CSIC INVESTIGA
Revista de ciencia
Número 2 · Semestre julio-diciembre 2021

CÁNCER

La ciencia básica suma fuerzas contra el enemigo interior

ONCOGÉNESIS
Comprender las bases moleculares de los tumores

DIAGNÓSTICO
Detectar la enfermedad antes de que se manifieste

TRATAMIENTOS
Afinar la quimioterapia, la radioterapia y la inmunoterapia

CSIC INVESTIGA
Revista de ciencia

Revista CSIC Investiga
Departamento de Comunicación
Gabinete de Presidencia
Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Calle Serrano 117. 28006 Madrid

Jefe de Comunicación:
Abel Grau

Consejo de redacción:
Gema de la Asunción, Marta García Gonzalo, Alejandro Parrilla

Redactores:
Gema de la Asunción, Isidoro García Cano, Marta García Gonzalo, Begoña García Sastre, María González, Mónica Lara del Vigo, Erika López, Alda Ólafsson, Alejandro Parrilla, Pilar Quijada Garaballu, Almudena Timón

Fotógrafos:
Gema de la Asunción, César Hernández

Diseño y maquetación:
David Pamplona

NIPO:
833-21-013-8

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Cáncer, el mayor reto de nuestra sociedad

por **Mario Delgado**

A veces qué cierto es el dicho popular de "que los arboles no te impidan ver el bosque". El habernos tenido que enfrentar a la mayor pandemia del último siglo causada por un agente infeccioso, focalizando un enorme esfuerzo a todos los niveles para tratar de controlarla, no debe hacernos olvidar que la población mundial se lleva enfrentando y se seguirá enfrentando a muchas otras enfermedades que han adquirido o adquirirán en los próximos años la dimensión de epidemias. El CSIC, a través de uno de sus Libros Blancos, ha identificado entre los retos que tenemos por delante en biomedicina el abordaje de varios de estos grandes problemas de salud mundial, entre ellos el cáncer, nuevas enfermedades infecciosas (emergentes o re-emergentes), resistencia a antibióticos, alergias alimentarias, enfermedades raras y el dolor/sufrimiento crónico.

De todos ellos, el cáncer es y será el mayor reto al que probablemente se enfrenta nuestra sociedad. Luchar contra una enfermedad que se estima que causa alrededor de 10 millones de muertes al año, sin distinción de edad, condición económica, etnia, religión o nacionalidad, que es originada por nuestras propias células por causas muy diversas, supone un reto de tremendas dimensiones. Pero si algo hemos aprendido de tenernos que enfrentar a la pandemia causada por SARS-CoV-2 es que, si se focalizan los esfuerzos humanos y económicos de forma coordinada y global, los resultados a corto-medio plazo están acordes con el reto.

En el Libro Blanco del CSIC sobre Biomedicina y Salud, los expertos en el campo han identificado aquellas acciones y estrategias que se deberían llevar a cabo a nivel de ciencia básica, nivel clínico y nivel social para conseguir el reto de aumentar la tasa de supervivencia del cáncer al 70% en 2030, con la misión a largo plazo de conseguir convivir con esta enfermedad, más realista que la de eliminarla.

En un mundo que exige la obtención de resultados tangibles trasladables a la sociedad casi de forma inmediata, es imperativo poner en valor la investigación básica como el elemento central de futuro éxito en los tres ejes claves de actuación en cualquier enfermedad crónica como el cáncer, como son prevención, diagnóstico y terapia. No podemos prevenir aquello que no sabemos cómo se origina, no podemos diagnosticar aquello que no conocemos, no podemos curar aquello que no entendemos.

En el campo de la investigación básica del cáncer, el CSIC cuenta con un nutrido grupo de investigadores, distribuidos en una variedad de centros de investigación, que están excelentemente posicionados a nivel nacional e internacional. Por otro lado, el carácter multidisciplinar del CSIC y de sus centros permite abordajes novedosos y trasversales que puede facilitar el diseño de nuevas herramientas de diagnóstico y de terapia para el cáncer o cualquiera de los grandes desafíos en biomedicina identificados en el Libro Blanco del CSIC.

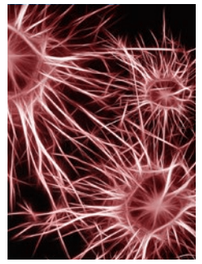
Nuestra experiencia en investigación de vanguardia en campos como la nanomedicina, la terapia celular, la bioingeniería, la terapia genética, el radiodiagnóstico y la óptica, entre muchos, vienen a complementar nuestra solidez como institución en la investigación básica del cáncer, puesto que no hay que perder de vista que nuestra misión es ofrecer soluciones encaminadas a mejorar la calidad de vida de los ciudadanos. Y hablando de ciudadanos, cualquier reto planteado en biomedicina debe integrar en la ecuación el factor social si se quiere resolver de una forma adecuada, muy especialmente a nivel de prevención.

Si logramos aunar de forma eficiente a todos estos actores, aunque sea en centros virtuales o plataformas científicas, la consecución del reto planteado en cáncer estará más cerca, y no hay duda que el CSIC está excelentemente posicionado para liderarlo.

MARIO DELGADO es director del Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra y coordinador del Libro Blanco Desafíos en Biomedicina y Salud.

SUMARIO

INVESTIGACIÓN



06

DESAFÍOS

Ciencia básica contra el enemigo interior

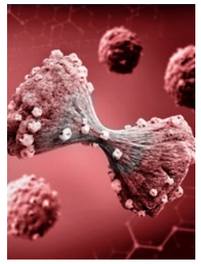
La investigación del cáncer es un reto del CSIC para 2030: refuerza la coordinación, con la propuesta de un Centro Virtual del Cáncer, y avanza en el conocimiento, la detección y las terapias

12

ONCOGÉNESIS

Indagando en las claves genéticas de la enfermedad

Equipos del CSIC se adentran en los mecanismos genéticos y moleculares que convierten a las células normales en células *egoístas* que se niegan a morir y proliferan sin control

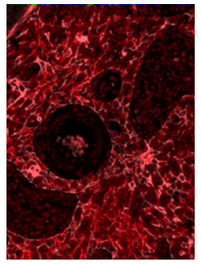


18

METÁSTASIS

El peligroso viaje tumoral hacia órganos y tejidos

Los investigadores estudian el proceso por el que las células cancerígenas migran desde un tumor primario para colonizar tejidos y producir tumores secundarios. Causa el 90% de muertes por cáncer



28

ORGANISMO

La alteración sistémica del cáncer en el cuerpo

La progresión tumoral altera el funcionamiento del cuerpo, desde el metabolismo de las células hasta la actividad de los sistemas inmunitarios, nervioso y circulatorio. Estos mecanismos pueden ofrecer dianas terapéuticas

34

TERAPIAS

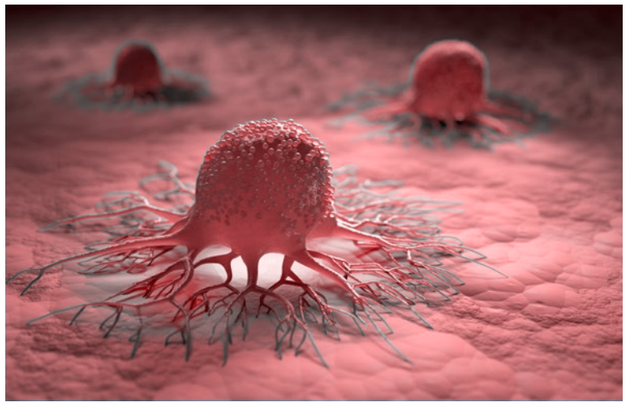
De lo más pequeño a la luz: nuevas dianas

Laboratorios del CSIC estudian la aplicación de nanopartículas contra el cáncer de páncreas, nanocápsulas para mejorar la radioterapia y el uso de luz para activar fármacos con alta precisión

40

INMUNOTERAPIA

Enseñar al cuerpo a defenderse del cáncer



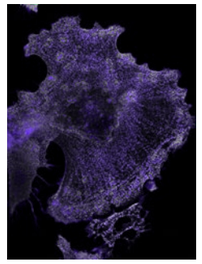
Y ADEMÁS

Entrevista a Ángela Nieto: "El gran reto es impedir la metástasis" **P24**

Fármacos de precisión: para atacar los mecanismo del tumor **P46**

Detectar el cáncer antes de que se manifieste **P50**

TRANSFERENCIA



56

Cultivo de linfocitos y mejores mamografías y biopsias

Equipos del CSIC logran dispositivos para obtener mamografías más eficaces y biopsias en tiempo real, prueban nuevos biomarcadores para mejorar la detección, y ensayan hidrogeles con linfocitos T para inmunoterapia

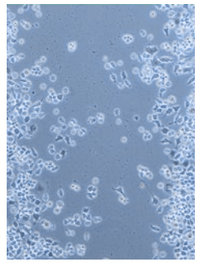
INTERNACIONAL

62

Protones para terapia y materiales para diagnóstico

Los investigadores del CSIC trabajan en proyectos europeos para ensayar la radioterapia basada en protones, elaborar modelos predictivos sobre fármacos y probar nanomateriales para obtener diagnósticos más precisos y terapias más eficaces

FORMACIÓN

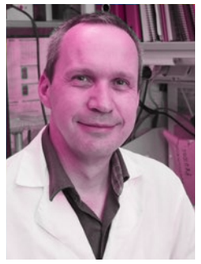


68

Doctorandos en leucemia, metástasis y nuevas terapias

Investigadores jóvenes del CSIC en formación estudian los mecanismos de la leucemia, nuevas inmunoterapias, la metástasis del cáncer de mama y el microambiente tumoral, y desarrollan hidrogeles para aplicar fármacos

CULTURA CIENTÍFICA

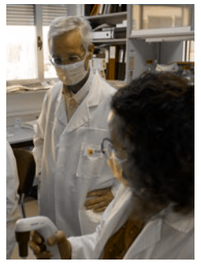


74

Entrevista a Karel van Wely: "Hay miedo de ir al hospital"

El biólogo del Centro Nacional de Biotecnología, del CSIC, compagina la divulgación con el estudio de la función de las células madre en la generación y evolución de los tumores

INSTITUCIONAL



80

Análisis de los centros de referencia del CSIC en cáncer

Los directores del CIC de Salamanca, el IBBTEC de Santander, el CABIMER de Sevilla y el IIB de Madrid explican sus prioridades, sus avances y su pronóstico sobre la lucha contra el cáncer

Imagen de las sinapsis entre neuronas. / PIXABAY

La ciencia básica suma sus armas contra el gran **enemigo oculto**

La investigación del cáncer es uno de los retos del CSIC para 2030. El organismo refuerza la coordinación, con la propuesta de un Centro Virtual del Cáncer, y avanza en el estudio de la oncogénesis, la metástasis, la respuesta sistémica y en la obtención de métodos de detección y dianas terapéuticas

Por **Abel Grau**

El cáncer es probablemente el mayor reto de la biomedicina. Combatirlo es extremadamente complejo porque requiere desentrañar sus mecanismos, que están íntimamente imbricados en el funcionamiento de la vida. Las células tumorales se adaptan y evolucionan en una ciega carrera por la supervivencia. Es el propio cuerpo atacándose a sí mismo. Es difícil que algún día se acabe definitivamente con el cáncer, pero es posible que se pueda convivir con él.

"Somos optimistas. Podremos lograr que el cáncer se convierta 'solo' en una enfermedad crónica", augura **Eugenio Santos**, investigador del CSIC y codescubridor en los años ochenta del primer oncogén humano, el H-Ras, un hito científico para conocer la génesis del cáncer. "No moriremos de cáncer, pero sí moriremos con cáncer", añade Santos, director del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca (CIC-CSIC-USAL), mixto del CSIC y la Universidad de Salamanca, uno de los centros de referencia nacional en investigación oncológica.

El CSIC, el mayor organismo público de investigación de España, ha marcado el cáncer como uno de sus retos estratégicos para 2030, tal como lo recoge en su Libro Blanco sobre Biomedicina, *Challenges in Biomedicine and Health*. El CSIC cuenta con centros de investigación biomédica de referencia internacional y está reforzando la coordinación para potenciar la investigación oncológica y obtener la ciencia básica que permita desarrollar nuevos métodos de detección y tratamientos más eficaces.

"El objetivo marcado en el Libro Blanco es posicionar al CSIC en la vanguardia de la investigación contra el cáncer a nivel nacional e internacional", señala la bióloga del CSIC **Ángela Nieto**, del Instituto de Neurociencias de Alicante (IN-CSIC-UMH), centro mixto del CSIC y la Universidad Miguel Hernández de Elche, y Premio Nacional de Investigación. Nieto, una de las coordinadoras del reto Cáncer del Libro Blanco de Biomedicina del CSIC, investiga los procesos del desarrollo embrionario para estudiar la metástasis.

El CSIC se alinea así con la Unión Europea, que ha fijado el cáncer como uno de los ejes de su programa marco de I+D+I para 2021-2027 (Horizonte Europa). La estrategia del CSIC se enmarca también en los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la ONU.

Enfermedades muy diversas

El nombre cáncer agrupa un conjunto de unas 200 enfermedades, pero todas tienen un denominador común: en esencia, el cáncer consiste en un grupo de células que se multiplican sin control, de forma autónoma, y amenazan con colonizar otros tejidos u órganos en un proceso denominado me-

tástasis, que es el causante del 90% de muertes por cáncer. Así, puede extenderse por el cuerpo, alterando su funcionamiento, acaparando algún órgano vital o forzando el sistema inmunitario más allá de sus límites.

El cáncer es el enemigo interior definitivo. "El cáncer es un fenómeno completamente interno, uno de esos casos en los que el cuerpo se vuelve contra sí mismo", resume el oncólogo estadounidense **Siddharta Mukherjee** en el ensayo *El emperador de todos los males* (Debate).

El cáncer es la segunda causa de muerte en todo el mundo, por detrás de las enfermedades cardiovasculares. En 2018 se estima que causó la muerte de 9,6 millones de personas, según datos de la Organización Mundial de la Salud. Y el envejecimiento de la población, al ser la edad un factor de riesgo, pronostica un aumento de estas cifras.

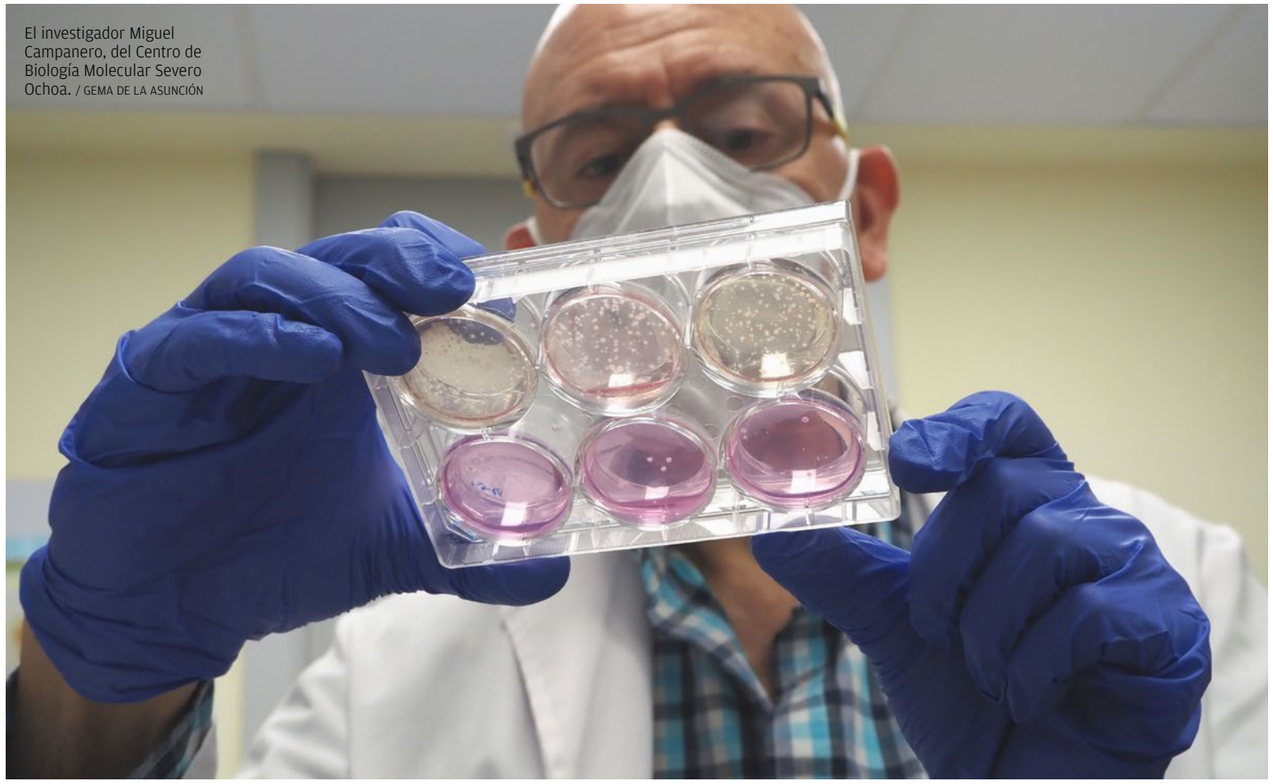
"El cáncer surge de la transformación de células normales en células tumorales en un proceso con diversas etapas", explica Nieto. En general progresa desde una lesión pre-cancerosa hasta un tumor maligno. Estos cambios son resultado de la interacción entre los factores genéticos de cada individuo con tres categorías de agentes externos: carcinógenos físicos, como la radiación ultravioleta o ionizante; carcinógenos químicos y carcinógenos biológicos, como la infección por ciertos virus y parásitos.

Coordinar laboratorio y clínica

"La investigación básica para averiguar los mecanismos profundos del cáncer que permita desarrollar métodos de detección y tratamientos requiere mejorar la coordinación entre la investigación, la práctica clínica y otros agentes, como los sistemas nacionales de salud y la industria", indica **Raúl V. Durán**, investigador del CSIC y vicedirector del Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), en Sevilla. "Solo mediante esta aproximación multidimensional conseguiremos tener un impacto real en las vidas de miles de españoles y europeos", añade Durán, coordinador del reto *cáncer* del Libro Blanco.

En esta coordinación de los laboratorios con el sistema sanitario juega un papel central el CIC de Salamanca, que sigue el modelo de los Comprehensive Cancer Center de EEUU. Estos centros combinan investigación básica, aplicada y práctica clínica.

El centro salmantino es uno de los nodos de la red de institutos que investigan el cáncer en España. En esta red se encuentra el Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), un consorcio dependiente del Instituto de Salud Carlos III que coordina a equipos de investigación en cáncer de toda España y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). También colaboran las asociaciones científicas ASEICA y de pacientes AECC.



El investigador Miguel Campanero, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. / GEMA DE LA ASUNCIÓN

> **"Podremos lograr que el cáncer se convierta *solo* en una enfermedad crónica"**
> Eugenio Santos (CIC)

Hacia un Instituto Virtual del Cáncer

En el CSIC, una de las infraestructuras de coordinación que propone el Libro Blanco es la creación de un Instituto Virtual del Cáncer del CSIC, que utilizará una red común para agrupar los diversos centros del organismo que investigan en materias relacionadas con el cáncer, como farmacología, nanotecnología y fotónica, entre otras. "La multidisciplinariedad del CSIC es una gran baza que facilita los diversos abordajes que requiere la investigación básica del cáncer", explica Durán. El CSIC está reforzando este enfoque integrador a través de la coordinación de diversas disciplinas con un objetivo común.

"El reto de la ciencia básica en el campo de la oncología es desentrañar el engranaje de las células cancerosas e identificar sus piezas defectuosas para poder desarrollar nuevas herramientas terapéuticas y diagnósticas que sean de utilidad para los pacientes de cáncer en un futuro próximo", explica **Xosé R. Bustelo**, investigador del CSIC en el CIC y uno de los coordinadores del reto *cáncer* del Libro Blanco del CSIC.

"Este es un reto difícil pero también apasionante, puesto que este trabajo exige conocer bien dichas alteraciones celulares así como ver cómo estas evolucionan a lo largo de la vida de los tumores antes, durante y después de ser tratados clínicamente", añade Bustelo. El Libro Blanco de Biomedicina del CSIC identifica cuatro retos específicos para la investigación en esta área: las bases genéticas y biológicas del inicio del tumor y de su evolución; la cascada de la metástasis; las respuestas del organismo; y las nuevas herramientas de diagnóstico y terapia. El CSIC cuenta con equipos que trabajan en cada uno de estos grandes problemas científicos.

Inicio del cáncer

En el campo de la comprensión del inicio y evolución del cáncer, u oncogénesis, el CIC de Salamanca trabaja en diversas líneas. El equipo de Bustelo indaga en las alteraciones genéticas y las señalizaciones tempranas asociadas al origen, progresión, metástasis y la respuesta farmacológica de los pacientes de cáncer. Se centra en los linfomas periféricos, la leucemia linfoblástica aguda, y los cánceres de pulmón, ovario, cabeza y cuello.

En el caso de las leucemias (un tipo de cáncer de la sangre), el equipo de **María Luisa Toribio**, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM-CSIC-UAM), de Madrid, ha identificado factores de crecimiento de las células tumorales que podrían ser utilizados como diana terapéutica. Ha obtenido resultados prometedores en ensayos con ratones.

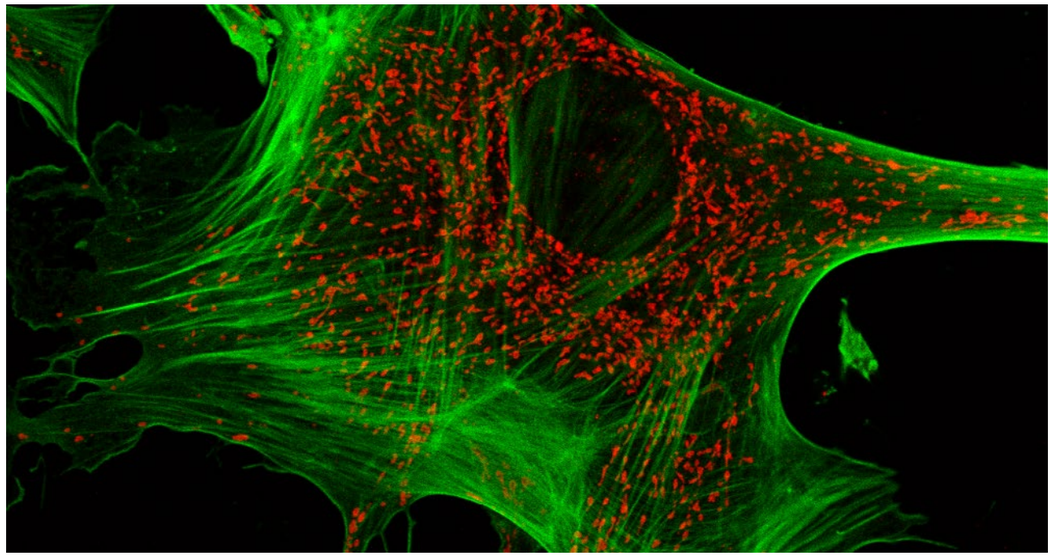
En el CABIMER, en Sevilla, varios equipos estudian cómo operan a nivel molecular los mecanismos de señalización que controlan el crecimiento, la división, el metabolismo y la proliferación celular, cómo están descontrolados en la célula tumoral, y, sobre todo, cómo se les puede atacar para eliminar selectivamente células tumorales en los pacientes.

En el Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC), en Santander, el equipo de **Fernando Calvo** aborda el microambiente tumoral, es decir, los componentes entreverados con las células tumorales. En ese entorno ha encontrado factores de crecimiento en tumores agresivos de mama, ovarios y colon. En el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), en coordinación con el Hospital Universitario Virgen del Rocío, el equipo de **Amancio Carnero** ha encontrado nuevas mutaciones del gen espinofilina en tumores humanos, que promueven la generación de tumores y aumentan su malignidad.

Otro de los mecanismos fundamentales en el cáncer es la muerte celular programada o apoptosis. Este proceso permite que algunas células mueran cuando han cumplido su función, en beneficio del conjunto del organismo. En las células tumorales, este mecanismo está bloqueado, lo que provoca que las células que deberían morir sigan reproduciéndose peligrosamente. En el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC), el equipo de **José Fernández Checa** estudia las alteraciones de la muerte celular en el cáncer de hígado.

La cascada metastásica

"La metástasis es la propagación de las células de un tumor primario hacia otros tejidos u órganos donde ocasiona tumores secundarios", explica Ángela Nieto. Algunas células cancerígenas adquieren la capacidad de penetrar en los vasos linfáticos o sanguíneos y desde estos viajan a través del torrente sanguíneo a otros tejidos del organismo. "Comprender los procesos implicados en la metástasis es crucial puesto que es la causa de más del



Célula animal en proceso de muerte programada. / CIC

90% de muertes asociadas al cáncer", detalla Nieto.

El equipo de Nieto investiga uno de los mecanismos clave de la cascada de reacciones metastásicas, la denominada transición epitelio mesénquima. Originalmente, este proceso cumple una función esencial en el desarrollo embrionario: permite que células inmóviles epiteliales se conviertan en células móviles que tendrán la capacidad de desplazarse para formar órganos y tejidos del embrión en formación. Están programadas para que una vez que hayan cumplido su función dejen de moverse. Pero este proceso, que es fundamental en el embrión, puede ser dañino si se reactiva en la edad adulta, ya que puede favorecer la propagación de las células cancerosas para generar tumores secundarios.

