de nuevas dianas terapéuticas



El biólogo, Piero Crespo, en su despacho del IBBTEC-CSIC. / Javier Menéndez

El científico **Piero Crespo** investiga los mecanismos de regulación de una ruta de señalización involucrada en la progresión de tumores para hallar nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento del cáncer. Estas rutas de señalización son las diversas formas de comunicación entre los diversos componentes del sistema celular y con el exterior. Crespo se centra en las kinasas MAP, un tipo de proteínas implicadas en dirigir la respuesta de las células a diversos estímulos. Sobre todo, regulan funciones clave de las células, como la proliferación, la expresión genética, la diferenciación, la mitosis, la supervivencia celular y la muerte celular programada, todos ellos procesos fundamentales en el origen y evolución del cáncer. Esta línea de investigación ha sido analizada con motivo de la publicación del segundo número de la revista divulgativa [CSIC INVESTIGA](#), que analiza las claves moleculares del cáncer y los tratamientos más eficaces.

Doctor en Ciencias Biológicas por la Universidad de Cantabria, Crespo dirige el Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC), centro mixto del CSIC, la Universidad de Cantabria y el Gobierno de Cantabria. Investigador en los Institutos Nacionales de Salud (en EE UU), el director del IBBTEC confía en que se alcance un porcentaje de supervivencia cercano al 70% en los próximos 25 años, pero advierte de que seguirán surgiendo nuevas tipologías tumorales resistentes. Dentro del contexto marcado por la pandemia de Covid-19, Crespo lidera un proyecto que estudia el reposicionamiento de fármacos antitumorales dirigidos a MAP quinasas para evitar tanto la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 como la inflamación resultante de dicha infección.

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

**Respuesta:** En primer lugar, porque lo que llamamos cáncer es un cajón de sastre en el que metemos aproximadamente 200 enfermedades distintas y, en muchos casos, las diferencias entre unas y otras son muy grandes. Por otro lado, y más importante, el cáncer reside en fallos en la regulación de los procesos más íntimos y esenciales de las células, que son la proliferación, la diferenciación y la supervivencia. De esta manera, cualquier posible terapia que conlleve la perturbación de estos procesos primarios va a ser muy poco específica, porque estos mecanismos son, a grandes rasgos, comunes a todas las células. Es muy complicado encontrar un tratamiento lo suficientemente específico que afecte solamente a las células cancerosas sin afectar a las células normales. Ahí reside el problema, ya que los fármacos antitumorales son, en mayor o menor grado, tóxicos para las células normales.

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

**R:** Es una pregunta muy difícil. Hace unos 80 años, prácticamente todos los cánceres eran una sentencia de muerte. Hoy en día, se tratan con grandes posibilidades de éxito más del 50% de los tumores, siempre que se diagnostiquen en estadios tempranos. Y hay algunos tipos en los que se logran supervivencias superiores a cinco años en más del 90% de los casos. Muy probablemente en un futuro próximo, este número se incrementará. Ahora bien, a medida que vayamos conociendo y tratando distintos tipos de tumores, surgirán nuevas tipologías más. Al tratarse de un problema de mecanismos biológicos básicos, siempre habrá algo que se nos escape.

**P: Las tres principales vías de tratamientos son los fármacos específicos, la aproximación inmunitaria y la terapia génica. ¿Cuál es la más prometedora?**

**R:** Cualquiera de las tres tiene ventajas e inconvenientes. Yo no me aventuraría a decantarme por ninguna exclusivamente. Creo que, en un futuro, el éxito de los tratamientos contra el cáncer residirá en la complementación de distintas estrategias terapéuticas. De hecho, en modelos preclínicos, la aplicación conjunta de la inmunoterapia y de inhibidores de rutas de señalización tiene resultados espectaculares en algunos tipos de tumores.

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

**R:** Tenemos varias líneas de investigación abiertas. La primera es en la que trabajan Javier León y Dolores Delgado, que está centrada en el estudio del factor de transcripción Myc y su papel en la patogénesis de la leucemia. [Los factores Myc son unas proteínas que regulan, enciende y apagan genes para asegurar que se expresan en la célula correcta, en el momento preciso y en la cantidad correcta a lo largo de la vida de la célula y del organismo]. La segunda, desarrollada por el doctor Fernando Calvo, estudia cómo la interacción entre el microambiente celular y el propio tumor afecta a la progresión de los cánceres. La tercera línea, dirigida por Nacho Varela, estudia la heterogeneidad tumoral, uno de los grandes problemas del cáncer, ya que en esta heterogeneidad subyacen, prácticamente, todos los mecanismos de resistencia contra fármacos. La cuarta línea es la Berta Casar, que está centrada en el estudio de la metástasis. Por último, está mi línea de investigación, que consiste en estudiar los mecanismos moleculares que regulan la ruta RAS-ERK y, en concreto, cómo la regulación espacial de las señales de la ruta RAS-ERK puede dar lugar a nuevas estrategias terapéuticas. A estas cinco líneas se puede añadir una complementaria, que sería la desarrollada por el grupo de Alberto Sánchez. Aunque no trabaja estrictamente en el cáncer, su estudio de los mecanismos de control del ciclo celular en levaduras es perfectamente extrapolable.

**P: ¿Cuáles han sido los principales logros en investigación oncológica desde la fundación del IBBTEC?**

**R:** Creo que es muy importante la identificación del papel del gen Arid2 en los cánceres de pulmón más agresivos. Por otro lado, en un trabajo publicado en Cancer Cell, identificamos la dimerización ERK como una posible diana terapéutica tremendamente prometedora. Además, encontramos fármacos que, dirigidos a bloquear la dimerización de ERK, tienen aplicabilidad terapéutica como antitumorales en modelos preclínicos.