Varios equipos del CSIC estudian otros procesos de la cascada metastásica que son claves para desentrañar la propagación del cáncer y poder combatirlo, como la interacción de las células cancerígenas con el ambiente tumoral, el diagnóstico temprano de la malignidad de las células diseminadas, la amenaza del cáncer residual o durmiente y la diseminación linfática.

La respuesta sistémica

En un tercer nivel, tras la oncogénesis en las células y la metástasis, está el estudio del cáncer desde la perspectiva sistémica: los tumores se comportan como órganos que interactúan con el huésped, es decir, el paciente. "Estos procesos sistémicos incluyen la reprogramación metabólica de las células, la inflamación crónica como factor de riesgo de oncogénesis (incluyendo la influencia del microbioma), la interacción del tumor con los sistemas nervioso y vascular, y su relación con el sistema inmunitario", enumera Durán. Varios equipos de diversos centros del CSIC están especializados en estos diferentes abordajes del estudio de la respuesta sistémica del cáncer. El equipo de Durán indaga en los procesos por los que las células cancerígenas reprograman el metabolismo de las células, es decir, el conjunto de reacciones químicas que les permiten obtener la energía y la materia para reproducirse. En el CBM-CSIC-UAM, en Madrid, el equipo de **Miguel Ramón Campanero** estudia la interacción del cáncer con el sistema vascular, en leucemias y linfomas.

Herramientas diagnósticas y terapéuticas

El cuarto nivel de la investigación básica del cáncer es el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas. "Un mismo tipo de tumor puede ser muy diferente entre dos pacientes a nivel molecular y fisiológico. E incluso las propias células cancerígenas en un mismo paciente puede ser muy diferentes entre el tumor primario y los tumores secundarios causados por la metástasis", explica Durán. "Y además el tumor puede evolucionar en el tiempo y en el espacio dependiendo de circunstancias fisiológicas o de los tratamientos con fármacos", añade.

"Ello nos lleva ineludiblemente a la medicina personalizada: el conocimiento pormenorizado de las características moleculares y celulares específicas de cada tumor, para poder aplicar terapias específicas que den resultado en cada paciente", advierte Durán. En la medicina personalizada juega un papel clave la genómica funcional, que utiliza los datos masivos (*big data)* para conocer el funcionamiento completo del genoma en busca de dianas terapéuticas.

En el CSIC se desarrollan varias investigaciones para obtener nuevos métodos de detección y tratamientos. El equipo de **Javier Tamayo**, del Instituto de Micro y Nanotecnología (IMN-CSIC), prueba nanodispositivos capaces de identificar biomarcadores del cáncer a partir de la movilidad y las propiedades mecánicas y ópticas de las células.

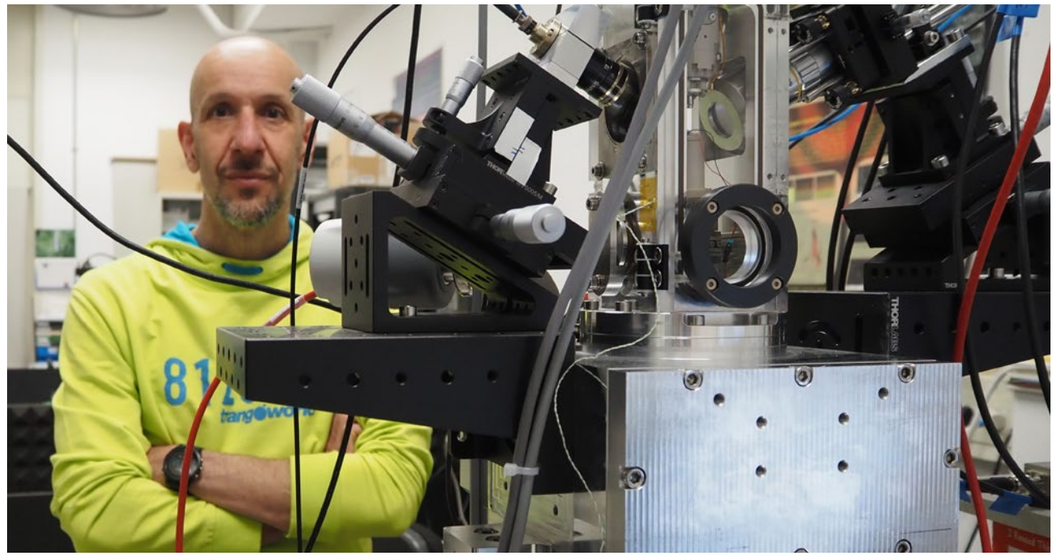
El tratamiento del cáncer en la próxima década se enfoca en combinar los tres pilares terapéuticos: la cirugía, quimioterapia y la radioterapia, sumados a la medicina de precisión y la inmunoterapia. En la quimioterapia, la ciencia básica estudia un uso más eficaz de la combinación de fármacos. En el CIC de Salamanca, el equipo de **Atanasio Pandiella**, en coordinación con el doctor **Alberto Ocaña**, del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, ha probado la eficacia de combinar un nuevo fármaco (el MZ1, que ataca las proteínas de crecimiento de las células) con el anticuerpo trastuzumab (de efectividad contrastada) para tratar un tipo de cáncer de mama (HER2+) y evitar las resistencias.

El uso de nanopartículas abre un nuevo campo de exploración de terapias en el que trabajan varios grupos del CSIC. Un ensayo liderado por **Laura Asín**, investigadora del Instituto de Nanociencia y Materiales de Aragón (INMA-CSIC-UNIZAR), mixto del CSIC y la Universidad de Zaragoza,, ha mostrado en ratones la eficacia de utilizar nanopartículas magnéticas en el tratamiento del cáncer de páncreas. Estas partículas se inyectan en el tumor, donde son calentadas con un campo magnético para debilitar la matriz extratumoral y facilitar la entrada de los fármacos.

Uno de los tratamientos más prometedores es la inmunoterapia. Consiste en utilizar y reforzar el sistema inmunitario del paciente para que reconozca y combata las células tumorales, sin dañar los tejidos sanos. "Al igual que el sistema inmunitario nos defiende de numerosos patógenos, podría defendernos de cánceres; por lo menos podría cronificarlos para que no progresen", indica el investigador del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) **Santos Mañes**, que busca formas de debilitar las células tumorales para que la defensa inmunitaria sea más eficaz.

Reforzando la coordinación entre los laboratorios, empresas y el sistema sanitario, y potenciando la sinergia entre diversas disciplinas del organismo, el CSIC asume el reto de impulsar la investigación básica del cáncer que permita obtener el conocimiento fundamental para desarrollar métodos de diagnóstico más eficaces y mejores tratamientos que aborden el gran desafío biomédico de las próximas décadas. ●

> **"La medicina personalizada busca conocer las características moleculares y celulares de cada tumor para aplicar terapias específicas para cada paciente"**
> Raúl V. Durán (CABIMER)



El físico Javier Tamayo, del IMN, desarrolla detectores para identificar biomarcadores tumorales. / GEMA DE LA ASUNCIÓN

Indagando en las **claves genéticas** del cáncer

Equipos del CSIC se adentran en los mecanismos que convierten a las células normales en células *egoístas* para obtener el conocimiento fundamental que permita desarrollar nuevos métodos de diagnóstico más precisos y tratamientos más eficaces

Por **Abel Grau**

Todos los cánceres empiezan con unos cambios concretos en las células. En sus núcleos, los genes que regulan la división celular —el mecanismo básico de la reproducción celular— sufren mutaciones que se van acumulando y trastocan su funcionamiento.

Entonces la célula empieza a proliferar de forma descontrolada hasta formar un tumor que puede acabar matando al propio organismo en que se desarrolla. En el CSIC, varios equipos estudian estos mecanismos de iniciación y evolución del cáncer para obtener el conocimiento básico que permita lograr métodos de detección y mejores tratamientos.

Estos genes clave se denominan oncogenes y genes supresores de tumores: genes cuya potencial mutación puede dar origen a células cancerígenas. Estos genes se pueden entender como los aceleradores (oncogenes) y los frenos (supresores) de un automóvil, que sería la célula.

"Del mismo modo que cuando se rompe el freno o se bloquea el acelerador de un coche podemos tener un accidente, cuando mutan los genes el accidente sería el cáncer", explica **Eugenio Santos**, biólogo del CSIC y director del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca (CIC-CSIC-USAL), mixto del CSIC y la Universidad de Salamanca.

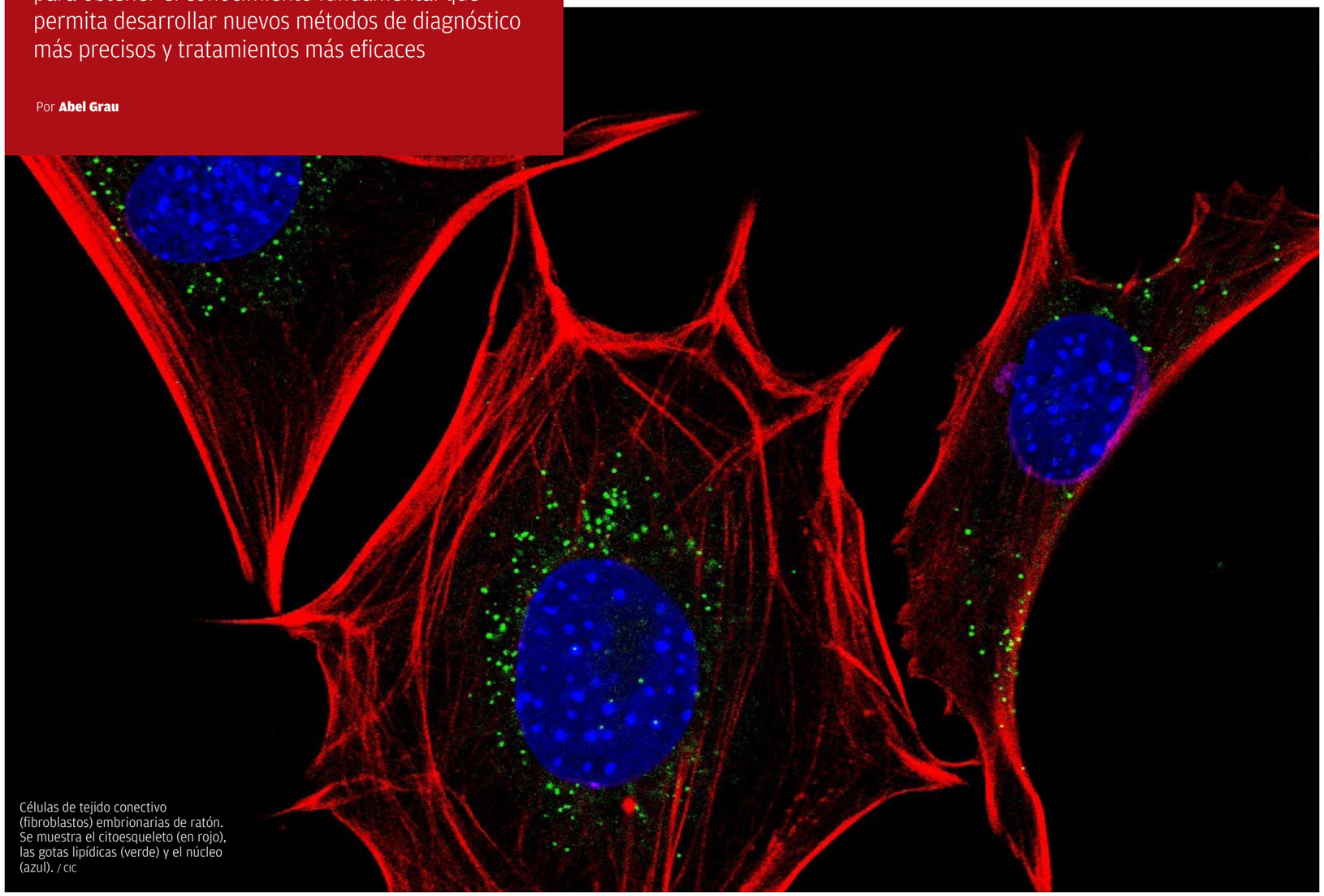
"En los genes supresores y en los protooncogenes que generan el cáncer, unos (los supresores) tienen características de freno y otros de acelerador (los oncogenes), y son elementos fundamentales de control en la proliferación celular. Puede fallar el freno, el acelerador e incluso pueden fallar los dos, que es lo que suele ocurrir en cáncer, y dar lugar a un proceso tumoral", explica Santos.

"El proceso de aparición del cáncer sigue un estricto mecanismo darwiniano, que combina mutaciones y selección", explica el biólogo **Xosé Bustelo**, del CIC de Salamanca. "El cáncer se origina porque se producen alteraciones genéticas perniciosas en alguna célula de nuestro organismo", añade Bustelo.

Durante la división celular, cuando se copia la información de cada célula (su ADN), pueden ocurrir alteraciones (mutaciones) aleatorias —debidas al proceso natural de división celular o a algún agente físico, químico o biológico externo—, que afectan a esa información, las instrucciones de la célula. Muchas mutaciones son intrascendentes, otras beneficiosas, pero en algunos casos pueden activar oncogenes o desactivar genes supresores. Suele ser la acumulación de mutaciones en varios de estos genes lo que inicia el proceso tumoral.

"El problema más difícil de solucionar del cáncer es que el tumor no conserva solamente estas mutaciones originales", precisa Bustelo. "Al contrario, el propio proceso de conversión de una célula normal a una tumoral es que la progenie de esta última vaya acumulando de forma progresiva miles de mutaciones a lo largo de la expansión del tumor", indica.

Esto es lo que convierte al cáncer en un reto clínico, según subraya Bustelo: "es difícil de ser diagnosticado y tratado, porque son enfermedades que, incluso dentro de pacientes de un mismo tumor, poseen mutaciones distintas y, por tanto, procesos biológicos alterados también distintos".



Células de tejido conectivo (fibroblastos) embrionarias de ratón. Se muestra el citoesqueleto (en rojo), las gotas lipídicas (verde) y el núcleo (azul). / CIC

Máquinas de supervivencia

En este proceso, la selección natural se produce cuando un grupo de esas mutaciones ofrece una ventaja selectiva a la célula, como pueden ser un ritmo de proliferación más rápido, el uso de recursos metabólicos, la evasión del sistema inmunitario o escapar a la muerte celular programada (apoptosis).

"Al crearle una ventaja proliferativa a la célula, esto hará que se expanda en el tejido de origen al haber perdido todos los controles que la hacen comportarse como sus vecinas", explica Bustelo. A partir de ahí, las células cancerígenas se comportan ciegamente como máquinas programadas para sobrevivir.

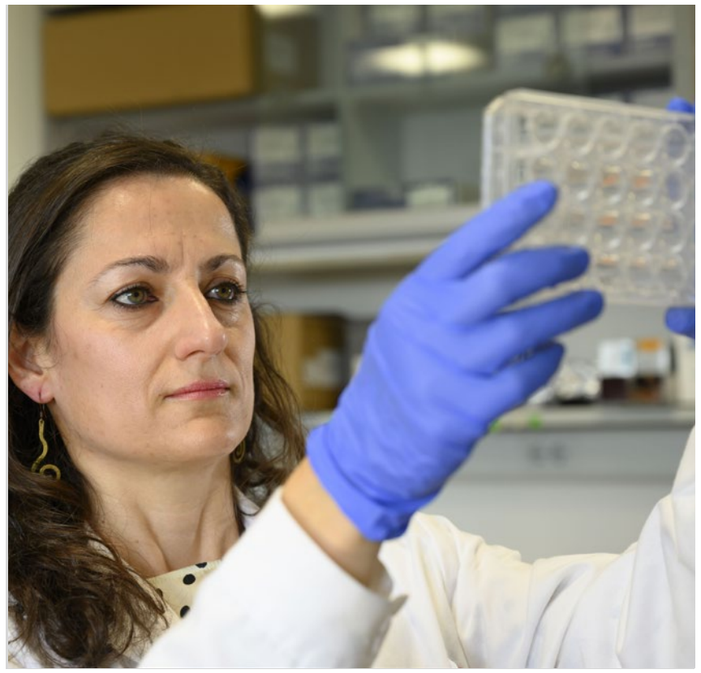
"[Las células cancerígenas] Han evolucionado para evitar la detección", explica **Josef Vormoor**, oncólogo del Centro de Oncología Pediátrica Princesa Máxima de Utrecht (Países Bajos), en *El cuerpo humano* (RBA), del divulgador Bill Bryson. "Pueden ocultarse de los fármacos. Pueden desarrollar resistencia. Pueden reclutar a otras células para que las ayuden. Pueden entrar en hibernación y esperar mejores circunstancias. Pueden hacer toda clase de cosas para que nos resulte más difícil matarlas".

La investigación básica de las últimas tres décadas se ha centrado en identificar y caracterizar las funciones de estas mutaciones que conceden esta ventaja selectiva a las células tumorales, según recoge el reto *Cáncer* del Libro Blanco sobre Biomedicina del CSIC.

"El análisis de cerca de 2.658 genomas completos del cáncer de 38 tipos de tumores ha revelado que los acontecimientos genómicos (mutaciones) están en la base de prácticamente todos los tumores, cada uno de los cuales conlleva una media mínima de 4,6 mutaciones causales", señala el Libro Blanco.

Gracias a las tecnologías de secuenciación de la última década, se ha comprobado que estos episodios de mutación causal funcionan en coordinación con alteraciones genómicas, epigenómicas (modulación en la expresión de los genes que no afecta a la secuencia de ADN) y epitranscriptómicas (modulación en la transcripción de los genes que no afecta a la secuencia del ARN mensajero) en la misma célula.

"El reto es integrar toda esta información molecular en las interacciones a nivel de célula y del organismo que ocurren entre el tumor y el huésped, y determinar el resultado del cáncer y la supervivencia del paciente", indica el Libro Blanco.



Sandra Blanco, experta en transcriptómica del cáncer en el Centro de Investigación del Cáncer. / CÉSAR HERNÁNDEZ

Rutas de malignidad

Bustelo explica el trabajo de su laboratorio: "Queremos distinguir mutaciones causales de las que no lo son y, a partir de ahí, esclarecer cómo funcionan estos genes mutados, tanto en su forma normal, como alterada. También queremos validarlos como dianas terapéuticas para, si es el caso, identificar inhibidores antitumorales".

"Otro objetivo es desarrollar firmas genéticas diagnósticas a partir del conocimiento de los procesos celulares que estos genes mutados inducen en las células tumorales", detalla el investigador. "En estos momentos, este trabajo se centra en varios tipos de tumores, como son los de pulmón, ovario, cabeza y cuello, y de células de la sangre", explica Bustelo.

El equipo de Bustelo ha encontrado recientemente una ruta biológica que explica la inducción y mantenimiento de las propiedades malignas de las células de cánceres de cabeza y cuello, que tienen bajas tasas de supervivencia. En un estudio realizado junto al Centro de Investigación Biomédica en Red en Oncología (CIBERONC), estos investigadores han descrito la desregulación de un oncogén concreto, denominado Vav2, que promueve la aparición y mantenimiento de propiedades malignas a las células sanas. Esto, combinado con alteraciones genéticas adicionales, acelera el desarrollo de tumores de cabeza y cuello.

"En este ensayo, realizado en ratones, hemos mostrado, además, que la inactivación de elementos clave de ese programa patológico conlleva la reversión de las células malignas a un comportamiento similar al sano", indica Bustelo. Utilizando modelos de ratón, "observamos que la activación descontrolada de Vav2 alteraba el comportamiento de las células normales, llevándolas a reproducir las características más iniciales de estos tumores. Además, en combinación con otras alteraciones genéticas, vimos que estos ratones podían desarrollar tumores muy rápidamente", añade Bustelo.

Se trata de un estudio de ciencia básica, pero apunta a posibles aplicaciones clínicas, como la identificación de dianas terapéuticas para desarrollar fármacos y la obtención de una firma diagnóstica que permite clasificar a los pacientes en grupos de buen y mal pronóstico.

El denominador común

"El cáncer es un fenómeno completamente interno, uno de esos casos en los que el cuerpo se vuelve contra sí mismo", resumen el oncólogo estadounidense **Siddharta Mukherjee** en *El emperador de todos los males* (Debate), quizá el ensayo divulgativo más ambicioso sobre la investigación del cáncer. En su libro, Mukherjee cita el artículo germinal de la revista *Cell* del año 2000 que enumeraba seis alteraciones básicas de todas las células cancerosas:

1. Se dividen con el impulso autónomo de proliferar a raíz de la activación de oncogenes.
2. Ignoran las señales del cuerpo que ordenen interrumpir el crecimiento. Desactivan los genes supresores de tumores.
3. Evaden la muerte celular programada (apoptosis). Desactivan los genes y vías que permiten a las células morir.
4. Tienen un potencial de replicación ilimitada: activan vías genéticas que las hacen inmortales.
5. Mantienen una angiogénesis sostenida: son capaces de obtener su propio suministro de sangre y vasos sanguíneos
6. Invasión de tejidos y metástasis. Capacidad de migrar a otros órganos, invadir tejidos y colonizar órganos, y propagarse por todo el cuerpo.

El científico Atanasio Pandiella investiga la combinación de fármacos para tratar el cáncer de mama. / CÉSAR HERNÁNDEZ

Indagando en el ecosistema celular

En el Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC), en Santander, el equipo de **Fernando Calvo** aborda el microambiente tumoral, es decir, los componentes celulares entreverados con las células tumorales. Su grupo se centra en identificar factores asociados al microambiente que contribuyan al desarrollo de tumores.

Recientemente, han identificado un factor que regula la capacidad que tienen los fibroblastos asociados al cáncer (un tipo de célula del tejido conectivo) para promover el crecimiento cancerígeno y la invasión tumoral en tumores de mama, ovarios y colon. Este factor, cuando está expresado en los fibroblastos, es capaz de identificar pacientes que van a desarrollar la enfermedad más rápido y con tumores más agresivos.

"La identificación de este nuevo factor, llamado Dkk3, nos permitirá investigar nuevas estrategias terapéuticas en el futuro", augura Calvo. "Estamos muy interesados en validar nuestras observaciones en un contexto terapéutico. En otras palabras, queremos investigar si modular la actividad de Dkk3 en fibroblastos asociados a cáncer es capaz de mejorar la eficacia de terapias actuales, con el consecuente beneficio en pacientes."

Calvo explica que "el cáncer no está solo compuesto de células cancerígenas, sino que, como en cualquier otro órgano, hay también una amplia proporción de células *normales*, como son las células endoteliales que forman vasos sanguíneos que nutren al tumor; fibroblastos, que generan estructuras que mantienen los tejidos y los órganos; y células inmunes que patrullan los órganos y lo defienden de agentes patológicos, entre otras".

Las células tumorales se apropian de este microambiente: "estas células normales están generalmente corrompidas por el cáncer y no desempeñan con normalidad su función", indica Calvo. "Al contrario, se sabe que pueden participar en procesos muy importantes del cáncer como el crecimiento, la invasión, la metástasis o la resistencia a terapias y es por ello que son objeto de numerosas e importantes investigaciones". Una de estas células que no desempeñan con normalidad su función son los fibroblastos asociados a cáncer, donde este estudio ha identificado el factor Dkk3.

Mutaciones en el cáncer de mama

También indaga en las mutaciones oncogénicas el equipo de **Amancio Carnero**, en el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), en coordinación con el Hospital Universitario Virgen del Rocío y el CIBERONC. Su grupo ha encontrado nuevas mutaciones del gen espinofilina (Spn) en tumores humanos. Se trata de un gen que

María Luisa Toribio, del CBM, investiga la leucemia linfoblástica aguda. / ASIS AYERBE

normalmente funciona como supresor (o *freno* celular) y que, al ser desregulado por la mutación, promueve la generación de tumores y aumenta su malignidad, especialmente en el cáncer de mama.

"El gen espinofilina es un supresor de tumores importante involucrado en la progresión y la malignidad de muchos tipos de tumores, incluido el cáncer de mama", explica Carnero. "Hemos encontrado y caracterizado una mutación oncogénica del gen Spn que se repite en diferentes tumores humanos, denominada Spn-A566v, que afecta a su función supresora y facilita su proliferación", añade.

"La alteración de la actividad del gen espinofilina por la mutación es esencial para favorecer la aparición del tumor, aumentando el conjunto de células madre del cáncer y contribuyendo al final a metástasis y resistencia en los tumores", explica la investigadora **Eva M. Verdugo**, primera firmante del estudio.

Las células con la mutación citada tienen el ciclo celular desregulado. Su efecto es también un aumento de células madre tumorales que afectan al cáncer de mama, indica el investigador. La identificación de esta mutación podría servir como base para métodos de diagnóstico y como diana terapéutica para fármacos.

Huida de la muerte celular programada

Uno de los mecanismos fundamentales en el origen y progresión del cáncer, tal como recoge el artículo de *Cell* del año 2000, es la evasión de la muerte celular programada o apoptosis. La apoptosis permite que algunas células mueran cuando han cumplido su función, en beneficio del conjunto del organismo. En las células tumorales, este mecanismo está bloqueado, lo que provoca que las células que deberían morir sigan reproduciéndose peligrosamente.

Son células egoístas, como escribe Bryson en *El cuerpo humano*. "Normalmente, las células humanas hacen su trabajo y luego mueren bajo demanda cuando otras células así se lo ordenan por el bien del cuerpo; las células cancerosas no proliferan enteramente en su propio interés".

> **"Las células cancerígenas se comportan ciegamente como máquinas programadas para sobrevivir"**

En el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC), el equipo de **José Fernández Checa** estudia las enfermedades del hígado. Una de sus líneas de trabajo es investigar las alteraciones de la muerte celular en el cáncer hepático. Estudia la regulación de sucesos celulares y moleculares implicados en la aparición y evolución del cáncer hepático en busca de mejores procedimientos de diagnóstico y tratamiento.

Inestabilidad genómica

En el proceso de la división celular es crucial observar los procesos que alteran la estabilidad del genoma, el *software* de cada célula. Para que las células se dividan y funcionen con normalidad, su información genética debe transmitirse de forma fidedigna. En las células cancerígenas, sin embargo, esta información suele cambiar en una proporción muy alta. Es lo que se conoce como inestabilidad genómica, que es el objetivo de estudio del equipo del investigador **Andrés López-Contreras**, de CABIMER. "Esta inestabilidad del genoma provoca que se acumulen mutaciones y reorganizaciones de los cromosomas que afectan al programa genético celular", indica López-Contreras. "Esto conlleva a un mayor riesgo de alterar supresores tumorales y genes implicados en metástasis, responsables de la aparición de tumores y su expansión", añade.

En busca de dianas terapéuticas, el equipo de **Sandra Blanco**, el CIC de Salamanca, estudia otro mecanismo fundamental de la división y de la supervivencia celular. En las células, el ADN codifica un mensaje que es transcrito por el ARN mensajero, que las lleva hasta los ribosomas. Allí estas instrucciones producen las proteínas que son las piezas básicas fundamentales de fluidos, tejidos y órganos, y, en definitiva, del funcionamiento de la vida.

"Igual que la epigenética estudia los cambios químicos que alteran la expresión de los genes sin alterar la secuencia del ADN, nosotros estudiamos la epitranscriptómica, es decir las alteraciones químicas del proceso de transcripción de genes a proteínas, y que no afectan a la secuencia del ARN", explica Blanco. Su equipo realizó recientemente un estudio de las modificaciones químicas más relevantes del ARN, también denominadas marcas epitranscriptómicas.

"Si se logra revertir estas marcas, que en el cáncer pueden estar mal colocadas –explica Blanco–, sería posible controlar la expresión de los genes, o la actividad de determinadas proteínas y, por tanto, proporcionarían el desarrollo de nuevas dianas farmacológicas contra el cáncer".

Anticuerpos para interferir en la leucemia

En el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM-CSIC-UAM), el equipo de **María Luisa Toribio** ha identificado en ratones una vía celular que podría servir para impedir la progresión de la leucemia linfoblástica aguda, un tipo de cáncer que afecta principalmente a la infancia y que se origina por alteraciones tumorales en las células madre de los linfocitos T o B. Su grupo ha detectado un receptor de un factor de crecimiento cuya actividad es necesaria para la expansión y progresión de la enfermedad.

"Hemos ensayado nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a bloquear las señales que induce el receptor de la interleuquina 7 (una proteína clave para la comunicación celular) en modelos de ratones trasplantados con células de leucemia linfoblástica aguda de los pacientes", explica Toribio.

"Hemos demostrado que, tras el bloqueo funcional del receptor, las células leucémicas son incapaces de dividirse y se impide la progresión de la leucemia humana en los ratones. Además, dicho receptor es esencial para la supervivencia y expansión de las células que han iniciado la leucemia, que son las responsables de las reapariciones del tumor tras el tratamiento", explica la investigadora.

"El objetivo es poder atacarlas y eliminarlas de manera dirigida, sin afectar a las células sanas, con el fin de reducir los efectos adversos de la quimioterapia intensiva y evitar las recaídas. El uso de anticuerpos capaces de bloquear la actividad de este receptor se vislumbra, por tanto, como una novedosa y potente estrategia inmunoterapéutica, que permitirá mejorar notablemente la calidad y esperanza de vida de estos pacientes", concluye Toribio.

Metástasis, el peligroso viaje del cáncer

Equipos del CSIC trabajan para desentrañar el proceso que causa el 90% de las muertes por cáncer: los mecanismos por los que células cancerígenas migran desde un tumor primario para asentarse en otros tejidos y producir tumores secundarios

Por **Pilar Quijada Garaballu**

Imagen de una célula cancerígena en el momento de dividirse. / ADOBE STOCK

Hasta hace unas décadas, el arsenal contra el cáncer se limitaba a cirugía, quimioterapia y radioterapia. En la actualidad, hay terapias más personalizadas y eficaces: dirigidas, inmunoterapia, terapia hormonal, fotodinámica y otros avances, que han hecho más selectivos los tratamientos contra las células malignas.

Con el nuevo arsenal la supervivencia ha aumentado. Sin embargo, este logro queda ensombrecido por la aparición de metástasis, es decir, la generación de tumores secundarios, que suelen ser resistentes a los tratamientos que acabaron con el tumor del que derivan.

Incluso cuando el cáncer puede parecer vencido, algunas células escapadas del tumor inicial pueden haberse asentado en otros órganos, escondidas, invisibles para el sistema inmune. Y pueden pasar años hasta que den la cara. Aunque con mal pronóstico: el 90% de los fallecimientos por cáncer se deben a las metástasis. De ahí que desentrañar todos sus secretos sea una prioridad. El CSIC cuenta con diversos equipos de investigación que indagan en los mecanismos de la metástasis para generar el conocimiento básico que pueda servir para futuros métodos de detección y tratamientos.

En el Instituto de Neurociencias de Alicante (IN-CSIC-UMH), centro mixto del CSIC y la Universidad Miguel Hernández de Elche, el equipo de la bióloga **Ángela Nieto** investiga uno de los mecanismos fundamentales de la cascada de reacciones metastásicas, la denominada transición epitelio-mesénquima. Se trata de un proceso que cumple una función esencial en el desarrollo del embrión, porque permite que células inmóviles epiteliales se conviertan en células móviles que pueden desplazarse para formar los órganos y los tejidos del embrión en formación.

> **“Hay que fijarse en el *nicho metastásico*: el entorno que las células diseminadas van a colonizar”**
> Ángela Nieto (IN)

Estas células móviles están programadas para que dejen de moverse una vez que hayan cumplido su función en el desarrollo del embrión. Paradójicamente, este mecanismo que es fundamental para la vida del embrión, puede ser muy nocivo si se reactiva en la edad adulta, puesto que puede facilitar que las células tumorales se propaguen y colonicen otros tejidos y órganos, donde pueden llegar a generar tumores secundarios.

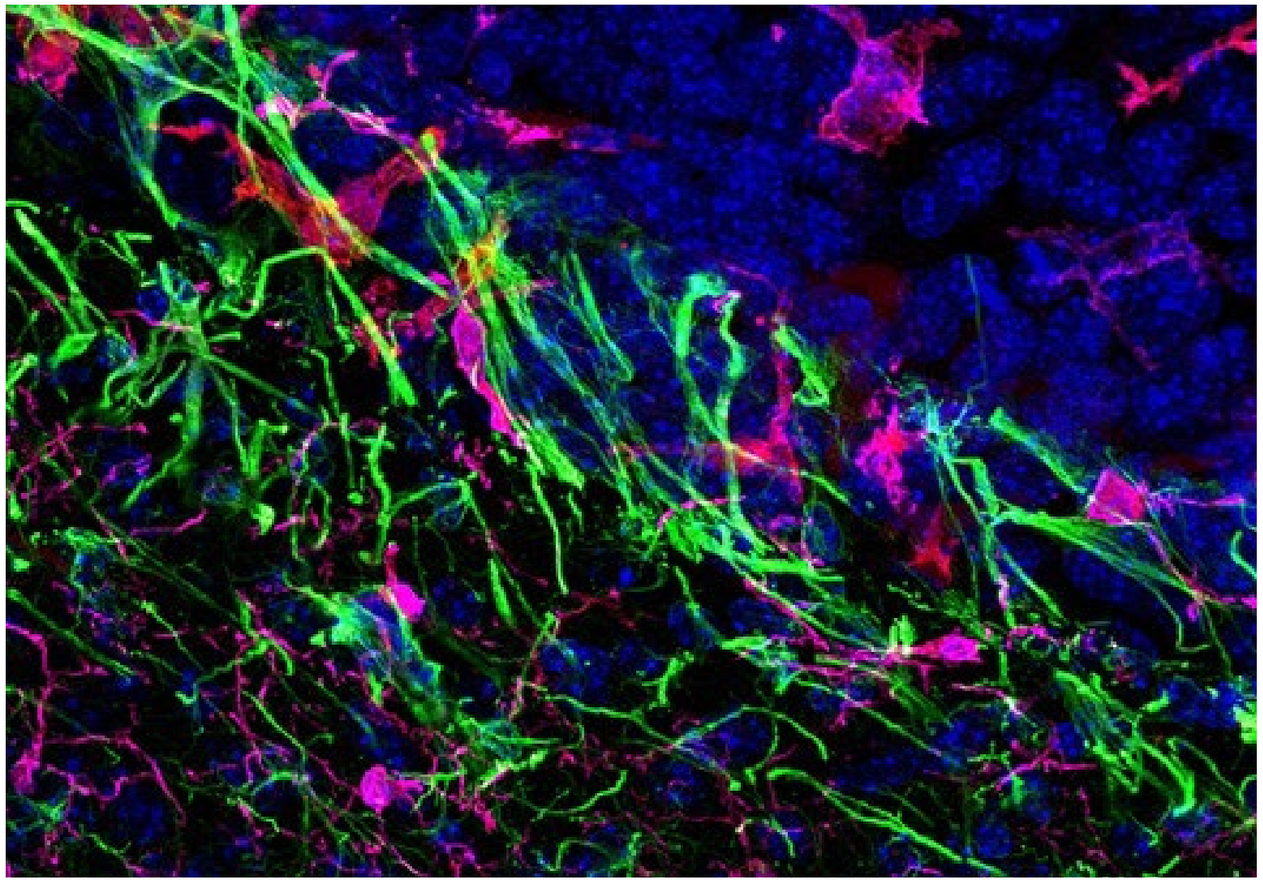
"Hay que seguir estudiando los tumores primarios, sobre todo la heterogeneidad celular. Las células de un tumor no son todas iguales, incluso se pueden encargar de distintas funciones. Y los tumores evolucionan, adquieren nuevas mutaciones que modifican su malignidad", advierte Nieto. "Pero, además, ahora hay que poner el foco en el análisis del *nicho metastásico*: el entorno en el que las células diseminadas por la activación de los genes embrionarios van a colonizar", indica.

Las vías de comunicación interna de las células

"La metástasis es el punto clave en el abordaje del cáncer", señala **Berta Casar**, investigadora del CSIC en el Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC), en Santander. Casar, formada en The Scripps Research Institute (en EEUU), dirige un grupo que indaga en los procesos moleculares que regulan la metástasis del melanoma (el cáncer de piel más agresivo), cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

En estos procesos desempeñan una función clave las proteínas kinasas, "que son una especie de mensajeros internos de las células sensibles a estímulos externos y que transmiten señales a las células para que inicien diversas actividades en respuesta", resume Casar. Las kinasas son un tipo de proteína implicadas en dirigir la respuesta de las células a diversos estímulos, como pueden ser factores de crecimiento, citoquinas, virus o carcinógenos. Sobre todo, las proteínas kinasas 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.

"En nuestro grupo utilizamos un abordaje multidisciplinar, que consiste en el uso de líneas tumorales, modelos animales y muestras de pacientes, para comprender cómo la activación de las proteínas kinasas induce la progresión tumoral y la resistencia a las terapias convencionales", explica Casar. Este tipo de proteínas podría convertirse en una diana para fármacos en el tratamiento de la metástasis.



Metástasis cerebral de melanoma en ratón. /IN

"Hemos identificado que la activación específica de la proteina kinasa ERK induce la invasión y metástasis del melanoma, cáncer de pulmón y cáncer de mama", indica Casar. "Además, estamos estudiando la capacidad que tienen las células tumorales para adaptarse y desarrollar resistencia modificando sus perfiles de activación de proteínas específicas. Este mecanismo es fundamental para comprender la malignidad del cáncer, puesto permite que las células tumorales desarrollen resistencias tanto a terapias dirigidas como a inmunoterapias, y esto favorece la aparición de la enfermedad metastásica", añade. Casar considera que podrían utilizarse fármacos que bloqueen la actividad de estas proteínas en el tratamiento de cáncer.

Además, la fosforilación en los residuos específicos de estas proteínas [la fosforilación es una reacción que ocurre en respuesta a factores de crecimiento, hormonas o fármacos] podría servir como biomarcadores de resistencia para estatificar mejor a los pacientes con melanoma, cáncer de pulmón o cáncer de mama.

La resistencia de los tumores a las terapias plantea un desafío considerable. En el caso del melanoma, por ejemplo, cada año se diagnostican 250.000 casos en el mundo y unas 50.000 personas reciben un tratamiento que no les resultará efectivo, sufriendo sus efectos secundarios y consumiendo recursos del sistema de salud. "Para saber si un paciente va a responder bien al tratamiento hemos desarrollado un método basado en un anticuerpo específico, protegido mediante patente, y que en un futuro podría ser un biomarcador predictivo de respuesta", revela Casar.

"Si somos capaces de entender los mecanismos moleculares que hacen a las células tumorales tan adaptables a los fármacos, podremos prevenir la aparición de resistencia a tratamientos , mejorar el pronóstico y el tratamiento de estos pacientes mediante una medicina personalizada", augura la investigadora.

"Los pacientes que desarrollan metástasis en el cerebro tienen una baja supervivencia porque no responden al tratamiento, debido a las características únicas del microambiente cerebral"
Berta L. Sánchez-Laorden (IN)

Células móviles que se propagan

La mayoría de las células metastásicas que alcanzan el torrente sanguíneo mueren antes de llegar a otros órganos. "Solo unas pocas adquieren los *superpoderes* necesarios para evadir de forma casi inteligente el ambiente adverso que encuentran en los diferentes órganos que colonizan", explica el investigador del CSIC **Toni Celià-Terrassa**, que coincide en resaltar que el reto en la lucha contra el cáncer está en curar las metástasis.

El investigador Celià-Terrasa estudia los mecanismos por los que las células madre mamarias malignas se protegen del sistema inmunitario. Hizo su tesis en el Instituto de Biología Molecular de Barcelona (IBMB-CSIC), con el investigador **Timothy Thomson**.

De aquel trabajo, en 2012 publicó un estudio dirigido por Thomson en el que informaban de que la transición epitelio-mesénquima, que confiere movilidad a las células para diseminarse, tenía que revertirse al llegar a los órganos diana, donde las células invasoras debían mantener las propiedades de célula madre para poder proliferar.

"Poco después, el laboratorio de Ángela Nieto, referencia mundial en transición epitelio-mesénquima, publicó de forma más robusta otro estudio muy importante y alineado con el nuestro", explica Celià-Terassa. Estos trabajos supusieron un cambio de paradigma en cómo la transición epitelio-mesénquima contribuye a la diseminación del cáncer.

Durante su estancia posdoctoral en el laboratorio del doctor Yibin Kang, experto en metástasis en cáncer de mama de la Universidad de Princeton (en EEUU), Celià-Terrassa pudo indagar más en las propiedades de las células metastásicas, semejantes a las de las de las células madre, que las confieren ventajas para colonizar los diferentes órganos. "Estudié los diferentes tipos de la transición epitelio-mesénquima y encontramos que las células madre cancerosas responden poco al interferón del ambiente tumoral". El interferón es producido en respuesta a la presencia de diversos patógenos y células tumorales. "Ahora nos centramos en estudiar cómo son reconocidas las células metastásicas en el cáncer de mama, y en cómo podemos potenciar la respuesta del interferón para que respondan a la inmunoterapia", explica.

Melanoma y metástasis cerebral

La investigadora **Berta L. Sánchez-Laorden** es experta en metástasis cerebrales. Desarrolla su trabajo en el IN. Se centra en la metástasis del melanoma, que junto con el cáncer de mama y del pulmón es uno de los tumores que más frecuentemente metastatiza el cerebro.

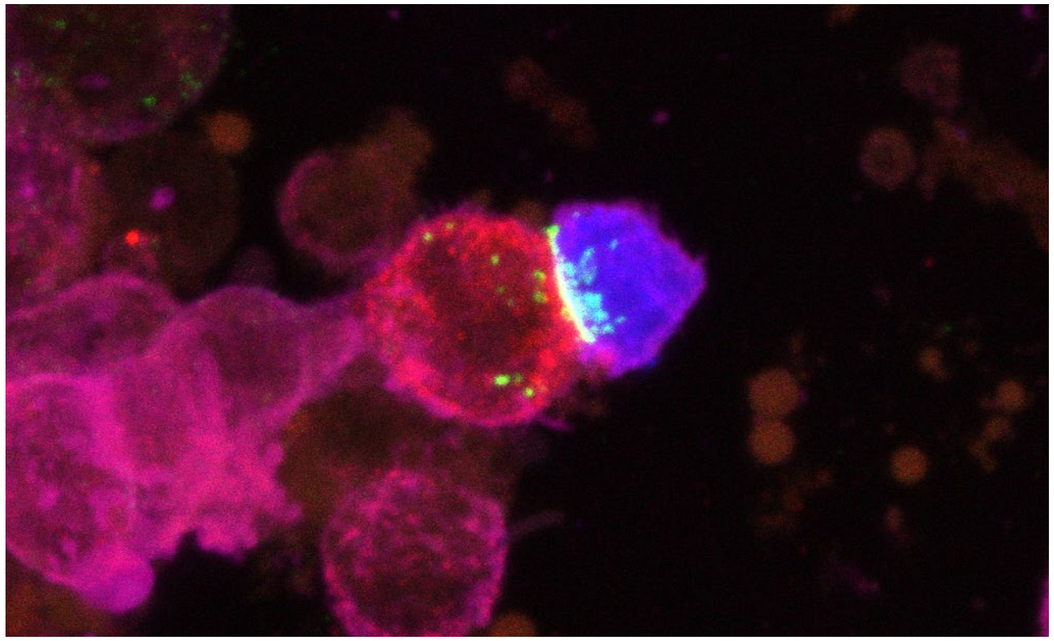


Imagen de microscopio de células tumorales metastásicas. / CIC

Sánchez-Laorden se ha formado en el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos y el Imperial College (Reino Unido), donde realizó una extensa labor de investigación en melanoma. A mediados del 2014, retornó a España y comenzó a trabajar en el IN con la profesora Nieto. Desde 2017 dirige el laboratorio de Plasticidad Fenotípica en Melanoma de este Centro de Excelencia Severo Ochoa.

Sus investigaciones han ayudado a entender aspectos clave de la biología del melanoma: los mecanismos que promueven su aparición, metástasis y su resistencia a terapias. Su perfil aúna conocimientos previos en cáncer con los adquiridos en un centro dedicado al estudio del cerebro como el IN.

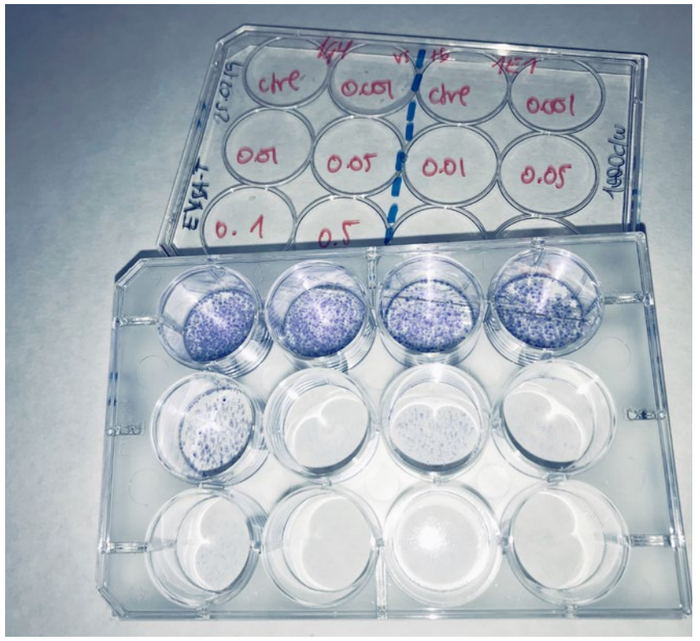
Su laboratorio está interesado en la contribución de la reactivación de factores del desarrollo embrionario a la progresión del melanoma y en averiguar cómo el microambiente tumoral favorece el crecimiento de metástasis en el cerebro, lugar preferencial en este tipo de cáncer.

> **“Solo unas pocas células metastásicas adquieren los *superpoderes* necesarios para evadir el ambiente adverso que encuentran en los órganos que colonizan”**
> Toni Celià-Terrassa

“Queremos entender cómo la interacción entre las células de melanoma y las células residentes en el cerebro promueve la metástasis cerebral. Estamos especialmente interesados en la microglía, que son las células del sistema inmune residentes en el cerebro, y en la oligodendroglía, otra población de células que podría regular el crecimiento de las metástasis”, explica.

Pese a que el desarrollo de las terapias dirigidas y la inmunoterapia ha mejorado considerablemente el tratamiento del melanoma, “los pacientes que desarrollan metástasis en el cerebro tienen una baja supervivencia porque no responden al tratamiento, debido a las características únicas del microambiente en el cerebro, diferentes al resto de los órganos”, explica.

Hay más factores que dificultan combatir las metástasis en el cerebro. Entre ellos, la barrera hematoencefálica, que aísla y protege al cerebro de sustancias extrañas, incluidos los fármacos. Otro factor que juega en contra es el sistema inmune del cerebro, que se activa con la llegada de las primeras células metastásicas y produce inflamación. Esta inflamación es beneficiosa durante un tiempo limitado, pero a largo plazo favorece el crecimiento del tumor. “Las células del tumor adiestran a las del sistema inmune del cerebro y las convierten en aliadas para desarrollar metástasis”, explica la doctora Sánchez-Laorden.



Placa de cultivo con multipocillos. / IMN

Con el objetivo de diseñar mejores estrategias terapéuticas, su grupo hace un abordaje multidisciplinar, desde la oncología y la neurociencia, “que nos permite entender la biología del melanoma con metástasis cerebral y ver cómo evoluciona el sistema inmune cerebral en respuesta a los tratamientos”, explica.

El entorno que facilita la migración tumoral

Desde el Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca (CIC-CSIC-USAL), centro mixto del CSIC y la Universidad de Salamanca,, el químico **Miguel Vicente-Manzanares** estudia cómo la célula cancerosa interacciona con su entorno para migrar a otros lugares.

En 2020 vieron que la miosina 2, “una proteína motora que convierte energía química en mecánica”, regula la rigidez de los tejidos y es capaz de actuar de sensor molecular para que la célula decida si puede moverse o no. “Esto es muy importante en el entorno tumoral, porque permite formar metástasis en localizaciones diferentes al tumor primario”, resalta Vicente-Manzanares.

Parte del proceso de formación de tumores sólidos implica un cambio en la rigidez, explica este experto, porque las células proliferan y migran mejor cuanto más rígido es el entorno. “Igual que los atletas, que prefieren correr en una pista de asfalto, porque es más fácil el agarre”, aclara Vicente-Manzanares.

En un entorno más rígido, aumenta la actividad de la miosina, que tensa las células y hace a su vez el entorno más rígido, creando un círculo vicioso, precisa. Ahora, dando una nueva vuelta de tuerca a sus investigaciones, quiere vigilar de cerca esta proteína motora: “Somos bastante fuertes en microscopía, y, junto con **Alberto Pendás**, también del CIC, hemos adquirido dos equipos de microscopía de superresolución. Uno de ellos, de microscopía de campo evanescente combinado con optogenética, permite manipular las células con luz y ver procesos del orden de milisegundos. Algo imposible para la microscopía óptica”, detalla.

“El otro microscopio, de localización de molécula única, con una mezcla de alta resolución, alta velocidad y algorítmica, permite inferir la posición de una sola molécula dentro de la célula y si está activa o inactiva, anclada a la membrana o forma parte de un flujo citoplasmático. Estas técnicas se llevan aplicando bastantes años por separado, pero la conjunción de todas aplicada al cáncer es pionera”, destaca Vicente-Manzanares.

Anticuerpos para el cáncer colorrectal

Una técnica clásica es el desarrollo de anticuerpos terapéuticos para el tratamiento de metástasis tumorales. Es el enfoque del laboratorio de **Ignacio Casal**, del Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC), en Madrid. En una publicación de enero de 2020, el equipo de Casal descubrió que la inhibición de la proteína tirosina fosfatasa-1B interrumpe la invasión y la metástasis promovidas por IL13Rα2 en las células cancerosas. “El uso de inhibidores específicos de proteína tirosina fosfatasa-1B representa una estrategia terapéutica prometedora en múltiples tipos de cáncer, incluido el glioblastoma”, asegura Casal.

En otro trabajo más reciente, de abril de 2021, el equipo de Casal, ha descrito la capacidad de un anticuerpo monoclonal especifico de IL13Rα2 para bloquear la señalización de IL-13 mediada por IL13Rα2 en células de cáncer colorrectal. “Este bloqueo de la señalización por el anticuerpo resulta en una inhibición completa de la metástasis hepática causada por el cáncer colorrectal y presenta por tanto importantes aplicaciones terapéuticas”, indica Casal.