**P: ¿Cómo se podrían lograr tratamientos más eficientes?**

**R:** Es evidente que, si los niveles de expresión de Arid2 se asocian a los tumores más agresivos, dichos niveles podrían servir como marcadores que determinasen la agresividad de un subgrupo de cánceres de pulmón. Ello podría ayudar en la estratificación de los pacientes con cáncer de pulmón, para determinar cuáles son susceptibles de ser tratados más o menos agresivamente.

**P: ¿Podemos lograr en una década el reto de llevar el porcentaje de supervivencia a un 70%?**

**R:** Actualmente estamos alrededor del 60%. Creo que plantearnos fechas tan estrictas es muy aventurado pero muy probablemente, en los próximos 25 años, sí podría alcanzarse ese nivel de éxito en los tratamientos.

**P: ¿El objetivo es conseguir cronificar el cáncer?**

**R:** Es uno de los objetivos, ya que, salvo que sea quirúrgicamente, plantearse erradicar completamente un cáncer es tremendamente complicado. Una de las estrategias que se sigue actualmente se orienta a controlar su proliferación y su diseminación, de manera que éstas se realicen muy lentamente. Así, un paciente con cáncer podría vivir muchos años y con una buena calidad de vida, aún con su tumor en estado latente.

**P: ¿Cómo se puede evitar la brecha entre el laboratorio y la clínica?**

**R:** El laboratorio y la clínica están obligados a avanzar codo con codo. Es cierto que en algunos casos hablamos idiomas distintos, pero siempre hemos sabido que el laboratorio y la clínica están condenados a entenderse; y creo que, desde las dos vertientes, se pone todo el interés posible para que así sea. Algo que probablemente serviría para puentear esta hipotética brecha sería que los clínicos tuviesen una experiencia más directa con el laboratorio. Tal vez en la etapa postgraduada podría ser muy beneficioso que los Médicos Internos Residentes (MIR) pasasen un periodo de tiempo en el laboratorio, para ver cómo funciona la ciencia básica y el potencial que tiene para la clínica.

**P: El CSIC propone en su libro Blanco sobre Biomedicina crear un centro virtual del cáncer. ¿Cómo debería ser?**

**R:** En esto no estamos inventando nada. La existencia de institutos virtuales trabajando en un determinado tema, ya sea el cáncer u otro, está a la orden del día en Europa. Creo que el ejemplo más claro es el Instituto Karolinska, de Suecia, que tiene grupos asociados por todo el país trabajando en temas comunes. En cuanto a cómo podríamos ser más fructíferos todos los grupos del CSIC que trabajamos en el cáncer, fundamentalmente depende de la financiación que se quiera poner sobre la mesa para impulsar esta iniciativa. Las interacciones entre grupos siempre surgen espontáneamente cuando hay intereses comunes, y para esto no hace falta que nadie las favorezca. Sí es cierto que podría ser beneficioso establecer líneas estratégicas que canalizasen futuras iniciativas. Pero, tras estas, siempre tiene que haber recursos económicos; de lo contrario, acaban siendo un brindis al sol.

**P: El IBBTEC trabaja en un proyecto para aplicar el conocimiento de la investigación del cáncer en busca de tratamientos para el SARS-CoV-2. ¿En qué consiste?**

**R:** Este proyecto se basa fundamentalmente en observaciones preliminares de los dos brotes de coronavirus anteriores: SARS1 y MERS. En experimentos preclínicos y utilizando células en el laboratorio se observó que el uso de inhibidores de MAP quinasas, en concreto inhibidores contra las quinasas ERK2 y p38, impedía la replicación del virus. Basándonos en estos experimentos, intentamos dilucidar si los inhibidores de

MAP quinasas, en concreto inhibidores de MEK, que actualmente se están utilizando con éxito para tratar tumores como el melanoma metastático, podrían también tener un efecto antiviral. Si esto fuese el caso, se podría obtener un medicamento rápidamente, sin tener que pasar por todo el proceso de certificación, pues son fármacos aprobados tanto por la FDA (Food and Drug Administration), de EEUU, como por la EMA (European Medicines Agency).

**P: ¿Cuál es la importancia de un diagnóstico precoz?**

**R:** En el cáncer, un diagnóstico precoz salva muchas más vidas que el mejor de los tratamientos. La mayoría de las veces, diagnosticar el cáncer en sus estadios preliminares posibilita que los tumores puedan ser extirpados quirúrgicamente, con lo cual ya no hay cáncer. La importancia del diagnóstico precoz es fundamental.

**P: ¿Cuáles son sus principales avances en tratamientos menos invasivos?**

**R:** En melanoma, hemos comprobado que cuanto mayores son los niveles citoplasmáticos de la MAP quinasa ERK, más sensibles son las células a los inhibidores de BRAF, que son los fármacos actualmente utilizados en el tratamiento del melanoma metastático. Esto nos serviría para estratificar esos melanomas que son susceptibles de ser tratados con inhibidores BRAF y diferenciarlos de los melanomas que no van a obtener ningún beneficio con el tratamiento de estos inhibidores. Con lo cual, por un lado, ahorramos al sistema muchos millones de euros en tratamientos inútiles y, por otro lado, y más importante, evitamos que el paciente se exponga a un tratamiento con efectos secundarios indeseables y que no le va a proporcionar ningún beneficio. La investigación se basa en un anticuerpo, que está patentado, y con el que hemos empezado a diseñar los ensayos clínicos para poder comercializarlo, y así trasladar este concepto a la clínica.

**Alejandro Parrilla / CSIC Comunicación**