Todas las aproximaciones suman cuando se trata de vencer a un enemigo tan cruel como la metástasis. El cáncer 2.0. ●

ANGELA NIETO BIÓLOGA DEL IN-CSIC

“El gran reto es impedir las metástasis del cáncer”

Ángela Nieto, bióloga del CSIC en el Instituto de Neurociencias de Alicante y Premio Nacional de Investigación, estudia los mecanismos de los procesos embrionarios que se reactivan en la edad adulta y pueden dar lugar a enfermedades como el cáncer

Por **Mónica Lara del Vigo** / FOTOGRAFÍA: ROBERTO GARVER

Ángela Nieto lleva más de 25 años observando cómo, cuándo y por qué las células migran de un lugar a otro dentro del organismo. Su trabajo parte de una constatación: “En algunas patologías como el cáncer se produce una reactivación de procesos embrionarios”. Y da otra pista: “Bajo esta premisa, intentamos entender y prevenir la formación de metástasis o reparar órganos dañados”. Aquí aparece el concepto de *plasticidad celular*, que hace referencia a los cambios de comportamiento de las células embrionarias y tumorales. Las primeras empiezan a moverse para ir formando tejidos y órganos. Las segundas adquieren movilidad para emigrar a otros órganos y, una vez allí, se detienen para anidar y formar los tumores secundarios, las metástasis. Un proceso, por tanto, que es crucial en las primerísimas fases de la vida, pero que también está presente cuando las células cancerosas se diseminan.

Nieto, académica de la Real Academia de Ciencias y Premio Nacional de Investigación, lidera un equipo de 20 personas en el Instituto de Neurociencias de Alicante (IN-CSIC-UMH), centro mixto del CSIC y la Universidad Miguel Hernández, acreditado como Centro de Excelencia Severo Ochoa.

Pregunta: ¿La metástasis es el gran reto en el tratamiento del cáncer?
Respuesta: Efectivamente: la metástasis es la responsable de más del 90% de las muertes por cáncer.

P: Su investigación se centra en desentrañar los mecanismos de ese proceso: la diseminación de células cancerosas del tumor primario a otras partes del cuerpo.
R: Sí, es uno de nuestros temas. Durante décadas, la investigación del cáncer se ha centrado en el tumor primario. Gracias a ese trabajo se han logrado progresos en la supervivencia de los pacientes. Pero es evidente que también hay que fijarse en la etapa en la que las células cancerosas se diseminan desde el tumor primario y colonizan órganos distantes. En el grupo llevamos más de 25 años trabajando sobre la idea de que, en la progresión del cáncer hacia la metástasis, hay una activación aberrante de genes embrionarios.

P: ¿En qué consiste esa activación y qué consecuencias tiene?
R: Hace años descubrimos unos genes fundamentales para el desarrollo del embrión porque dotan a las células de capacidad de movimiento. Esto tiene sentido porque durante el desarrollo embrionario, muchas células nacen lejos de su destino final, así que activan esos genes y se desplazan al lugar donde deben realizar su función. Algo así se produce en la diseminación de las células cancerosas.

P: Es un juego de activación y desactivación.
R: Usaré una metáfora basada

> **“Necesitamos aumentar la visibilidad de la investigación en cáncer en el CSIC”**

en interruptores. En el desarrollo embrionario, este proceso se basa en un grupo de genes que se encargan de dotar de movimiento a las células; entonces están encendidos, y eso es esencial para el progreso del embrión. Cuando las células llegan a su destino, estos genes se apagan y normalmente permanecen apagados durante la vida del adulto sano. Sin embargo, en algunas patologías como el cáncer vuelven a encenderse. Y van a hacer lo mismo que hacían en el embrión, pero ahora, en lugar de ser un proceso beneficioso, es deletéreo porque consiguen diseminar células del tumor primario a otros órganos. Cuando llegan, anidan y forman las metástasis.

P: Ahora que se conoce la reactivación de esos programas embrionarios y su relación con la metástasis, ¿hacia dónde debe dirigirse la investigación?
R: Por un lado, hay que seguir estudiando los tumores primarios, sobre todo la heterogeneidad celular. Las células de un tumor no son todas iguales, incluso se pueden encargar de distintas funciones. Y los tumores evolucionan, adquieren nuevas mutaciones que modifican su malignidad. Pero, además, ahora hay que poner el foco en el análisis del *nicho metastásico*: el entorno que las células diseminadas por la activación de los genes embrionarios van a colonizar.

P: ¿Por qué es importante el concepto de plasticidad celular?
R: La plasticidad celular es el cambio de comportamiento de las células a lo largo de un proceso, bien sea el desarrollo embrionario o la progresión tumoral. Cuando hallamos la conexión entre el desarrollo embrionario y el cáncer, y vimos que estos genes se activan en el tumor primario para que las células se diseminen, lo primero que pensamos –incluidas las farmacéuticas– era que había que encontrar una forma de impedir esa activación o inhibirla. Así prevendríamos la metástasis. Con los años vimos que no era tan sencillo. Creíamos que el desprendimiento de células del tumor primario ocurría en etapas avanzadas del cáncer. Hoy sabemos que ocurre desde fases tempranas, y, de hecho, en el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes, si no todos, ya tienen células diseminadas que se han desprendido.

R: Es decir, ¿puede haberse iniciado la metástasis antes de la detección del tumor primario?
R: La metástasis no siempre, porque eso ya implica la formación de tumores secundarios, y muchos pacientes son diagnosticados antes de su aparición, pero sí la cascada de eventos que terminará por dar lugar a las metástasis. Sabemos que las células del tumor primario adquieren capacidad de moverse. A este proceso se le denomina transición epitelio-mesénquima [EMT]. Pero la célula mesenquimática [móvil] se transforma otra vez en epitelial [estática] cuando anida en otro órgano. Esta es la transición inversa, mesénquima-epitelio, que forma la metástasis. Cuando ya existen células tumorales en el torrente sanguíneo y diseminadas en otros órganos, si bloqueamos estos genes del programa embrionario, detendremos los movimientos celulares; eso sería bueno para impedir que se diseminen más células del tumor primario, pero puede hacer que las ya diseminadas aniden mejor y formen metástasis. Puede ser contraproducente.

P: ¿Qué hacer entonces?
R: Centrarnos en otras estrategias: 1) En lugar de inhibir el proceso de la EMT, hay que encontrar las susceptibilidades específicas de las células que ya han sufrido la transición para matarlas selectivamente, y 2) Estudiar qué ocurre en los órganos distantes y cuál es el ambiente favorable que hay ahí –el nicho metastásico– para anularlo y lograr que, aunque las células lleguen, no puedan anidar.

P: ¿Habría que entender qué señales se envían desde esos órganos distantes para atraer a las células que llegan del tumor primario?
R: Más bien qué señales hay en el nicho metastásico. Curiosamente, las células tumorales envían unas vesiculitas –exosomas– que llevan información y 'educan' a los órganos distantes para generar el nicho metastásico, como si preparasen un nido. Tenemos que seguir investigando para conocerlo mejor y averiguar cuáles son las señales que instruyen a las células cancerosas para formar las metástasis.

P: Usted señala que hay que entender mejor las susceptibilidades de las células que están sufriendo la transición y emigrando.
R: Sí, para eliminarlas antes de que aniden o bien lograr que cuando lleguen no sean capaces de anidar. Al principio queríamos impedir esa transición transición epitelio-mesénquima para que las células no salieran del tumor. Pero como decía antes, seguramente llegaríamos tarde y, si ya hubiera células diseminadas, podrían formar metástasis más fácilmente.

P: Cuando alude a los genes de los programas embrionarios, ¿se refiere a los genes Snail que descubrió su equipo hace tiempo?
R: Hace años descubrimos los genes Snail [caracol] en vertebrados y comprobamos que su activación dotaba a las células de movimiento. Son genes tan importantes para el desarrollo embrionario que cuando están defectuosos, el embrión se detiene. Con el tiempo se ha visto que, además de los genes Snail, hay otros genes que también ayudan a las células a desplazarse. Para que las células se desprendan tienen que separarse de sus vecinas, y para ello reprimen las moléculas que las mantienen unidas; también activan los genes asociados con el comportamiento migratorio y tienen impacto en el citoesqueleto, que hace que las células cambien de forma para moverse; influyen en la división celular... Además, las células que han sufrido la epitelio-mesénquima son muy resistentes a casi todo lo que puede inducir la muerte celular. Esto tiene mucho sentido desde la perspectiva del desarrollo embrionario, porque esas células tienen que ser resistentes para llegar a su destino.

P: Y también tiene mucho que ver con el cáncer.
R: Exacto, porque lamentablemente, también las hace más resistentes a la quimioterapia, la radioterapia e incluso la inmunoterapia, que es el último gran avance en terapias oncológicas.

P: Parece una contradicción que la reactivación de programas embrionarios que son clave para la vida también esté en la base de enfermedades mortales como el cáncer.
R: Así es, parece una contradicción, pero en realidad nos explica la riqueza de la biología. Las células tumorales utilizan en su propio beneficio mecanismos que estaban disponibles en la naturaleza. Para el progreso del cáncer, éste necesita diseminarse; es exactamente el mismo concepto biológico que se da en el embrión, que al principio tiene muy pocas células y al final muchísimas, y uno de los mecanismos que utiliza es la diseminación celular. Estas, cuando llegan a su destino, se dividen y forman los órganos correspondientes. Por eso es tan importante volver siempre al embrión. Ahí están implementadas todas las funciones de estos genes; cuanto más las entendamos, mejor atacaremos a las células tumorales.

P: En las últimas décadas se han producido grandes avances en los tratamientos contra el cáncer. ¿Cuál diría que es el gran reto de la ciencia para luchar contra esta enfermedad?
R: Creo que el desafío es impedir la formación de metástasis o ser capaces de tratarlas lo antes posible. Pero el cáncer no es una enfermedad, sino cientos de ellas con distintas características. De hecho, hay algunos tipos de cáncer como el de mama que hace 20 o 30 años tenía una supervivencia baja y ahora un porcentaje altísimo de mujeres sobreviven a él. Otros tipos de tumores como el cáncer de páncreas o el melanoma siguen siendo de mal pronóstico, pero la llegada de la inmunoterapia ha sido un hito para los tratamientos. Y de nuevo, impedir que se formen las metástasis es el gran reto.

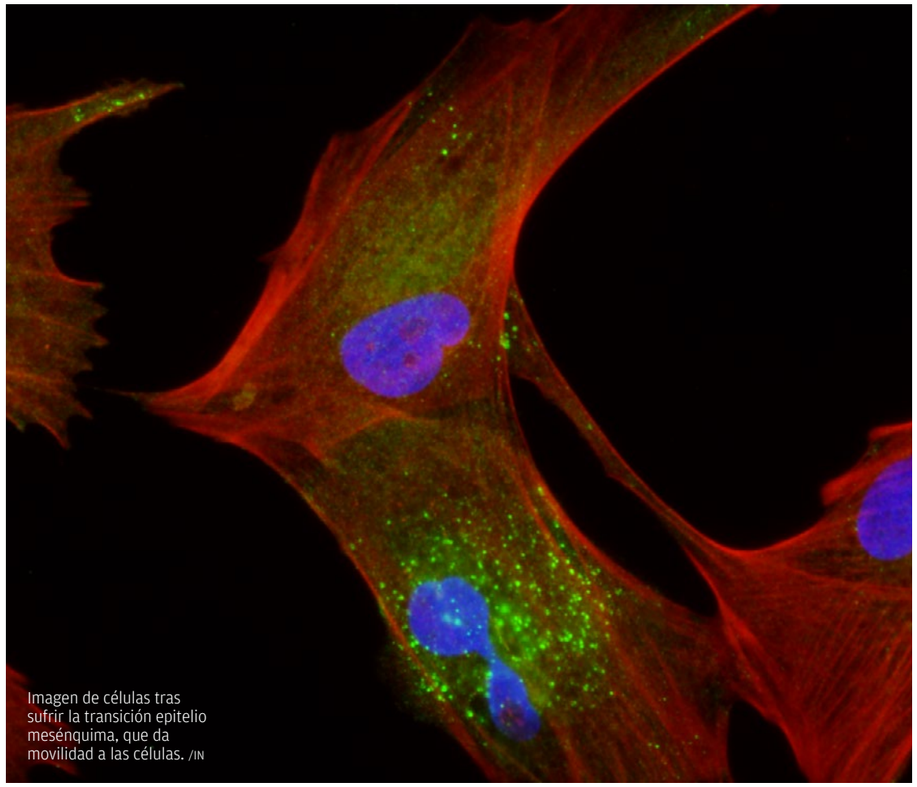


Imagen de células tras sufrir la transición epitelio mesénquima, que da movilidad a las células. /IN

P: ¿Las terapias futuras se dirigirán a la desactivación de la metástasis? ¿Se trataría de evitar esos mecanismos que la posibilitan?
R: Sí y no. No se trataría de evitar el movimiento de las células porque, como decía, llegaríamos tarde. Hay que centrarse en lo que sucede en los órganos distantes, en ese nicho metastásico, y entender el microambiente del tumor, lo que hay alrededor del mismo y las interacciones que se producen entre las células tumorales y las normales. Todo esto puede influir positiva o negativamente en la progresión del cáncer. Estas interacciones tienen un gran impacto en la formación de las metástasis, y además, se están viendo muchos mecanismos de regulación cruzada entre la plasticidad celular y la respuesta del sistema inmune, lo que afecta a la eficacia de la inmunoterapia. Todo está entrelazado y, como sucede hasta ahora, lo que mejor funcionará serán los tratamientos combinados para atacar el cáncer desde distintas vertientes.

> **“En la progresión del cáncer hacia la metástasis, hay una activación aberrante de genes embrionarios”**

P: ¿Existe algún tratamiento experimental que trate no de bloquear, sino de regular esos cambios de comportamiento celular y evitar que las células tumorales aniden en otros órganos?
R: Todavía no. Muchos laboratorios farmacéuticos y centros de investigación estaban desarrollado inhibidores para evitar la transición epitelio-mesénquima, pero no se han usado porque, como he explicado, podrían ser contraproducentes. Aún no existe ninguna terapia, pero hay hallazgos experimentales importantes para eliminar selectivamente las células que han sufrido una transición epitelio-mesénquima o incluso tratar de convertirlas en otro tipo de células que no sean dañinas para el paciente.

P: Su grupo trabaja en otras enfermedades como la fibrosis.
R: Sí, trabajamos en enfermedades degenerativas asociadas al envejecimiento para promover terapias que ayuden a la reparación de órganos. En la degeneración de órganos, como en la fibrosis, las células que estaban funcionando bien pierden mecanismos de regulación, se activan estos genes de forma aberrante y empiezan a degenerar. Al final, la degeneración de tejidos puede dar lugar al fallo del órgano y con ello a la muerte del paciente. El envejecimiento es, en gran parte, el declive del buen funcionamiento. El deterioro es causado tanto por procesos biológicos intrínsecos, como por agentes externos, y va ocurriendo a lo largo de la vida. Con el tiempo se van acumulando daños celulares que provocan el deterioro de la función, y parte de ese deterioro es también la activación de los genes embrionarios. En este caso se encienden los *interruptores* de aquellos genes que deberían estar apagados y al revés, se apagan algunos que deberían estar encendidos. Esto es debido a que, en respuesta al daño, se activan mecanismos que tratan de reparar el tejido, pero a veces el daño es crónico y al no poderse reparar, el tejido degenera. Sabemos que en los procesos degenerativos fibróticos se activan los genes embrionarios, y también que, si los apagamos de nuevo, la enfermedad se atenúa.

P: ¿Qué otras investigaciones se realizan en el Instituto de Neurociencias?
R: Es importante que el IN tenga también visibilidad como centro de investigación del cáncer. Pero aún más, hay que visibilizar la investigación en el cáncer que se realiza en el CSIC en general porque se conoce poco. Existen muchos grupos trabajando en centros de toda España. El CIC de Salamanca es de referencia, pero nuestro Instituto, el IIB Alberto Sols en Madrid, el IBBTEC en Cantabria, el IBMB en Barcelona, el CABIMER en Sevilla y otros contribuyen con trabajos excelentes... Hay que crear una red de los grupos de investigación que trabajan en cáncer, una especie de instituto virtual, tal y como se recoge en el Libro Blanco del CSIC. ●

La alteración sistémica del **cáncer en el organismo**

La progresión tumoral altera el funcionamiento del cuerpo, desde el metabolismo celular hasta los sistemas inmunitario, nervioso y circulatorio. Equipos del CSIC estudian esta reacción en busca de dianas terapéuticas

Por **Abel Grau**

Los tumores llegan a comportarse como auténticos órganos que interactúan con el huésped, es decir, el paciente. Esta interacción se produce en la propia célula, con el resto de componentes celulares normales que habitan en el tumor, y también llega a afectar a los sistemas inmunitario, nervioso y circulatorio, alterando el funcionamiento del organismo en su conjunto. Para buscar formas de combatirlo, es imprescindible desentrañar la interacción del cáncer a nivel sistémico.

"Estos procesos sistémicos incluyen la reprogramación metabólica de las células, la inflamación crónica como factor de riesgo de oncogénesis (incluyendo la influencia del microbioma), la interacción del tumor con los sistemas nervioso y vascular, y su relación con el sistema inmunitario", enumera el investigador **Raúl V. Durán**, del Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), y coordinador del reto *Cáncer* del Libro Blanco de Biomedicina del CSIC.

Varios equipos de diversos centros del CSIC están especializados en los diferentes abordajes del estudio de la respuesta sistémica del cáncer.

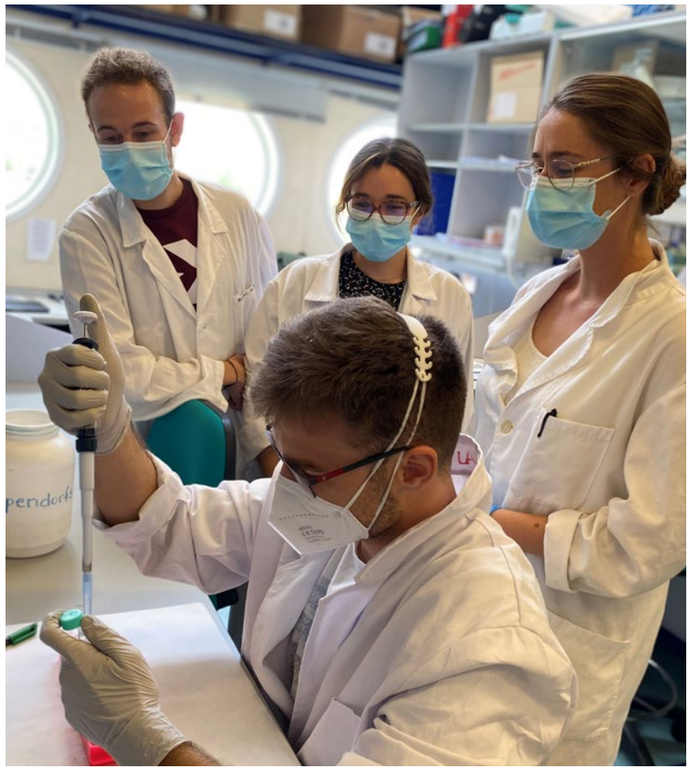
Matar de hambre al tumor

El equipo de Durán indaga en los procesos por los que las células cancerígenas reprograman el metabolismo de las células, es decir, el conjunto de reacciones químicas que les permiten obtener la energía y la materia para reproducirse. Las células tumorales crecen desorbitadamente y ocasionan un drenaje metabólico del huésped, pero para conseguirlo tienen que cambiar completamente su programa metabólico.

"Una de las características comunes de los tumores es que consumen mucha energía", explica Durán. Su rápida proliferación requiere un gran consumo energético. "El mantenimiento de una tasa rápida y continua de proliferación celular, que es lo que forma el tumor, requiere un aporte de energía y biomasa tan considerable, que el tumor se ve obligado a cambiar el funcionamiento normal de su metabolismo celular", añade el investigador.

Célula tumoral.
/ ADOBE STOCK

“Una estrategia busca desequilibrar la nutrición de las células tumorales para alterar su metabolismo y dificultar su progresión”
Raúl V. Durán (CABIMER)



El grupo de Inmunología y Oncología del CNB, dirigido por Ana Cuenda, analiza cómo el cáncer interactúa con el sistema inmunitario. / CNB

Entre estas modificaciones de la reprogramación metabólica destacan dos fundamentales: la absorción de azúcares y el consumo de aminoácidos. “Para mantener la producción de energía, las células tumorales absorben grandes cantidades de azúcares, principalmente glucosas; y para mantener la producción de biomasa (la *materia* de las células), las células tumorales consumen grandes cantidades de aminoácidos, las moléculas constituyentes de las proteínas, que son las piezas clave que forman tejidos y órganos”, enumera el investigador.

El conocimiento de estos mecanismos metabólicos podría aportar una vía para atacar la proliferación de las células tumorales. “De esta manera se recupera la vieja idea de *matar al tumor de hambre*, pero con mayor precisión: se trataría de aplicar restricciones específicas de aquellos nutrientes por los que las células tumorales muestren mayor avidez”, indica Durán. “De forma que la estrategia de ataque estaría más encaminada al desequilibrio nutricional del tumor, que a la restricción calórica”, detalla.

Además, el metabolismo tumoral, más allá de satisfacer las necesidades nutricionales de la célula proliferativa, se convierte también en un mecanismo fundamental en la desregulación del control del crecimiento celular, paso necesario para el desarrollo del cáncer, según explica Durán. “En consecuencia, conocer los mecanismos por los que el metabolismo tumoral se encuentra alterado en el cáncer, así como dilucidar la conexión bioquímica entre el metabolismo y la señalización celular, son pasos esenciales para poder proponer y validad terapias encaminadas a atacar específicamente dichos mecanismos en cada tipo tumoral”, argumenta el investigador.

“Ello nos llevaría una medicina personalizada en la que podamos proponer terapias efectivas (que eliminen células tumorales) y específicas (que no eliminen células no tumorales) atacando los *hábitos alimenticios* del tumor”, resume Durán.

El sistema circulatorio

El cáncer también altera el funcionamiento del sistema circulatorio. Es el caso de los linfomas y las leucemias, que se pueden definir como cánceres de la sangre. Los linfomas son una proliferación maligna de los linfocitos, que son las células del sistema inmunitario que defienden al organismo. Es un tipo de cáncer que se origina en el tejido linfático, encargado de devolver fluido desde los tejidos al sistema circulatorio (fluido intersticial, el que hay entre las células en todos los tejidos). El sistema linfático es parte del sistema circulatorio y del sistema inmunitario. Por su parte, las leucemias son un tipo de cáncer de la sangre que se origina en la médula ósea y consisten en la proliferación anormal de células sanguíneas.

En el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM-CSIC-UAM) centro mixto del CSIC y la Universidad Autónoma de Madrid, el equipo del investigador **Miguel Ramón Campanero** estudia los

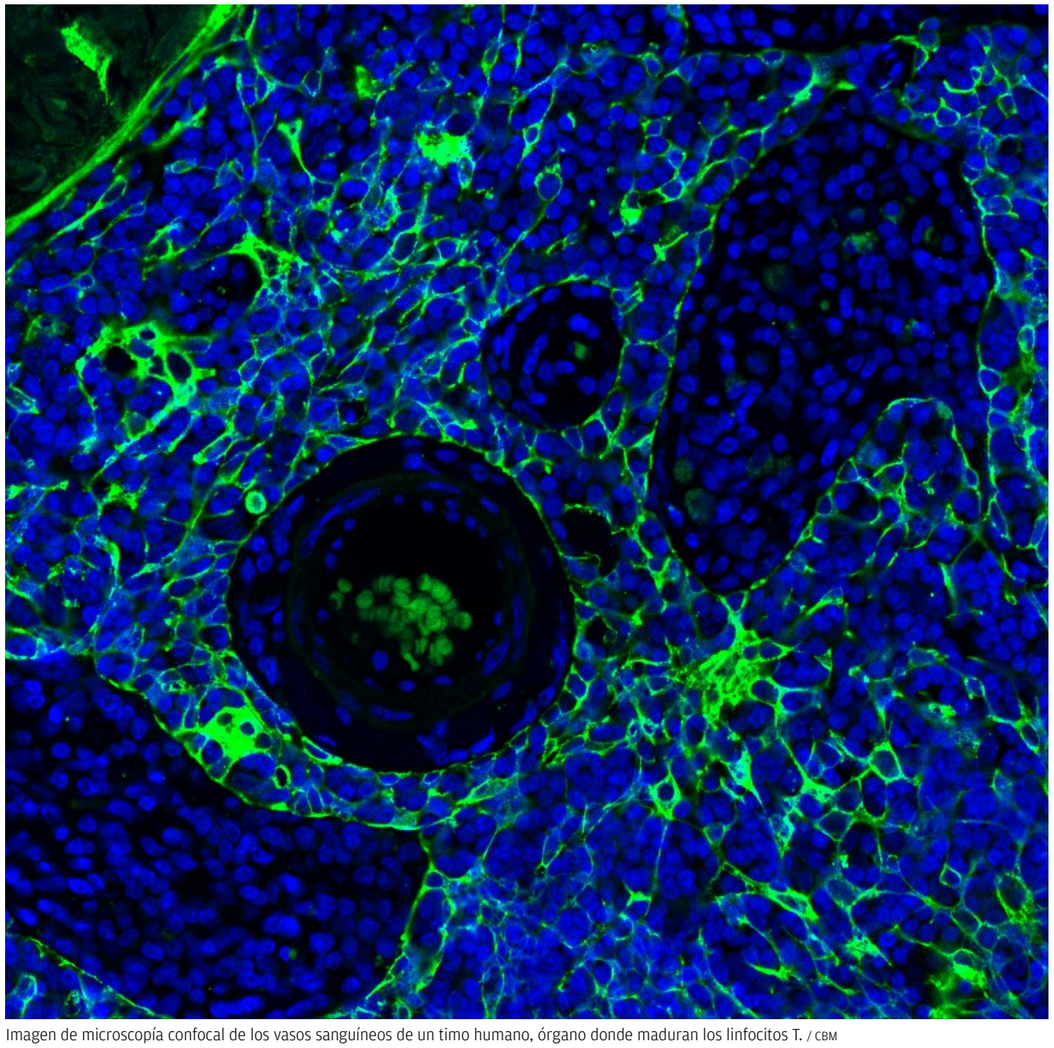


Imagen de microscopía confocal de los vasos sanguíneos de un timo humano, órgano donde maduran los linfocitos T. / CBM

mecanismos de formación de leucemias y linfomas para desarrollar nuevas terapias para estos tumores. “Se han desarrollado terapias específicas para algunos tipos de linfomas y leucemias, pero estos tipos de tumores suelen contener células especialmente resistentes al tratamiento, conocidas como Células Iniciadoras de Tumores (CIT), que sobreviven y generan un nuevo tumor más resistente que el tumor inicial”, explica Campanero.

Una forma de atacar estos cánceres sería lograr terapias más eficaces contra estas células iniciadoras de tumores. “Una característica específica de las CIT, que las distingue de las células no tumorales y del resto de células cancerosas presentes en los tumores, es su elevada capacidad de proliferación cuando las cultivamos en medios gelatinosos en el laboratorio”, indica el investigador.

El equipo de Campanero se fija específicamente en el modo que tienen de proliferar las células de un tipo de linfoma en el medio gelatinoso. “Queremos analizar cómo contribuye cada proteína humana al crecimiento de este tipo de células”, señala el investigador, cuyo laboratorio cuenta con financiación de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC). “De hecho, recientemente hemos identificado una proteína necesaria para la proliferación de células de leucemias y linfomas en medios gelatinosos y hemos descubierto que inhibiendo su expresión disminuimos drásticamente el crecimiento de estos tumores en un modelo animal”, precisa.

“Cuando obtengamos los datos sobre la aportación de cada proteína humana al crecimiento de estas células –adelanta Campanero– “determinaremos la contribu-

ción de algunas de estas proteínas al crecimiento de varios tipos de leucemias y linfomas en medios gelatinosos y emplearemos herramientas genéticas para bloquear su expresión y fármacos que inhiban su actividad para determinar su potencial terapéutico en modelos animales".

El equipo de Campanero confía en que este trabajo permitirá identificar proteínas necesarias para la proliferación de las CIT y diseñar fármacos que las modulen. Esto facilitará el desarrollo de terapias para el tratamiento de los linfomas y las leucemias más específicas, con menos efectos secundarios, y menos propensas a la recaída que las actuales.

El sistema inmunitario

El cáncer también interactúa con el sistema inmunitario, que son las defensas del organismo contra cualquier patógeno o agente externo. En este sistema de defensas juega un papel central la inflamación. "La inflamación es la respuesta de defensa de nuestro cuerpo", explica la bióloga **Ana Cuenda**, del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC). "Es el arma más poderosa que tenemos para luchar contra las infecciones y, además, sirve para reparar nuestros tejidos cuando, por ejemplo, nos hacemos una herida", añade.

"Si todo va bien y la inflamación se produce de una forma controlada, es beneficiosa. Sin embargo, si la inflamación se descontrola porque el sistema inmune funciona mal, entonces se producen enfermedades, como puede ser el cáncer", advierte Cuenda.

El equipo de Cuenda investiga cómo la inflamación crónica puede influir en el desarrollo de tumores en ciertos órganos. Utilizan modelos de ratón para inducir cáncer de colon y colitis ulcerosa. "En ellos estudiamos por qué una inflamación crónica en el intestino, como las que padecen los pacientes con colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn, hace que se desarrollen tumores de colon en una proporción mucho más alta que en la población normal", explica Cuenda.

"En nuestro laboratorio hacemos investigación básica para comprender cómo funcionan las moléculas y las células que están implicadas en estas enfermedades y qué es lo que falla cuando se produce la patología", indica Cuenda. "De esta manera, hemos descubierto que unas moléculas llamadas p38 son importantes en estas enfermedades. Estas proteínas actúan como mensajeros celulares para transmitir la información desde el exterior de las células a su interior, haciendo que respondan a diferentes estímulos. Por ejemplo, producen una respuesta inflamatoria si hay una infección o un daño al tejido", detalla la investigadora.

Su equipo ha mostrado que, si eliminan o inhiben las proteínas p38 en el colon de los ratones, reducen drásticamente la inflamación y también el desarrollo de tumores en el colon. "Analizando en detalle el mecanismo que está detrás de este descubrimiento, hemos observado que estas proteínas p38 regulan tanto el reclutamiento de células del sistema inmune -como neutrófilos o macrófagos [dos tipos de células inmunitarias que devoran partículas dañinas, como bacterias o células moribundas] para que se dirijan a los focos de inflamación-, como la producción de citoquinas, que son moléculas secretadas que orquestan la respuesta inmunitaria", señala Cuenda.

Como las proteínas p38 son esenciales para la inflamación, el equipo de Cuenda considera que en el futuro podrían usarse fármacos que bloqueen la actividad de estas proteínas para tatar enfermedades inflamatorias y también el cáncer, controlando una respuesta inflamatoria exagerada.

El sistema nervioso

El cáncer también interacciona con el sistema inmunitario a través del sistema nervioso. Es el caso del glioblastoma multiforme, la forma más frecuente y agresiva de cáncer cerebral, que tiene una supervivencia media de 14-15 meses después del diagnóstico. En el Instituto de Neurociencias de Alicante (IN-CSIC-UMH), mixto del CSIC y la Universidad Miguel Hernández, el laboratorio del investigador **Salvador Martínez** investiga los mecanismos de este tipo de tumores cerebrales.

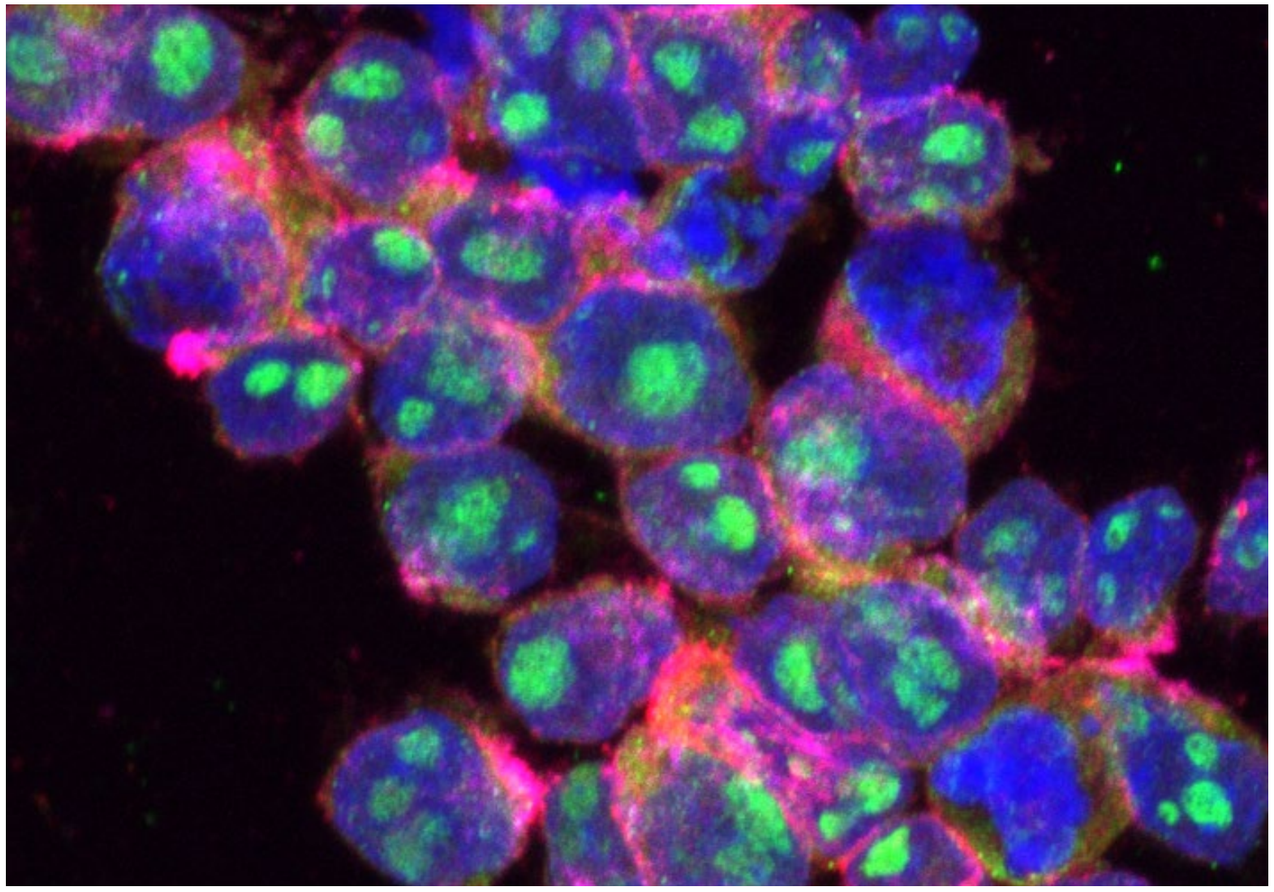
"Durante el desarrollo del glioblastoma multiforme, las células tumorales infiltran e invaden el parénquima [tejido] cerebral interactuando con las células de los vasos cerebrales. Los vasos cerebrales están compuestos por pericitos [un tipo de células] y células endoteliales. Los pericitos controlan múltiples funciones neurovasculares y de defensa inmunológica en respuesta al daño cerebral", explica Martínez.

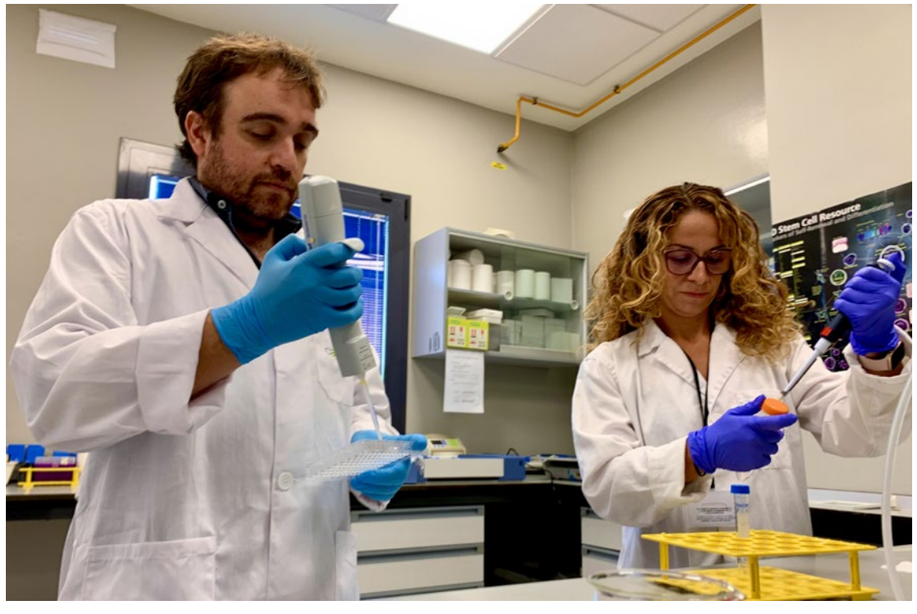
Su investigación ha observado cómo las células tumorales del glioblastoma logran alterar la función defensiva de los pericitos. "En nuestro laboratorio hemos demostrado que la función inmunoprotectota de los pericitos está reprimida por su interacción directa con las células del glioblastoma y que estos contribuyen al establecimiento de inmunotolerancia al crecimiento tumoral", explica el investigador.

Las células tumorales también consiguen alterar otros mecanismos del sistema vascular para acceder al cerebro. "Hemos descrito también que la autofagia mediada por chaperonas, un proceso celular implicado en la degradación de proteínas, está marcadamente activada en los pericitos de los vasos por los que el tumor infiltra el cerebro sano", detalla Martínez.

Este mecanismo podría proporcionar una estrategia de ataque a los tumores. "La inhibición de la autofagia mediada por chaperonas en los pericitos promueve la muerte de células cancerosas del glioblastoma por la liberación de altos niveles de proteínas antitumorales y la activación de la respuesta inmune", indica el investigador.

Los hallazgos del grupo de Martínez han identificado este procedimiento —la autofagia mediada por chaperonas— como un mecanismo por el cual las células del glioblastoma inducen una función inmunosupresora en los pericitos que es necesaria para la supervivencia de las células tumorales. "De este modo, abre la posibilidad de apuntar a este proceso para buscar nuevos tratamientos para esta grave enfermedad", concluye Martínez. ●





En la imagen superior, células de linfoma difuso. / CBM

A la izquierda, los investigadores Raúl V. Durán y Macarena Morillo estudian el metabolismo celular. / CABIMER

De lo más pequeño a la luz: **nuevas terapias frente al cáncer**

Investigadores del CSIC estudian la aplicación de nanopartículas contra el cáncer de páncreas, nanocápsulas para radioterapia y el uso de luz para activar fármacos

Por **Isidoro García Cano**

En 2020 se diagnosticaron casi 20 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo. En 2021, la cifra se aproximaba a los 300.000 nuevos casos en España. Y se prevé que sigan aumentando en las próximas décadas debido, entre otras causas, al envejecimiento de la población. En este contexto, la investigación de nuevos tratamientos para hacer frente al cáncer es clave.

"El cáncer se refiere a un conjunto de patologías de base genética con origen multifactorial. Esta pluralidad impide investigar el cáncer desde una aproximación única y obliga a fragmentar y especializar la manera de abordar la investigación y tratamiento de cada tipo de cáncer", según señala el *Primer informe sobre investigación e innovación en cáncer en España 2018*, elaborado por la Asociación Española contra el Cáncer (AECC), la Asociación Española de Investigación sobre el Cáncer (ASEICA) y la Fundación La Caixa. "En respuesta a esta diversidad, gracias a la investigación se han ido desarrollando soluciones de diagnóstico y tratamiento cada vez más precisos, eficaces y menos invasivos", añade el informe.

El oncólogo estadounidense **Siddharta Mukherjee** explica en el ensayo *El emperador de todos los males* (Debate) el camino desde la investigación básica hasta la obtención de nuevas terapias. "Tendremos que pasar por un ciclo renovado de conocimiento que recapitule un ciclo pasado: de la anatomía a la fisiología y de esta a la terapéutica", escribe Mukherjee. "La ciencia debe saltar de la anatomía molecular a la fisiología molecular del cáncer. Pronto sabremos cuáles son los genes mutantes. El verdadero reto es entender qué hacen."

Placa de Petri con muestras celulares para la investigación de la leucemia en el CBM. / GEMA DE LA ASUNCIÓN

Esta transición abrirá una importante dirección a la medicina oncológica en la terapéutica del cáncer. "Una vez que se hayan identificado las mutaciones conductoras cruciales en un cáncer determinado, necesitaremos lanzar la búsqueda de terapias de administración dirigidas contra esos genes", añade el oncólogo.

Los tres pilares en el tratamiento del cáncer son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, y más recientemente se les han añadido la medicina de precisión y la inmunoterapia (entrenar a las propias defensas del cuerpo humano para que reconozcan y destruya las células tumorales), que es hoy una de las más prometedoras. Junto a la inmunoterapia, también han surgido otras áreas con gran potencial.

En diagnóstico, la biopsia líquida permite recoger muestras de células tumorales en sangre periférica para analizarlas y utilizarlas en detección precoz y seguimiento de respuesta al tratamiento; y la genómica permite secuenciar el genoma de pacientes de cáncer para identificar biomarcadores y genotipificar tumores. Un biomarcador es un indicador cuantificable de algún estado biológico. A menudo se los cuantifica usando sangre, orina o tejidos blancos para examinar procesos biológicos normales, procesos patogénicos –como, por ejemplo, el cáncer– o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica.

En tratamientos, un área en auge es la nanoterapia, que consiste en usar nanotecnología para incrementar la efectividad de terapias existentes, como la quimioterapia y la radioterapia. Incluso se está probando su potencial como terapia autónoma en la administración de fármacos en células diana.

> **"En tratamientos, está en auge la nanoterapia, que usa la nanotecnología para incrementar la efectividad de la quimioterapia y la radioterapia"**

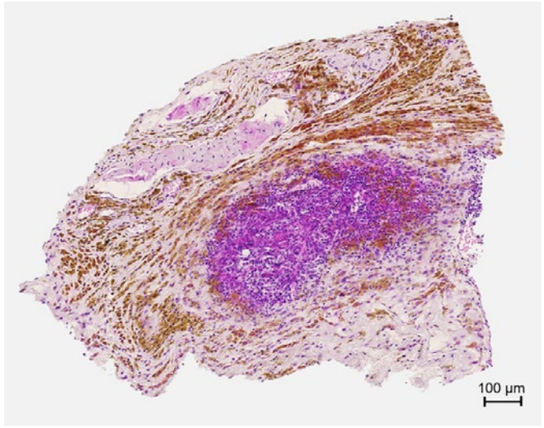


Imagen de anatomía patológica que muestra la biodistribución de las nanopartículas magnéticas (de color marrón) en el tumor. / LAURA ASÍN, VALERIA GRAZÚ Y LUCÍA GUTIÉRREZ.

En el CSIC, el mayor organismo público de investigación de España, muchos grupos y centros de investigación de diversas disciplinas trabajan en coordinación en la búsqueda de conocimiento básico para buscar nuevas dianas y nuevas terapias, donde cada avance cuenta. Hacemos un repaso por algunos de los desarrollos más novedosos surgidos del CSIC.

Nanopartículas magnéticas contra el cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas es el tercero que más muertes causa en España. Los investigadores del Instituto de Nanociencia y Materiales de Aragón (INMA-CSIC-UNIZAR), centro mixto del CSIC y la Universidad de Zaragoza, estudian la aplicación de nanopartículas magnéticas como tratamiento experimental. En colaboración con el Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), los científicos del CSIC han estudiado varios parámetros críticos en la efectividad de la llamada hipertermia magnética, un tipo de terapia que consiste en el empleo de nanopartículas magnéticas que generan calor al ser expuestas a un campo magnético alterno externo, inocuo para los tejidos. El estudio ha detectado un aumento de la respuesta inmune en modelos animales y una mayor inhibición del crecimiento tumoral.

Los investigadores estudiaron el efecto de la hipertermia magnética en cáncer de páncreas porque este tipo de cáncer tiene una matriz extratumoral muy densa, que dificulta la llegada de los fármacos en tratamientos convencionales. "La hipertermia magnética es de especial interés en este tipo de tumores porque puede tener un efecto dual ayudando a la matriz extracelular a ser más permeable y provocando la muerte de las células tumorales. La sinergia de este tratamiento con terapias convencionales podría resultar de gran relevancia", explica **Laura Asín**, investigadora del INMA y del CIBER-BBN.

En este novedoso tratamiento, las nanopartículas magnéticas se inyectan directamente en el tumor para asegurar su presencia en mayores cantidades en esa zona y obtener una mejor respuesta. En este sentido, uno de los avances más relevantes obtenidos en este trabajo es que las nanopartículas magnéticas presentan una biodistribución impredecible y heterogénea en los modelos animales estudiados.

La investigadora María Luisa Toribio, del CBM, estudia cómo impedir la progresión de la leucemia linfoblástica aguda. / ASIS AYERBE

Durante los experimentos se emplearon distintos tipos de modelos biológicos. Mediante modelos celulares 3D basados en geles de colágeno, donde se alojan las células de cáncer de páncreas, se optimizaron las condiciones del campo magnético alterno para obtener la máxima muerte celular posible. A continuación, se realizaron experimentos en un modelo de cáncer de páncreas de ratón, que demostraron, de forma preliminar, que el tratamiento de hipertermia magnética es capaz de estimular la producción de moléculas relacionadas con la activación de la respuesta inmune.

"La activación de las propias defensas del individuo tratado con hipertermia magnética podría suponer una gran ventaja, ya que aportaría una respuesta antitumoral extra con la que combatir las células tumorales", añade **Valeria Grazú**, investigadora del INMA y del CIBER-BBN.

En algunos ratones se detectó la presencia de estas nanopartículas en órganos como el bazo y el hígado, mientras que en otros casos los niveles fueron indetectables y se mantuvieron principalmente en el tumor. Esta diferencia en la distribución podría estar relacionada con la efectividad del

tratamiento, ya que, en los animales que presentaban mayor carga de nanopartículas en el tumor, este creció menos.

Nanocápsulas de samario para radioterapia

El campo de lo ínfimo es propicio para probar nuevas estrategias para hacer frente a las células cancerosas. En nanomedicina, uno de los tratamientos más prometedores incluye el uso de nanopartículas radiactivas administradas por vía intravenosa para atacar a los tumores. En este terreno, investigadores del Instituto de Ciencia de Materiales de Barcelona (ICMAB) participan en un equipo internacional que ha desarrollado nanocápsulas de carbono que se activan con radiación para reducir la proliferación y crecimiento de los tumores cancerígenos. El hallazgo, probado en ratones, podría ser empleado tanto en la obtención de imágenes biomédicas como en la radioterapia contra el cáncer.

Se trata de nanocápsulas con átomos de samario estable que son irradiadas con neutrones para lograr unos elevados niveles de radiactividad que destruyan las células tumorales y reduzcan así el crecimiento y proliferación de los tumores. Las nanocápsulas se han probado en experimentos con ratones, observando una reducción de algunos de los tumores, así como la prevención de su proliferación y reducción del ritmo de crecimiento. "Todavía hay que hacer más estudios para calcular las dosis óptimas y los efectos secundarios, pero los resultados existentes son muy prometedores", asegura **Gerard Tobías Rossell**, investigador del ICMAB.

La alta radiación lograda permite que las nanocápsulas puedan utilizarse para radioterapia contra el cáncer, y no sólo para estudios de imagen biomédica, como hasta ahora. La imagen biomédica requiere una radiactividad más baja (se usa para detectar las nanocápsulas dentro del organismo), pero la radioterapia, en cambio, requiere una radiación más alta para destruir las células que forman los tumores de manera localizada. La gran radioactividad conseguida en este estudio permite, además, que la dosis administrada pueda ser mucho más baja que con otros tratamientos.

El equipo de María Luisa Toribio, del CBM, ha detectado un receptor clave en el desarrollo de un tipo de cáncer que aparece en la infancia.
/ GEMA DE LA ASUNCIÓN

> **"Un proyecto busca fármacos que se puedan activar sólo en la zona del tumor mediante una luz externa"**

Las nanocápsulas están formadas por nanotubos de carbono, láminas de grafeno enrolladas y selladas por las puntas. "Estas nanocápsulas son impermeables, ya que la pared de grafeno no permite que los átomos radiactivos que hay en el interior se esparzan por el resto del cuerpo", afirma Tobías.

Los átomos del interior son de samario (cloruro de samario), ya utilizado en hospitales como paliativo para metástasis óseas. Cuando se preparan las nanocápsulas, los átomos no son radiactivos. Sólo después de ser irradiados con neutrones, los isótopos 152, estables, se convierten en isótopos 153, radiactivos y por lo tanto útiles para el tratamiento contra el cáncer.

Trabajar con partículas no radiactivas tiene ventajas: por un lado, permite realizar el llenado de los tubos y procesado en cualquier laboratorio, sin necesidad de instalaciones radiactivas. También reduce la generación de residuos y la exposición de los investigadores a la radiación. Además, permite aliviar la limitación de tiempo que impone el uso de elementos radiactivos, ya que estos requieren una manipulación generalmente mucho más rápida. Las nanocápsulas se pueden almacenar sin ningún tipo de requerimiento especial hasta el día de su utilización.

El estudio ha sido realizado por un equipo internacional formado por investigadores del ICMAB y el Instituto Catalán de Nanociencia y Nanotecnología (ICN2), centro mixto del CSIC, la Universidad de Barcelona y la Generalitat de Cataluña, centros de investigación de Reino Unido, Francia, Grecia, República Checa e Italia, y la empresa Cis Bio International, dentro del proyecto europeo Raddel (RADioactivity DELivery).

Luz para luchar contra el cáncer

Uno de los grandes inconvenientes de las terapias actuales contra el cáncer son sus múltiples efectos secundarios. Para intentar evitarlos, el grupo de Química Médica del Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC-CSIC) desarrolla el proyecto PhotoStem, una prueba de concepto para una nueva terapia contra el cáncer que combina dos elementos innovadores. En primer lugar, se trata de obtener fármacos que se puedan activar sólo en la zona del tumor mediante una luz externa. Esto evitaría efectos no deseados en otros tejidos no tumorales del cuerpo, algo que ocurre con la radioterapia convencional.

Además, PhotoStem quiere eliminar una población pequeña de células tumorales llamadas células madre tumorales (CSCs, por sus siglas en inglés), que son a menudo responsables de la resistencia a la quimioterapia convencional. Estas células madre tumorales resisten al tratamiento, y, al cabo de un tiempo, acaban regenerando el tumor y causando recaídas en los pacientes. "Es especialmente difícil eliminar las células madre tumorales sin efectos secundarios ya que son muy parecidas a las células madre sanas, pero, con nuestros fármacos fotoactivables, podría ser posible", asegura **Laia Josa Culleré**, investigadora del IQAC.

El objetivo a largo plazo es desarrollar una terapia contra el cáncer que se use en la clínica. Si la prueba de concepto del proyecto PhotoStem es exitosa, se podrían iniciar ensayos de las nuevas moléculas fotoactivables en animales, seguido de un trabajo exhaustivo de validación clínica y ensayos clínicos. En paralelo, se iniciaría el desarrollo de dispositivos médicos que permitan aplicar la luz en una zona concreta de los pacientes, por encima de la piel para tumores superficiales, o mediante la implantación de sistemas LED o fibras ópticas para tumores más internos.

"El reemplazo de las terapias actuales por la que proponemos permitiría contar con tratamientos contra diferentes tipos de cáncer con menores efectos secundarios, mayor efectividad y menores tasas de recaída", resume la investigadora.

La ciencia básica avanza en los laboratorios para buscar nuevos abordajes en el tratamiento del cáncer, como la inmunoterapia y la nanoterapia, y para reforzar la eficacia de las terapias tradicionales, como la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, en un desafío continuo para vencer al gran enemigo interior.

Inmunoterapia, enseñar al cuerpo a defenderse del cáncer

Por **Jesús García Rodrigo**

Investigadores del CSIC utilizan bacterias para *entrenar* a los linfocitos del sistema inmunitario con el objetivo de que sepan localizar a los tumores y puedan destruirlos

Uno de los tratamientos más prometedores contra el cáncer es la inmunoterapia. Consiste en utilizar el sistema inmunitario del paciente para que reconozca y combata las células tumorales, sin dañar los tejidos sanos. "Al igual que el sistema inmunitario nos defiende de numerosos patógenos, podría defendernos de cánceres, para mantenerlos bajo control, y si no puede curar el cáncer, por lo menos podría cronificarlo para que no progrese", augura el investigador **Santos Mañes**, del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC)

El equipo de Mañes busca formas de debilitar las células tumorales para que la defensa inmunitaria sea más eficaz. Como su grupo, en el CSIC, varios equipos estudian cómo reforzar la respuesta inmunitaria del propio paciente para enfrentarse al cáncer. Esta nueva terapia pronostica un futuro esperanzador, aunque todavía requiere mucha investigación básica.

El investigador **Esteban Veiga**, también en el CNB, ensaya procedimientos para reforzar los linfocitos del sistema inmunitario para atacar el tumor con mayor eficacia. Veiga apunta que una terapia celular prometedora es la conocida CAR-T. Son linfocitos que tienen la capacidad de acabar con el cáncer al colocárseles una molécula artificial con la que son capaces de reconocer el tumor. En síntesis, se le instala un anticuerpo recombinante en su superficie para dirigirlo al tumor y eliminarlo.

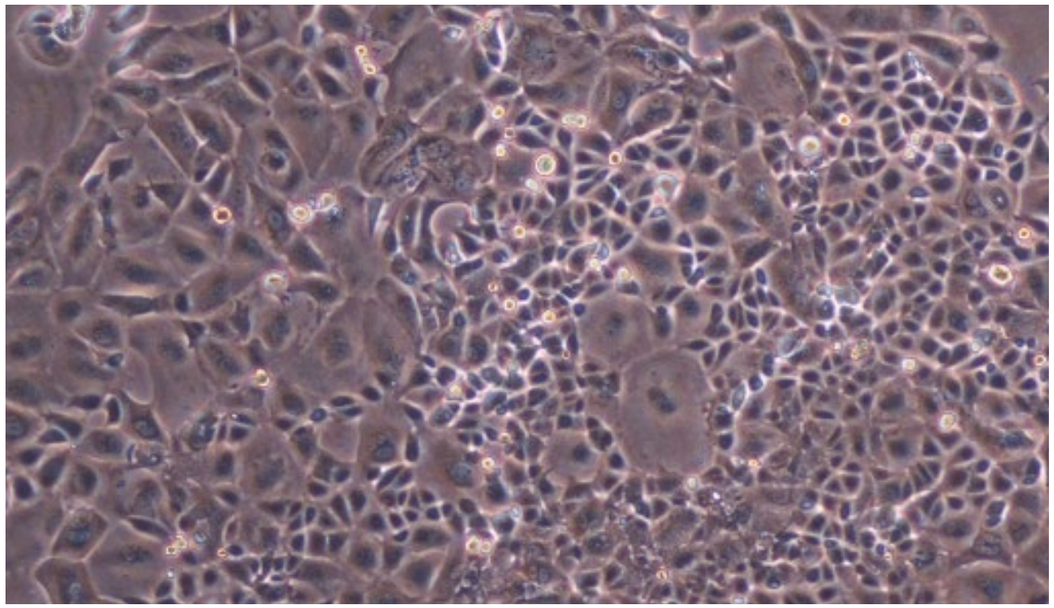
Veiga explica que "esta terapia ha funcionado muy bien para diferentes linfomas, en tumores líquidos, pero no contra los tumores sólidos, quizás porque en ellos se genera un microambiente que realmente potencia lo que se conoce como *agotamiento* de los linfocitos inducido por los tumores". Es decir, las células cancerígenas de los tumores sólidos consiguen *vencer* a los linfocitos.

El equipo que dirige Veiga ha descubierto un grupo de linfocitos que activa una respuesta capaz de destruir tumores. "Nosotros somos capaces de *entrenar* a un tipo de linfocitos denominados T CD4+, paradigma de lo que se conoce como inmunidad adaptativa. Estos linfocitos son capaces de capturar bacterias, aunque de una manera muy particular, por transfagocitosis", indica. El contacto con algunas bacterias *entrena* a los linfocitos T CD4+, que adquieren nuevas habilidades, comportándose como células presentadoras de antígenos.

Los linfocitos T CD4+, entrenados con bacterias, también son capaces de activar de una manera diferencial a los linfocitos T CD8+ vírgenes. A la larga, estos acaban enriqueciéndose en una población

> **"Una terapia celular prometedora consiste en colocar un anticuerpo en la superficie del linfocito para dirigirlo al tumor y eliminarlo"**
> Esteban Veiga (CNB-CSIC)

Recreación en 3D de un grupo de células tumorales aisladas.
/ ADOBE STOCK



Colonia de células tumorales. / IIB

de linfocitos T CD8+ de memoria central que son los más resistentes a ese *agotamiento* inducido por los tumores y se cree que pueden ser más eficientes frente los tumores sólidos.

"Estamos generando bacterias que contienen antígenos tumorales conocidos como neoantígenos. Con esas bacterias entrenamos a los linfocitos T CD4+ que activan a los linfocitos T CD8+, buscan al tumor (que expresa estos neoantígenos) y lo destruyen. Hemos visto que esta terapia funciona muy bien en modelos animales de melanoma agresivo y líneas de cáncer de colon. Ahora estamos intentando comprender por qué son tan buenas estas células presentadoras de antígenos entrenadas con bacterias", explica Veiga.

Una terapia revolucionaria

Desde que el estadounidense James Allison, del hospital MD. Anderson de Texas, y el japonés Tasuku Honjo, de la Universidad de Kioto, ambos inmunólogos, recibieron el Premio Nobel de Medicina de 2018 por sus investigaciones y descubrimientos de la terapia del cáncer mediante la regulación del sistema inmunitario, el potencial de la inmunoterapia y sus expectativas para mejorar el tratamiento tumoral han crecido exponencialmente. Sin embargo, como advierte Mañes, pese a que la inmunoterapia ha supuesto una revolución en el tratamiento y mejora de numerosos tumores en los últimos siete-ocho años, las primeras herramientas de la inmunoterapia, anticuerpos dirigidos contra receptores que se expresaban en la superficie de las pruebas tumorales, datan de hace un cuarto de siglo. Por ello, aún es necesario investigar.

Veiga califica de "revolucionaria" la inmunoterapia porque ha permitido en la oncología el tratamiento de tumores hasta ahora intratables. Una de esas primeras herramientas inmunoterapéuticas fue utilizar anticuerpos contra un receptor llamado HER-2 que se sobreexpresa en algunos subtipos de cáncer de mama. Hasta entonces tenía muy mal pronóstico.

Sirva como ejemplo un caso publicado en 2018 en la revista *Nature Medicine*. Una mujer de 49 años con cáncer de mama metastásico, completamente desahuciada, sin ninguna opción de tratamiento, terminó sanando por completo tras recibir un tratamiento que, en síntesis, consistió en extraer linfocitos de uno de los tumores de la paciente, identificar aquellos activos contra las células cancerígenas, multiplicarlos en un laboratorio y transfundirlos en un mayor número a la paciente para atacar de este modo su tumor. Una terapia llamada transferencia adoptiva de TIL, por sus iniciales en inglés, (*Tumor Infiltrated Lymphocytes*), que ha generado esperanza y en la que se eligen estos linfocitos infiltrantes en tumor por su capacidad de reconocer proteínas específicas de las células tumorales, los neoantígenos.

Sin embargo, Mañes y Veiga son cautos. Recuerdan que no todos los pacientes responden positivamente a estos tratamientos. La tasa de respuesta es aún muy baja y no supera el 30%, por lo que el esfuerzo de la ciencia se encamina a encontrar nuevas inmunoterapias.

Reactivar las células para atacar los tumores

Una de las inmunoterapias que más éxito está teniendo se basa en los *checkpoints inhibitors*, o inhibidores de los puntos de control inmunológicos, anticuerpos que básicamente inmovilizan los puntos de control inmunológico, es decir bloquean la desactivación de un tipo de células que se llaman linfocitos citotóxicos capaces de matar células tumorales. De este modo, permiten que estas células se activen para atacar a los tumores.

"La principal función de los *checkpoint* inmunológicos es mantener bajo control a las células autoreactivas que han escapado de los mecanismos de tolerancia central, impidiendo así que el sistema inmune destruya nuestros propios tejidos", explica Mañes. "De hecho, en ratones deficientes en estos puntos de control se generan procesos de autoinmunidad severos", añade. "Es decir, los *checkpoints* tienen una función fisiológica muy importante, que es usurpada por los tumores para progresar", detalla Mañes.

En las respuestas inmunes frente a patógenos estos puntos de control, al activarse, *apagan* la acción de las células citotóxicas y ayudan a evitar que las respuestas inmunitarias sean excesivas. Los tumores y el microambiente tumoral usan esta inhibición para evitar que las células citotóxicas acaben con las células cancerosas, en el citado proceso de *agotamiento* de las células citotóxicas inducido por los tumores. Si, en cambio, se bloquea la acción de estos puntos de control, se elimina al menos parcialmente ese *agotamiento* y las células citotóxicas extinguen mejor las células cancerosas.

En resumen, estos *puntos de control inmunológicos* —como por ejemplo PD-1 o CTLA-4—, inducen señales de desactivación a las células inmunes de tal manera que al bloquear esos receptores negativos son capaces de reactivar la función de esas células inmunes para poder eliminar esos tumores. Las terapias que bloquean estos puntos de control inmunológicos, liberan los *frenos* del sistema inmune y por lo tanto aumentan la capacidad de las células citotóxicas de destruir células tumorales. Ahí radica el éxito de estas herramientas.

Esteban Veiga, en su laboratorio del CNB-CSIC. / ALMUDENA MÉNDEZ PÉREZ

> **"El sistema inmunitario podría defendernos de los tumores o cronificarlos y que no progresen"**
> Santos Mañes (CNB-CSIC)

Una plataforma online identificadora de antígenos

Otro aspecto importante en la inmunoterapia son los biomarcadores. Muchos investigadores están inmersos en encontrarlos para definir qué pacientes se van a beneficiar más o menos de la inmunoterapia. El equipo de Esteban Veiga trabaja en una plataforma para identificar antígenos hacia lo que se conoce como medicina personalizada. "Buscamos la máxima especificidad para que el paciente tenga el menor número de efectos secundarios. Lo conseguiremos cuando encontremos antígenos específicos para el tumor de cada paciente", precisa.

En esa línea, y en colaboración con otro investigador del CSIC, **Carlos Óscar Sánchez Sorzano**, y la profesora de la Universidad Carlos III de Madrid, **Arrate Muñoz Barrutia**, este equipo está generando una plataforma que será de libre acceso. En la misma se introducirán datos secuenciales de un tumor, y los algoritmos que ellos están generando predecirán posibles neoantígenos y de esta forma, de una manera rápida, simple y económica se podrán identificar

unos antígenos que se encuentran únicamente en ese tumor.

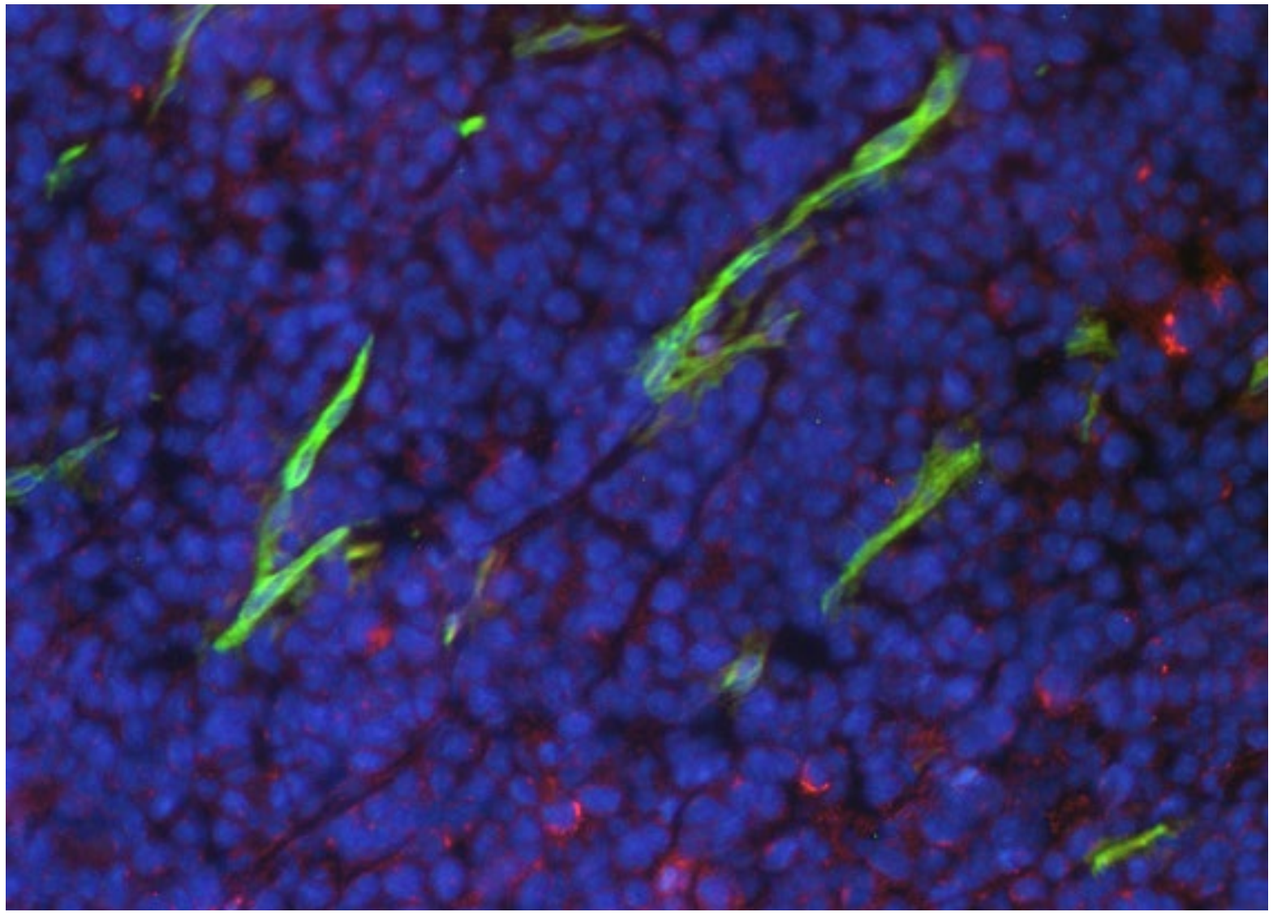
Por ahí también pasa el futuro de la inmunoterapia en lo que a esta plataforma en concreto se refiere. Pasar de esos estudios en ratones a cánceres humanos. Tomar de un paciente oncológico una muestra de su tumor, secuenciarla, compararla con tejido sano, introducir todos los datos en la plataforma online y predecir posibles neoantígenos presentes en ese tumor. A partir de ahí, generar bacterias, entrenar las propias células del paciente y en unas dos semanas tener preparada su terapia.

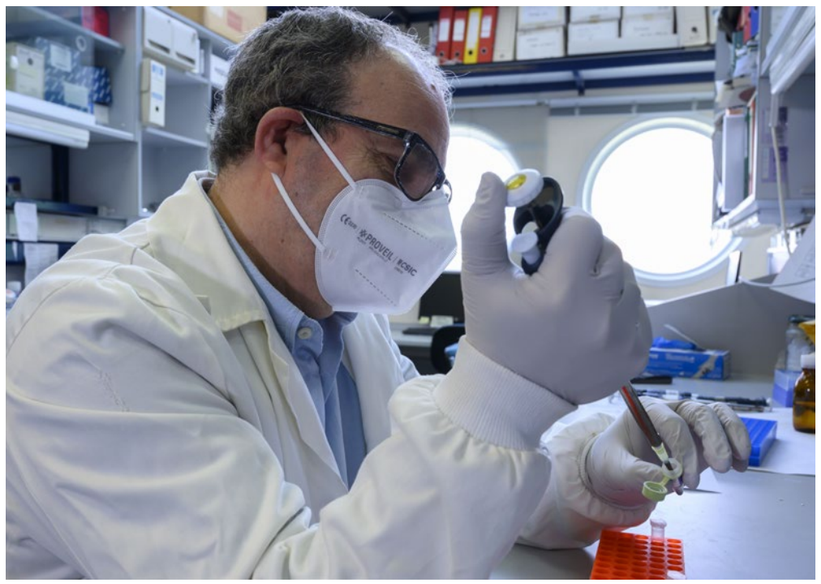
El investigador Santos Mañes también pone el acento científico en los biomarcadores. "No tenemos biomarcadores que nos permitan predecir qué pacientes van a responder de una manera positiva o negativa, de forma completa o solo parcial a la inmunoterapia", apunta. "Y así, la única opción es administrar inmunoterapia y ver qué pasa porque, ¿cómo se sabe si funciona o no?, pues únicamente al apreciarse una disminución en el tamaño del tumor", añade.

Una proteína debilitadora

En un trabajo dirigido por el propio Santos Mañes y **Emilia Mira**, también investigadora del CSIC en el CNB, se ha hallado un nuevo biomarcador que predice la eficacia de la inmunoterapia en cáncer de colon. Este estudio ha revelado la importancia de una proteína, Superóxido Dismutasa 3, denominada SOD3, cuyo cometido sencillamente es eliminar el anión superóxido, un agente oxidante muy potente.

"SOD3 hace que el tumor sea menos agresivo de tal manera que las células inmunes sean capaces de ejercer su actividad antitumoral. Esta proteína, que en condiciones fisiológicas se expresa bastante en nuestros tejidos, es una enzima que se secreta al espacio extracelular y controla el estrés oxidativo. En la mayoría de los tumores hay un silenciamiento de SOD3 de forma que sus niveles en los tumores son muy bajos", expone Mañes.





Arriba, tinción de los vasos sanguíneos (verdes) y SOD3 (rojo) en tumores experimentales (las células tumorales se ven en azul). / EMILIA MIRA

Abajo, el investigador Santos Mañes en su laboratorio del CNB. / CÉSAR HERNÁNDEZ

La proteína SOD3 puede ser un biomarcador porque cuanto mayor sean sus niveles, mayor será la infiltración inmune en el tumor y, por tanto, mayor será el control inmunológico. "Nosotros observamos que el 95% de los pacientes con niveles altos de proteína SOD3 en sus tumores no volvían a padecer la enfermedad tras someterse a cirugía, mientras que un 40% de los que tenían niveles bajos de SOD3 sufrieron una recidiva del tumor antes de pasar cinco años tras la cirugía. La supervivencia era mayor en los primeros pacientes", revela el investigador del CNB.

> **"Si somos capaces de aprender cómo el tumor regula negativamente la respuesta inmune, tendremos una gran herramienta contra el cáncer"**
> Santos Mañes (CNB-CSIC)

El equipo científico de Santos Mañes ha dado un paso más en su investigación. En un trabajo posterior han descubierto una vía molecular que explica el comportamiento de SOD3. Al aumentar una proteína llamada laminina Alfa 4, que forma parte de la membrana basal del endotelio, permite que esta sea más permisiva a la infiltración de los linfocitos T citotóxicos, encargados de eliminar a las células tumorales.

La cuestión que se han formulado estos investigadores es qué pasa con otras lamininas, con otras proteínas del endotelio vascular, porque lo mismo que la Alfa 4 permite esa infiltración de linfocitos, hay otra laminina que se llama Alfa 5 que lo que hace es inhibir esa entrada de linfocitos.

"Nos hemos preguntado qué sucede con esos tumores que tienen alto nivel de SOD3 con esta otra laminina y lo que hemos comprobado es que SOD3 no sólo aumenta la Alfa 4 sino que disminuye la Alfa 5 porque SOD3 atenúa la respuesta inflamatoria del endotelio en el microambiente tumoral. Al disminuir la respuesta inflamatoria del endotelio se favorece un estado de normalización de la vasculatura del tumor que permite la infiltración de los linfocitos y mejora la respuesta del sistema inmune contra los tumores", explica Mañes.

Conocer mejor los tumores

"Si somos capaces de aprender cómo el tumor regula negativamente distintos aspectos de la respuesta inmune para prevenir que el sistema inmune lo elimine; si fuéramos capaces de aprender todos esos mecanismos y estar preparados para manipularnos, tendríamos una herramienta maravillosa contra el cáncer que son nuestras propias células inmunes", considera el investigador.

"El uso de las propias defensas inmunitarias contra el cáncer podría lograr un día que el cáncer se convirtiese *solo* en una enfermedad crónica. Pero para llegar a eso, hay que conocer mejor los mecanismos que utiliza el tumor y disponer de buenos biomarcadores que nos permitan decir qué mecanismos están operando en qué tumores, qué tumores son sensibles a determinadas inmunoterapias y no a otras", resuelve Santos Mañes.

Una esperanza que pasa, al menos a corto plazo y según los dos investigadores del CNB, por la mezcla de tratamientos y terapias. La combinación de las dos terapias inmunológicas (refuerzo de los linfocitos y debilitamiento de las células tumorales) y a su vez estas con tratamientos como la quimioterapia y la radioterapia. "Es importante combinar terapias, abordar el cáncer desde varios frentes para evitar que busque una vía de escape. El tumor está en constante evolución y cuantos más tratamientos se apliquen y combinen, el éxito será mayor", concluye Esteban Veiga.

Investigadores del CSIC buscan nuevos fármacos específicos para tratar el cáncer. / ADOBE STOCK

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

Por **Alejandro Parrilla y Abel Grau**

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.

> **"Si la quimioterapia convencional era como la bomba atómica que arrasaba todo, la terapia dirigida serían misiles dirigidos al sitio donde se está originando el tumor"**
> Eugenio Santos (CIC)

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 le 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.

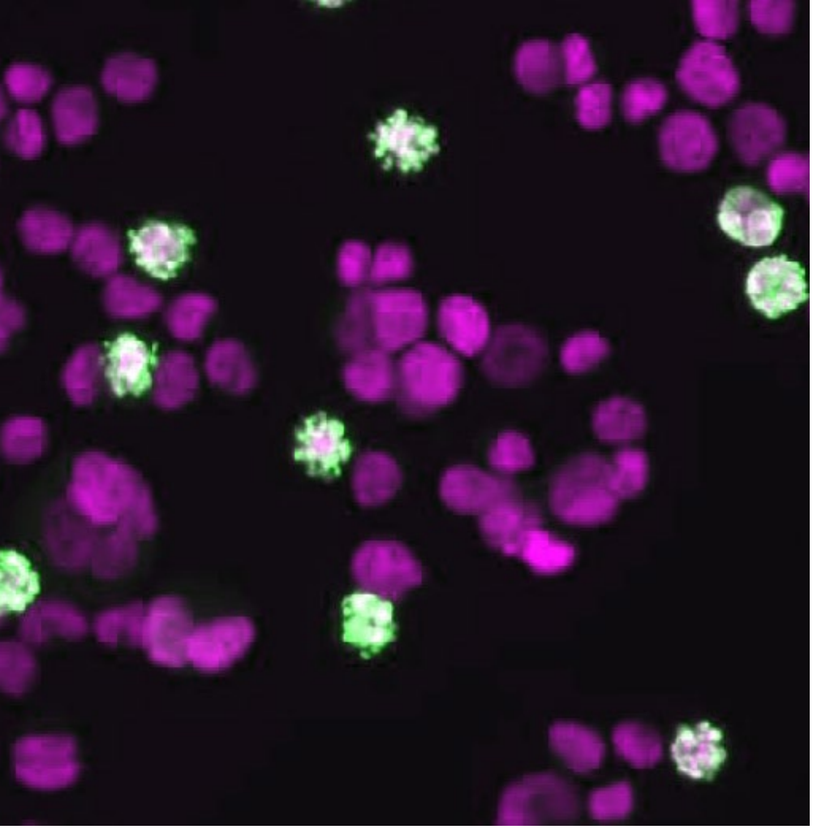
El fármaco MZ1 pertenece a un nuevo tipo de fármacos denominados Protac (*Proteolysis targeting chimeric*), que actúan sobre ciertas proteínas celulares y provocan su eliminación. "Si la proteína es importante para el desarrollo del tumor, su eliminación puede tener un efecto beneficioso. En el caso 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



Fluorescencia de células tumorales. / IIBM

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 Cárcer. "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 Cárcer.

El equipo de Guillermo de Cárcer 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 Cárcer.

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).

> **"Un tumor puede tener cien proteínas alteradas, pero no podemos darle a un paciente 100 fármacos. Es clave saber qué proteínas son vitales para el tumor para poder atacarlas"**
> Atanasio Pandiella (CIC)

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".

Detectar el cáncer antes de que se manifieste

Equipos del CSIC logran dispositivos para obtener mamografías más eficaces y biopsias en tiempo real, prueban nuevos biomarcadores, y ensayan hidrogeles con linfocitos T y nanomedicinas para atacar el cáncer

Por **Gema de la Asunción** y **Marta García Gonzalo**

Imagen del grupo de farmacología de la Universidad Santiago de Compostela, que estudia el uso de cultivos para prevenir el cáncer. / MBG

La mayoría de los tumores se desarrollan a lo largo de años y tardan tiempo en dar manifestaciones clínicas. Las mutaciones se van acumulando silenciosamente en las células, que se van propagando y tornando en cancerígenas poco a poco, según han mostrado los estudios genómicos. Debido a este largo proceso de desarrollo se considera que la detección de los tumores en sus primeras fases simplificaría considerablemente su tratamiento en la etapa clínica.

Por ello, uno de los objetivos de la investigación básica en cáncer es lograr nuevos métodos de detección y prevención. Como, por ejemplo, tecnologías moleculares o celulares que permitan la detección temprana en la práctica clínica habitual, y el estudio de los mecanismos celulares que anteceden a la aparición del cáncer. En el CSIC, diversos proyectos prueban nuevos sistemas de detección y estudian formas de prevención.

La búsqueda de biomarcadores (una sustancia que indica un estado biológico; en este caso el cáncer) es fundamental. El equipo de **Pilar Navarro**, del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC) lleva décadas estudiando el cáncer de páncreas, uno de los tumores más agresivos, con una supervivencia media inferior a seis meses. Es la tercera causa de muerte por cáncer, pero debido al incremento de su incidencia está previsto que pase a ocupar la segunda posición en el año 2030, solo superado por el cáncer de pulmón.

El equipo de Navarro ha demostrado recientemente que una proteína llamada Galectina-1 puede ser un buen biomarcador. Han observado que los niveles de esta proteína están muy elevados en pacientes con cáncer de páncreas respecto a individuos control. "Además hemos observado que cuanto mayor es el nivel de esta proteína en sangre, menor es la supervivencia del paciente", señala la investigadora.

"Estos resultados indican que la detección en sangre de Galectina-1 puede ser utilizada para diagnosticar y predecir la agresividad del cáncer de páncreas", detalla Navarro. El método utilizado para esta detección es una prueba de laboratorio poco costosa (el test Elisa), lo que confiere una importante ventaja respecto a otras técnicas que se usan actualmente, como las técnicas de imagen (ecografía endoscópica, TAC, resonancia magnética).

"No obstante, nuestro estudio también presenta limitaciones, como la especificidad, ya que esta proteína puede también incrementarse en respuesta a procesos inflamatorios, como la pancreatitis, dando lugar a falsos positivos", advierte la investigadora. "No obstante, la sencillez de la metodología y su bajo coste, nos llevan a proponer que la detección de Galectina-1 en sangre puede ser de gran utilidad para ayudar a los oncólogos en el diagnóstico precoz del cáncer de páncreas", sostiene Navarro.

Medir las propiedades físicas de las células tumorales

El físico **Javier Tamayo**, del Instituto de Micro y Nanotecnología (IMN-CSIC) de Madrid, explica que "el cáncer está considerado como una enfermedad bioquímica producida por mutaciones genéticas que, acumuladas en el tiempo, proporcionan a las células cancerosas la capacidad de crecer sin control e invadir regiones distantes". Pero añade que "el cáncer no es una enfermedad, sino un millón de enfermedades diferentes desde el punto de vista genético, lo que dificulta enormemente su abordaje".

El equipo de Tamayo busca nuevos métodos que permitan detectar las células cancerígenas a partir de sus características físicas. "En la última década hemos aprendido que las propiedades mecánicas de las células [su rigidez o movilidad] experimentan un cambio radical cuando se transforman en tumorales", apunta la investigadora **Priscila Kosaka**, del equipo de Tamayo.

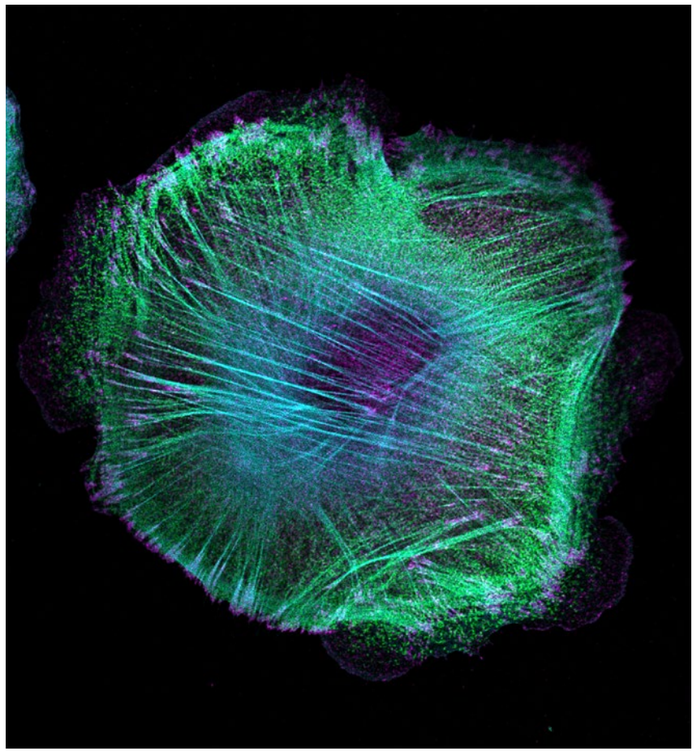
"El cambio de propiedades mecánicas —por ejemplo, las células cancerosas son más blandas que las células sanas— tiene un alto significado biológico que abre un sinfín de posibilidades en nuevas técnicas de diagnóstico y terapias de carácter universal basadas en las propiedades mecánicas de los tumores", añade Kosaka.

El equipo de Tamayo ha desarrollado nanodispositivos optomecánicos que permiten la detección ultrasensible de proteínas en la sangre. Esta tecnología ha permitido detectar proteínas

biomarcadoras de cáncer con una sensibilidad sin precedentes (de al menos 10.000 veces superior a los test clínicos) y con una alta tasa de aciertos.

"Estos resultados permitirían detectar biomarcadores tumorales procedentes de tumores incipientes con un tamaño inferior a un milímetro y, por tanto, altamente curable", augura Tamayo. "Se están realizando ensayos clínicos con pacientes de cáncer de mama y pronto se comenzarán ensayos con pacientes de cáncer de pulmón", añade.

Su equipo también ha desarrollado algoritmos y tecnologías que permiten distinguir las células sanas de las cancerosas, así como predecir su malignidad, es decir su capacidad de producir tumores secundarios (metástasis). "Hemos descubierto una relación muy estrecha entre el metabolismo anómalo e hiperacelerado de las células tumorales con sus propiedades mecánicas y cómo esta relación juega un papel primordial en la metástasis", detalla.



Célula animal metastástica. / CIC

Utilizar la luz para evaluar biomarcadores

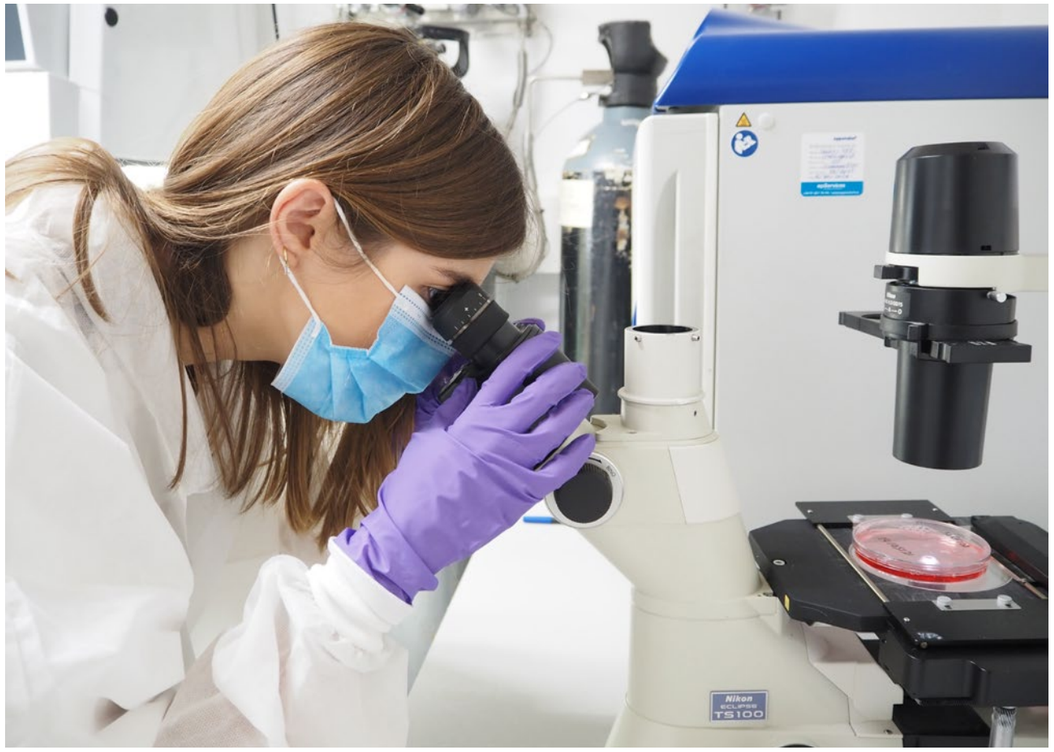
La nanofotónica, el uso de la luz a nivel nanométrico, permite obtener biosensores de alta fiabilidad para la detección temprana. El equipo de la investigadora del CSIC **Laura M. Lechuga**, del Instituto Catalán de Nanociencia y Nanotecnología (ICN2-CSIC-Gencat), ha demostrado cómo su tecnología nanofotónica (patentada) permite evaluar biomarcadores en estados muy tempranos del desarrollo de diferentes tipos de cáncer utilizando muestras mínimas de fluidos corporales.

"Por ejemplo, hemos demostrado cómo es posible conseguir con nuestros prototipos una detección temprana del cáncer colorrectal al detectar directamente la presencia de autoanticuerpos asociados a este tumor en el plasma de los pacientes, lo que abre un esperanzador camino para su diagnóstico precoz evitando la colonoscopia", explica Lechuga.

Otro ejemplo es la detección de biomarcadores en muestras humanas, como microARN específicos donde su equipo ha conseguido límites de detección excepcionalmente bajos. "Nos ha permitido estratificar entre pacientes con cáncer de vejiga y personas sanas analizando tan sólo unas gotas de su orina", detalla la investigadora. Estos análisis tienen la ventaja de su rapidez (menos de 15 minutos), su alta sensibilidad y la medida directa en mínimos volúmenes de muestras de los pacientes sin ningún tipo de pretratamiento.

En una aproximación novedosa para la detección temprana, el equipo de Lechuga emplea sus nanobiosensores de alta sensibilidad como técnica analítica alternativa para evaluar la desregulación epigenética [la modulación de la expresión genética sin alterar la secuencia del ADN] en las rutas celulares que pueden desembocar en el inicio de enfermedades como el cáncer. Los sensores ofrecen un análisis rápido, directo y altamente sensible de estas rutas sin necesidad de marcaje

> **"El equipo de Javier Tamayo busca detectar las células cancerígenas a partir de sus características mecánicas, como rigidez y movilidad"**



En el IMN buscan detectar las células cancerígenas a partir de sus características físicas. / GEMA DE LA ASUNCIÓN

o amplificación. Para ello se ha analizado de forma cuantitativa un tipo de proteínas generadas en un proceso de transcripción del ARN mensajero de diversos genes; se ha identificado el estado de metilación de secuencias de ADN, evitando pasos de amplificación; y se ha demostrado con éxito la detección de microARN específicos, entre otras rutas epigenéticas.

Lechuga también colabora en el proyecto Legochip, dirigido por el investigador **César Moreno**, del ICN2. "Trabajamos en ofrecer una nueva plataforma biosensora basada en grafeno y dispositivos nanofotónicos para el diagnóstico temprano de melanoma", indica Lechuga. Por primera vez, un material basado en grafeno nanoporoso se está integrando en biosensores ópticos ultrasensibles con una doble función: facilitar el filtrado in situ y de precisión de muestras humanas, como sangre, plasma o suero, proporcionando además una matriz química para el anclaje de las sondas receptoras con precisión atómica.

"Este novedoso nanobiosensor está dirigido a la detección precoz de melanoma (cáncer de piel) así como a la monitorización continua de pacientes con alto riesgo de padecer dicha enfermedad" –explica la investigadora–, mediante la rápida y ultrasensible identificación de biomarcadores específicos (microARN) usando microlitros de la sangre del paciente.

Imagen de precisión para detectar tumores de mama

La detección temprana del cáncer de mama es el objetivo del equipo de los investigadores **Antonio J. González** y **Filomeno Sánchez**, del Instituto de Instrumentación para la Imagen Molecular (I3M-CSIC-UPV), centro mixto del CSIC y la Universidad Politécnica de Valencia. Están desarrollando un dispositivo PET (tomografía por emisión de positrones), denominado DeepBreast, que busca mejorar las prestaciones de calidad de imagen y tiempo de escaneo de la tecnología de detección.

Para la prueba PET los pacientes reciben una inyección con un radiofármaco que se concentra en las zonas de mayor consumo energético, como son los tumores. El fármaco emite una radiación que los escáneres PET detectan y a partir de la cual generan una imagen diagnóstica.

Al unir los cristales centelladores que presentan los detectores también se consigue una mejor determinación de la radiación en estos detectores, lo que aumenta la precisión y delimita mejor la extensión del tumor, o se pueden determinar tumores de baja cap-

tación o multicéntricos. Además, se puede estudiar la heterogeneidad de los tumores, lo que aporta información muy relevante en la planificación de las terapias.

"El diseño en el que estamos trabajando reduce los huecos que dejan los detectores actuales PET mediante la unión entre sí de los múltiples cristales centelleadores que lo componen. Esto aumenta la eficiencia de la detección y permite reducir el tiempo de escaneo y la dosis de radiofármaco inyectada al paciente, o un compromiso entre ambos", explica González. "Nuestro objetivo es tener un prototipo funcionando para finales de 2021", dice Sánchez.

La influencia del microbioma en la aparición de la leucemia

La prevención del cáncer se dirige a identificar las causas de la aparición de los tumores para atajarlas antes de que se inicien. El equipo del investigador **Isidro Sánchez-García**, del Centro de Investigación del Cáncer (CIC-CSIC-USAL), mixto del CSIC y la Universidad de Salamanca, se centra en los orígenes de la leucemia infantil (o leucemia linfoblástica aguda, un cáncer de la sangre).

El equipo de Sánchez-García ha observado que, en casos de predisposición genética a este tipo de leucemia, el cáncer surge como consecuencia de una respuesta inmunitaria anormal a las infecciones comunes. Y, especialmente, han mostrado que un microbioma intestinal adecuado puede proteger contra el mecanismo que desencadena el cáncer.

En una situación normal, las células preleucémicas (que contienen oncogenes *inactivos*), originadas como consecuencia de una predisposición genética innata, se mantendrán silentes gracias a una red protectora inmunitaria que impide que evolucione la leucemia, explica el investigador. Sin embargo, cuando se produce un estrés inmunitario causado por factores externos, como por ejemplo una infección, la red puede debilitarse y permitir que una célula preleucémica escape del control inmunitario y progrese a célula leucémica (activación de los oncogenes).

El laboratorio de Isidro Sánchez García indaga en las causas de la leucemia infantil. / CÉSAR HERNÁNDEZ

> **"Con predisposición genética, la leucemia puede surgir tras una respuesta inmunitaria anormal a las infecciones comunes"**

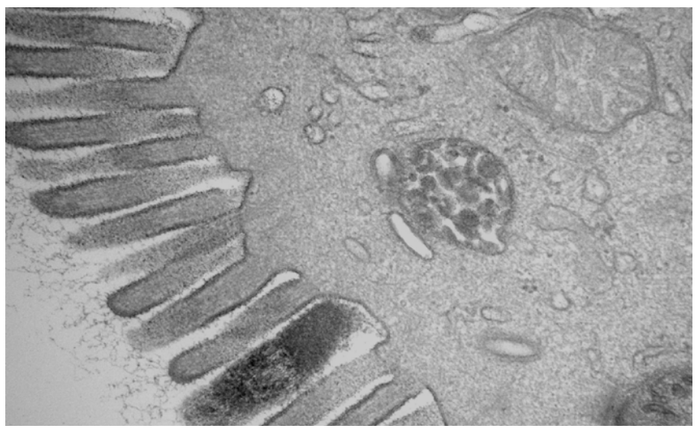


Imagen de microscopio electrónico de una sección de colon de ratón. / CNB

"Uno de los factores que puede proteger del estrés es un microbioma intestinal adecuado, ya que se ha demostrado que existe una asociación entre el subtipo genético de la leucemia y la posible eficacia antileucémica del microbioma", señala Isidro Sánchez.

El tratamiento de la leucemia infantil es una de las mayores historias de éxito de la medicina moderna: la mejora de la gestión del paciente, junto con la administración de fármacos han propiciado que más del 90% de los niños sobrevivan. Aunque los datos sean asombrosos, el precio pagado para superarla son largas terapias con efectos secundarios duraderos. Ahora, la prevención de este cáncer mediante la modificación del microbioma y la protección frente al estrés inmunitario podría proporcionar una alternativa eficiente a los tratamientos.

Junto al microbioma, los investigadores también analizan otros factores asociados, como la respuesta inmune individual, o la importancia de las células T, involucradas en la eliminación de las células cancerígenas. "Entender mejor las interacciones entre los diferentes tipos de predisposición genética, los factores ambientales y los mecanismos de evasión inmune facilitaría la prevención de los factores que conducen al desarrollo de la enfermedad", concluye.

Evaluación de la microbiota de los pacientes

La microbiota intestinal también es fundamental para el tratamiento de los pacientes de cáncer. Además de los efectos secundarios de la quimioterapia, la radioterapia y/o las cirugías, los enfermos suelen sufrir una alteración de la comunidad microbiana de sus intestinos. Este desequilibrio intestinal (disbiosis) afecta a su calidad de vida, ocasionando diarrea, hinchazón, estreñimiento, sensibilidad en las encías, caries y halitosis, entre otros.

El equipo de la investigadora **Victoria Moreno-Arribas**, del Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL-CSIC-UAM), centro mixto del CSIC y la Universidad Autónoma de Madrid, busca restaurar el equilibrio de la microbiota intestinal y oral de los pacientes con cáncer, sobre todo de mama y pulmón, para mejorar su calidad de vida y pronóstico. En el marco del proyecto Alibird-CM diseñan fórmulas nutricionales individualizadas y ajustadas a cada individuo, y realizan un seguimiento durante todo el proceso.

El equipo colabora con hospitales de Madrid. "En el CIAL analizamos las muestras fecales y de saliva recogidas de pacientes, caracterizando en profundidad los perfiles microbianos", detalla Moreno-Arribas. "Esto nos permite obtener una imagen global para diseñar patrones dietéticos personalizados, que irán adaptándose en función de los cambios que se vayan detectando en el microbioma", añade.

Los ensayos clínicos incluyen el estudio de las características clínicas, metabólicas, nutricionales y de estilo de vida, así como de su genotipo, para determinar sus variantes genéticas. Los investigadores, además, están colaborando en el desarrollo de una aplicación móvil para que el paciente pueda ver en qué estado se encuentra su microbiota, qué dieta personalizada se le ha diseñado, y poder ver su progresión.

Hortalizas coadyuvantes en terapias

Otros equipos estudian la prevención del cáncer desde la alimentación. El grupo de la investigadora **Elena Cartea**, de la Misión Biológica de Galicia, en colaboración con la Universidad de Santiago de Compostela, estudia las berzas y los grelos, entre otros cultivos de plantas brásicas, para evaluar su aplicación para prevenir y tratar algunos tipos de cáncer.

"Algunos compuestos presentes en los cultivos de brásicas, como los isotiocianatos, pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de algunos cánceres de próstata y de mama", señala Cartea. "La administración combinada de estos compuestos con dichos fármacos antitumorales podría ayudar a potenciar la eficacia de estos y permitiría reducir sus dosis, haciéndolos más tolerables para los pacientes", explica.

Los diversos proyectos de ciencia básica en marcha en el CSIC auguran un futuro en el que se puedan obtener mejores métodos de detección temprana e incluso formas de prevenir la formación de tumores. ●

TRANSFERENCIA

Nanopartículas para atacar tumores y nuevos sistemas de diagnóstico

Equipos del CSIC logran dispositivos para obtener mamografías más eficaces y biopsias en tiempo real, prueban nuevos biomarcadores, y ensayan hidrogeles con linfocitos T y nanomedicinas para atacar el cáncer

Por **Isidoro García Cano**

Los investigadores del CSIC han desarrollado nuevas tecnologías para lograr una detección precoz del cáncer y un mejor tratamiento: dispositivos para obtener mamografías más eficaces, métodos para lograr biopsias en tiempo real, hidrogeles para cultivar linfocitos T y aplicarlos en inmunoterapia, y nanopartículas para atacar el cáncer. Mediante estas tecnologías innovadoras, el CSIC busca superar la brecha entre el laboratorio y la práctica clínica.

A través de su Vicepresidencia Adjunta de Transferencia del Conocimiento, el CSIC protege los resultados de sus investigadores mediante patentes u otros formatos y les da valor para licenciarlos a empresas que los conviertan en innovaciones que lleguen a los pacientes. En España, el CSIC es la institución, tanto del sector público como privado, que más patentes relacionadas con el cáncer solicitó durante el período de 2006 a 2017, según el *Primer informe sobre la investigación e innovación en cáncer en España*, elaborado por la Asociación Española de Investigación Contra el Cáncer (ASEICA), y la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y Fundación La Caixa.

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. Casi 10 millones de fallecimientos en 2020 según la OMS. Entre los más detectados, el cáncer de mama, el de pulmón, el colorrectal, el de próstata y el de piel (no melanoma). Además, al ser la edad otro factor de riesgo para desarrollar cáncer (el riesgo aumenta de forma importante a partir de los 45-50 años), el progresivo envejecimiento de la población aumentará las cifras: se estima que en 2040 serán casi 30 millones los muertos por cáncer en el planeta. Ante este verdadero problema de salud pública, la ciencia busca soluciones en todos los frentes, especialmente en la detección precoz y el tratamiento.

Judith Guasch, del ICMAB, desarrolla hidrogeles para cultivar linfocitos T aplicables en inmunoterapia. / ICMAB

En la lucha contra el cáncer, la primera batalla se libra en mejorar el diagnóstico. A ello se dedican en el Instituto de Instrumentación para Imagen Molecular (I3M-CSIC-UPV), centro mixto del CSIC y la Universidad Politécnica de Valencia, que dirige **José María Benlloch**. Un centro que integra diversas investigaciones en nuevas técnicas de instrumentación científica para aplicaciones de imagen en el ámbito biomédico. En resumen: mejorar el diagnóstico por imagen de enfermedades como el cáncer.

Algunos de los desarrollos tecnológicos que se producen en el I3M los comercializa Oncovisión, que surgió como una *spin-off* del CSIC y que ahora vende sus productos en 30 países. Uno de sus productos estrella es Mammi, un dispositivo de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) que mejora sustancialmente la precisión de las mamografías de rayos X. Además, reduce tanto el tiempo de exploración como la dosis de radiación que reciben las pacientes. El dispositivo incluye una camilla para facilitar el posicionamiento de la mama en el interior del anillo PET, de forma que no existe compresión mamaria y permite exploraciones próximas a la pared torácica, pudiendo diferenciar focos activos en tumores multifocales.

Mammi no pretende desbancar a la mamografía convencional, sino aportar información complementaria para reducir el número de falsos negativos y de falsos positivos. Además, es una herramienta útil en el seguimiento de la terapia y para controlar el desarrollo del tumor. Utiliza cristales monolíticos como detectores, lo que supone una reducción del coste del equipo. Además, se han realizado mejoras (nuevo anillo detector; corrección del ruido de la imagen; compatibilidad con sistemas de información e imagen de hospitales; mejora de la ergonomía de la camilla) que han conseguido que el dispositivo esté instalado ya en 10 países.

Otro de los productos emblemáticos surgidos en el I3M y comercializados por Oncovisión es Sentinella, una innovadora cámara portátil que detecta los rayos gamma que produce un radiofármaco inyectado al paciente oncológico para detectar el *ganglio centinela*, ganglios linfáticos y potenciales zonas tumorales para cirugías mínimamente invasivas. En el I3M trabajan en un nuevo prototipo que mejora sus prestaciones: han desarrollado y patentado una tecnología que consiste en un colimador multi-pinhole móvil (el colimador es el dispositivo que homogeniza las trayectorias de las partículas para ser detectadas) y presenta un movimiento continuo de rotación, solucionando así los problemas de la imagen reconstruida.

> **“Un equipo del IBBTEC ha identificado un biomarcador que predice cómo puede ser la respuesta de un paciente a los fármacos en un tipo de cáncer de piel”**

Recientemente, el I3M ha presentado un nuevo dispositivo PET dedicado a la detección de cáncer de próstata. Este dispositivo, denominado ProsPET y en cuyo desarrollo participa también el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Fe de Valencia, está dirigido a obtener un diagnóstico más preciso del cáncer de próstata basado en imágenes moleculares (obtenidas por radiofármacos), que permite una orientación más precisa de la biopsia y evita que los pacientes se sometan a técnicas más invasivas para la detección de la enfermedad.

ProsPET cuenta con unos detectores más próximos a la zona de la próstata y una resolución espacial mejorada, en comparación con un escáner PET convencional de cuerpo entero. Gracias a este nuevo dispositivo y a los nuevos radiofármacos asociados a la molécula directora PSMA, se logra una imagen de las zonas tumorales de la próstata de alta fiabilidad. Esto permite disminuir el número de muestras que se obtienen durante una biopsia de próstata (biopsia radioguiada), permitiendo un cambio importante en el protocolo de diagnóstico del cáncer de próstata, con biopsias más breves y eficaces.

TRANSFERENCIA

Predecir la respuesta al tratamiento

Lo que hacen **Piero Crespo** y **Berta Casar** en el Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC), centro mixto del CSIC, la Universidad de Cantabria y el Gobierno de Cantabria, es tratar de predecir cuál será la respuesta de los pacientes al tratamiento más extendido contra el melanoma, el tipo más grave de cáncer de piel. Más de la mitad de los melanomas se relaciona con una mutación del gen Braf, por lo que los principales fármacos se dirigen a inhibir la proteína BRAF alterada que ayuda al cáncer a crecer. Sin embargo, un 30% de los pacientes no responde al tratamiento, sin que se sepa aún por qué. Al año se diagnostican 250.000 casos de melanoma en el mundo, por lo que unas 50.000 personas reciben un tratamiento que no les resultará efectivo, sufriendo sus efectos secundarios y consumiendo recursos del sistema de salud (el coste por paciente se estima en 30.000 euros).

Para saber si un paciente va a responder bien al tratamiento con inhibidores de BRAF, los investigadores del CSIC han identificado un biomarcador: los niveles de actividad de la enzima ERK en el citoplasma, que, a su vez, se activa por la proteína BRAF. Ya se ha comprobado en modelos preclínicos esta relación, de tal forma que "a más actividad de ERK citoplasmática, mejor respuesta a los fármacos que inhiben BRAF", resume Piero Crespo. Así, han desarrollado un método para detectar la presencia de ERK activa en el citoplasma mediante un anticuerpo específico, que ha sido patentado. "El sistema se podría emplear en hospitales utilizando test habituales como ELISA", destaca Berta Casar.

En la actualidad analizan muestras de pacientes en colaboración con el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander) y el Instituto de Investigación Vall d'Hebron de Barcelona para hacer el ensayo de validación, requisito previo a iniciar los ensayos clínicos a lo largo de este año. Además, están ampliando el estudio a pacientes con cáncer de mama invasivo (el más común de este tipo de cáncer) y de pulmón, donde este biomarcador ERK también parece estar relacionado con la aparición de resistencias a los tratamientos convencionales.

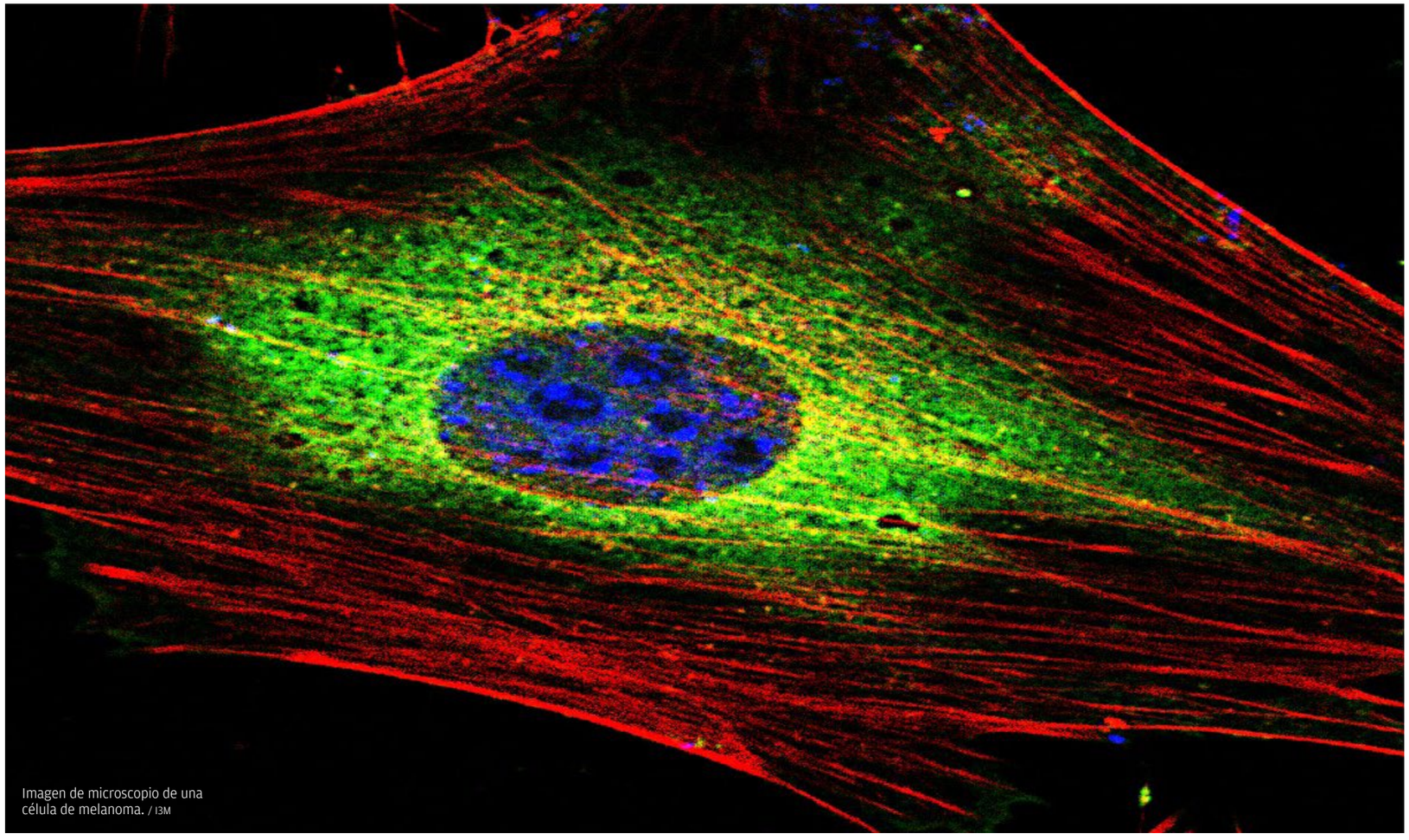


Imagen de microscopio de una célula de melanoma. / I3M

Biopsias más certeras

Por su parte, **Luis Caballero** ha liderado un trabajo en el Instituto de Física Corpuscular (IFIC-CSIC-UV), centro mixto del CSIC y la Universidad de Valencia, para patentar un novedoso dispositivo que realiza biopsias guiadas en tiempo real con aplicación directa en cualquier tipo de cáncer donde haya que realizar biopsia y ecografía. El dispositivo permite dirigir la aguja de la biopsia a las zonas de mayor actividad tumoral, combinando la imagen ecográfica con la imagen procedente de la radiación gamma. Es decir, añade información metabólica, a partir de los radiotrazadores inyectados al paciente, a la información morfológica que proporcionan los ecógrafos.

El dispositivo presenta tres grandes ventajas: permite una personalización del tratamiento del cáncer, reduce el número de biopsias y puede adaptarse a distintos sistemas ecográficos, reduciendo así los costes y facilitando su inserción en el mercado. El sistema también se puede aplicar al marcaje de los propios ganglios mediante la inserción de la semilla radiactiva en el *ganglio centinela* para su futura identificación tras un tratamiento de quimioterapia. "Podemos realizar y controlar esta técnica por medio de la imagen gamma que proporciona nuestro sistema, al existir la posibilidad de supervisar la deposición de la semilla y cerciorarnos de que se deposita en el *ganglio centinela* y no en otro", afirma Caballero.

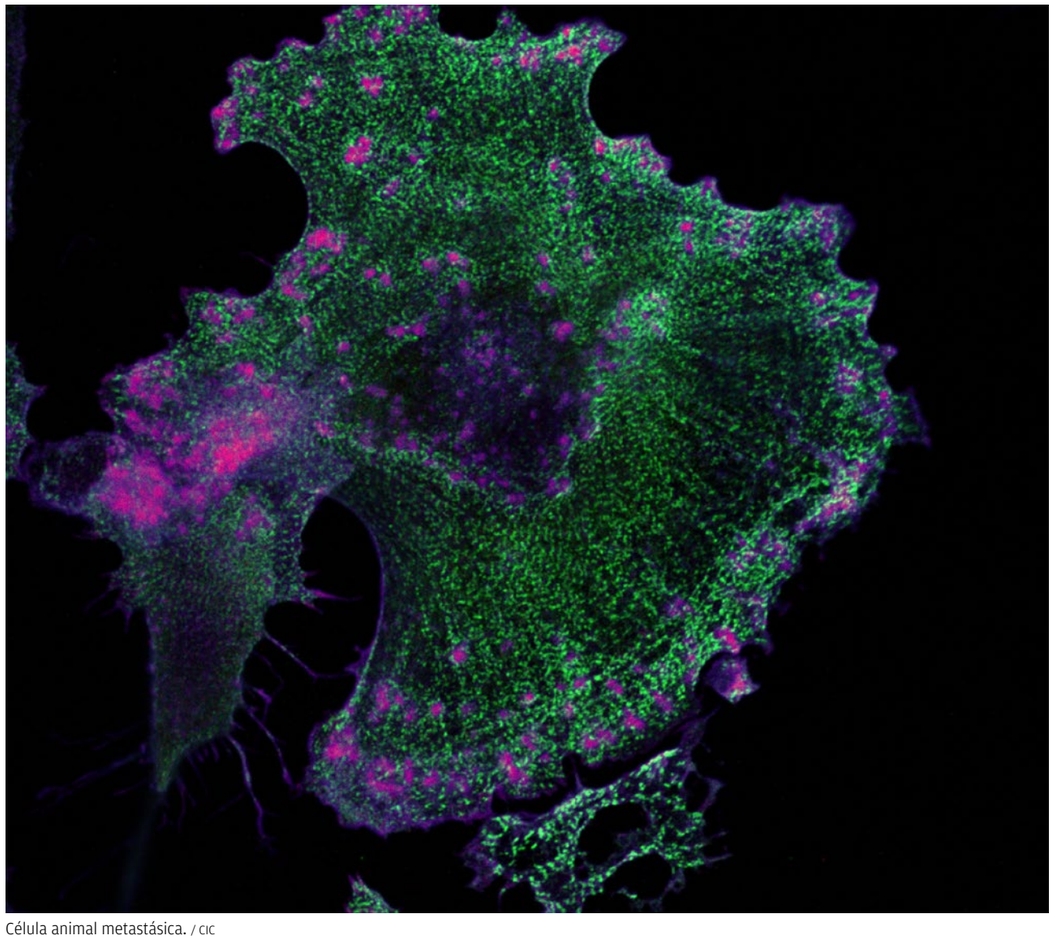
Imagen de Sentinella, una cámara que detecta potenciales zonas tumorales. / I3M

Hidrogeles 3D para cultivar linfocitos T

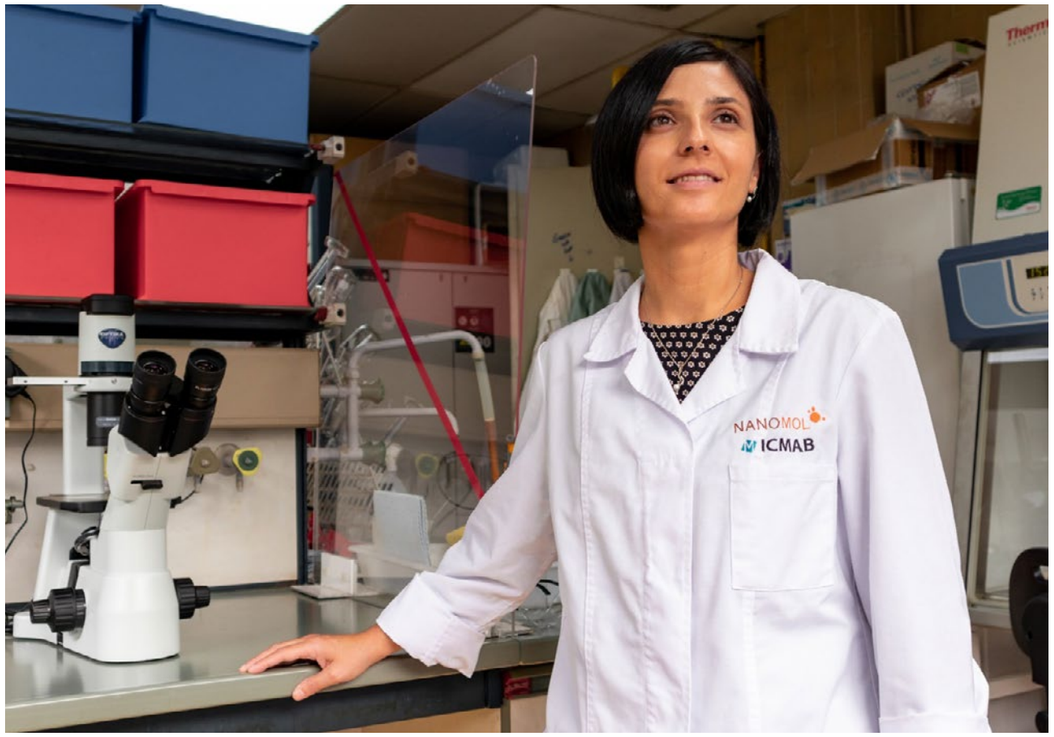
Otro de los frentes más activos en la lucha contra el cáncer es el de los tratamientos. La inmunoterapia es uno de los más prometedores: se basa en utilizar y reforzar el sistema inmunitario del paciente para que reconozca y combata las células tumorales, sin dañar los tejidos sanos. Uno de los tratamientos posibles, la llamada terapia celular adoptiva, consiste en extraer los linfocitos T del paciente, células que tienen la capacidad de destruir las tumorales, modificarlas para que sean más activas, hacer numerosas copias y volverlas a inyectar.

En este campo, un grupo de investigación del Instituto de Ciencia de Materiales de Barcelona (ICMAB-CSIC) ha participado en el diseño de nuevos hidrogeles que permiten cultivar los linfocitos T. Los hidrogeles pueden imitar los ganglios linfáticos, donde las células T se reproducen y, por ello, proporcionan altas tasas de proliferación celular. Las investigadoras **Judith Guasch**, del ICMAB, y **Elisabeth Engel**, de la Universidad Politécnica de Cataluña (UPC) en el Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC), desarrollan un proyecto para imprimir en 3D estos nuevos hidrogeles y acelerar así su transferencia al mercado.

Los hidrogeles 3D están hechos de polietilenglicol, un polímero biocompatible usado ampliamente en biomedicina, y heparina, un agente anticoagulante. El polímero proporciona la estructura y las propiedades mecánicas necesarias para que crezcan las células T, mientras que el anticoagulante se usa para anclar distintas biomoléculas de interés como la citoquina CCL21, una proteína presente en los ganglios linfáticos y que tiene un papel principal en la migración y proliferación tumorales.



Célula animal metastásica. / CIC



Los hidrogeles desarrollados por la investigadora Judith Guasch, del ICMAB, pueden imitar los ganglios linfáticos. / ICMAB

Nanopartículas contra el cáncer de próstata

Por su parte, Investigadores del Instituto de Tecnología Química (ITQ-CSIC-UPV), centro mixto del CSIC y la Universidad Politécnica de Valencia, han desarrollado una nueva nanomedicina para teranóstica (diagnóstico y tratamiento) del cáncer de próstata basada en el uso de nanopartículas de redes covalentes orgánicas (COF, por sus siglas en inglés). El tratamiento consigue destruir de forma selectiva las células cancerosas en la glándula prostática y los ganglios linfáticos locales. De esta forma, la terapia es más eficiente y libre de efectos secundarios.

El sistema teranóstico consiste en una nanopartícula de COF en la que se inserta la molécula de un agente terapéutico; en este caso docetaxel, el fármaco más usado para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la hormonoterapia. Además, se incorpora a la nanopartícula un anticuerpo monoclonal, que interacciona selectivamente con los receptores de membrana FOHL1 presentes en células de cáncer de próstata, y un radionúcleo para tomografía de emisión de positrones (PET).

Su administración es por vía intratumoral, lo que reduce drásticamente los efectos secundarios del fármaco, cuya elevada toxicidad generada por la su administración intravenosa limita tanto la dosis como la duración de la terapia. "Con nuestra nanomedicina, la dosis necesaria es menor que en la quimioterapia convencional y su efecto terapéutico es mayor. En los estudios in vitro sobre células de cáncer de próstata, el sistema ha conseguido mejorar hasta 15 veces la actividad antitumoral del docetaxel", explica **Pablo Botella**, investigador del ITQ.

El sistema, que ha sido patentado, permite también la identificación de las células cancerosas y su destrucción gracias a la molécula directora, que interacciona con FOHL1 y a la técnica de imagen PET, que ayuda a localizar los nódulos tumorales en la próstata con precisión unicelular, lo que facilita el diagnóstico de la enfermedad en sus primeros estadios. Además, se puede monitorizar la liberación del agente terapéutico durante horas o días, y la nanopartícula utilizada es de composición 100% orgánica y completamente biodegradable, lo que facilita su eliminación completa.

Los investigadores del CSIC siguen trabajando en el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y tratamientos innovadores que consigan llevar la transferencia desde la investigación básica en los laboratorios hasta la práctica médica en los hospitales.

INTERNACIONAL

Protones para atacar los tumores y **nanomateriales para mejorar el diagnóstico**

La Unión Europea ha marcado el cáncer como uno de los ejes de la ciencia de la década. Los investigadores del CSIC trabajan en proyectos europeos para ensayar la radioterapia basada en protones, elaborar modelos predictivos sobre fármacos y probar nanomateriales para obtener diagnósticos más precisos y terapias más eficaces

Por **Alda Ólafsson / Gema de la Asunción**

La investigación del cáncer es una de las prioridades de la ciencia europea. El conjunto de enfermedades que se agrupa bajo la denominación de *cáncer* causa cada año casi 1,9 millones de muertes en Europa. Por ello supone un reto biomédico, sanitario, económico y social de primer orden.

La Comisión Europea ha fijado la investigación del cáncer como uno de sus cinco grandes ejes, o misiones, del próximo Programa Marco Europeo de Investigación, Desarrollo e Innovación, denominado Horizonte Europa (2021-2027), la mayor herramienta de financiación de la ciencia y la innovación de la Unión Europea. Son nueve los proyectos del vigente programa marco, Horizonte 2020, los impulsados por investigadores del CSIC, centrados en buscar nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento.

"Europa tiene una cuarta parte de todos los casos de cáncer, pero menos del 10% de la población mundial, por lo que el cáncer supone una enorme amenaza para los ciudadanos y los sistemas de salud de la UE", constata el informe *Conquering Cancer: Mission Possible*, publicado por el grupo de trabajo de la Misión del Cáncer de la Comisión Europea. "Cada año se diagnostican 2,6 millones de casos de cáncer en la UE. Se prevé que esta cifra aumentará rápidamente debido al envejecimiento de la población, estilos de vida poco saludables y condiciones ambientales desfavorables". Y advierte: "Si no se toman acciones firmes, el número de casos de cáncer en Europa aumentará un 25% hacia 2035".

La Misión del Cáncer —siguiendo el concepto de la misión Apolo que llevó el hombre a la Luna, en cuanto a movilización de recursos técnicos y humanos— funciona como un conjunto de acciones que incluyen proyectos de investigación, medidas administrativas e incluso iniciativas legislativas, para lograr un objetivo que no se podría conseguir con acciones individuales.

La meta que se ha marcado la misión es conseguir que en 2030 se hayan salvado tres millones

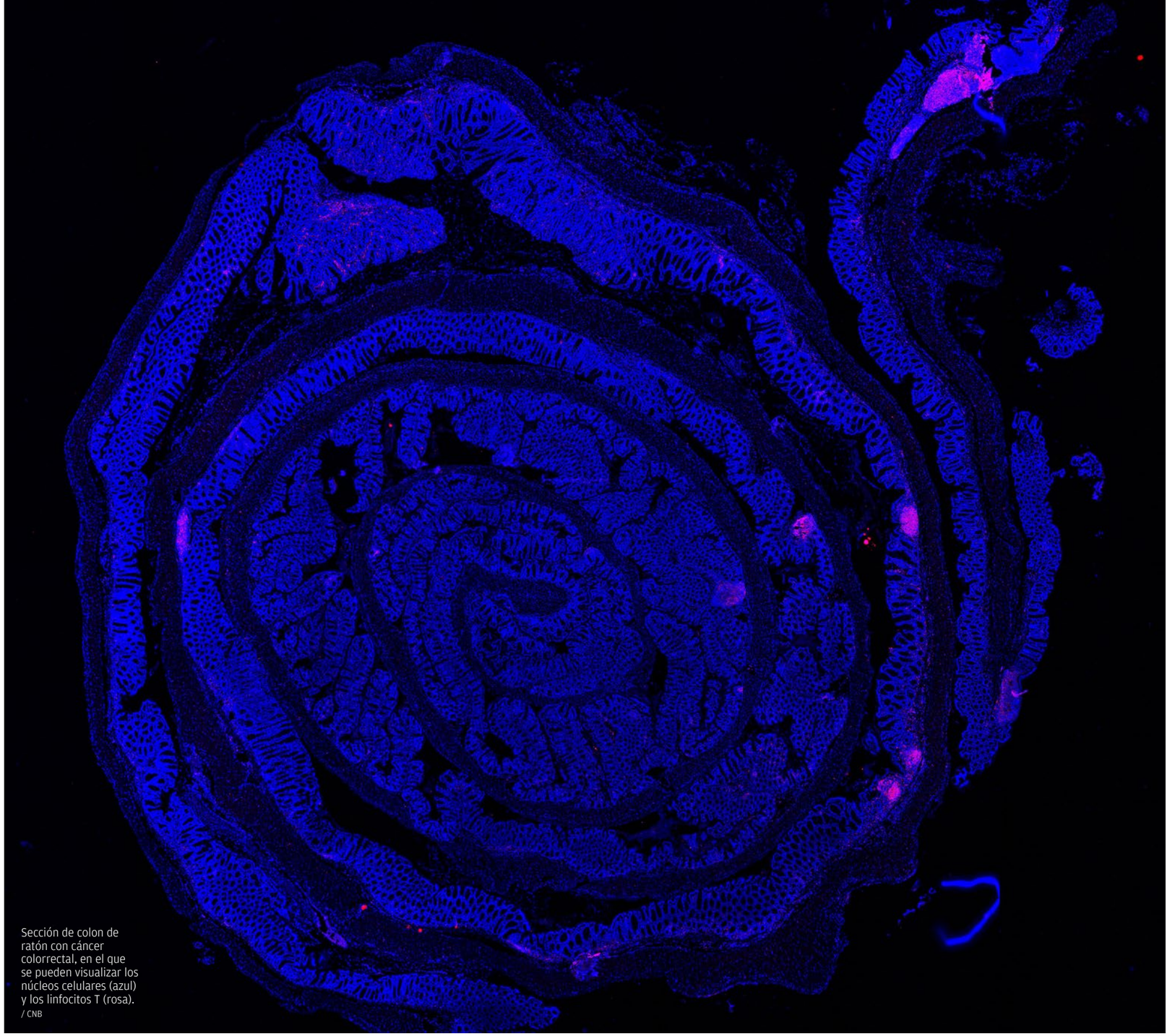
INTERNACIONAL

de vidas, que haya más supervivencia y mejor calidad de vida. La misión busca mejorar tres pilares en la batalla contra el cáncer: la prevención, el diagnóstico y tratamiento del cáncer, y la calidad de vida de los pacientes, los supervivientes, sus familias y sus cuidadores. Para lograrlos es imprescindible que la ciencia básica mejore la comprensión de los mecanismos del cáncer.

La terapia de protones, una radioterapia alternativa

En el Instituto de Física Fundamental (IFF-CSIC), en Madrid, el equipo de **Gustavo García Gómez-Tejedor** ha trabajado en proyectos europeos para evaluar la terapia de protones y de haces de iones, dos alternativas más eficientes a la radioterapia tradicional, que es poco selectiva. En la radioterapia habitual, —una de las más comunes en el tratamiento del cáncer, junto a la quimioterapia y la cirugía—, la radiación produce pequeñas roturas en el ADN de las células, lo que provoca la muerte de las células cancerosas. El problema es que no distingue entre las células tumorales y las sanas, por lo que puede perjudicar las áreas del tejido sano que rodean al tumor. En cambio, la terapia de protones o de haces de iones (carbono, oxígeno o helio) permiten atacar las células tumorales de forma más precisa, limitando el impacto en el tejido sano, según explica el investigador. Pero no está exenta de riesgos.

"La gran ventaja de los haces de partículas cargadas (electrones, protones e iones pesados), frente a la radioterapia tradicional, basada en la irradiación con fotones, es que en las primeras la energía del haz primario disminuye gradualmente hasta alcanzar un valor en el que las probabilidades de interacción con las moléculas del haz son máximas. Esto hace que el depósito de energía aumente considerablemente en esa zona, concentrando el efecto de la radiación en la zona a tratar. Dicho fenómeno se conoce como pico de Bragg", detalla García Gómez-Tejedor, que lidera el proyecto.



Sección de colon de ratón con cáncer colorrectal, en el que se pueden visualizar los núcleos celulares (azul) y los linfocitos T (rosa). / CNB

La profundidad a la que se produce el pico de Bragg en el blanco depende de la energía incidente, un factor que permite depositar la mayor parte de la energía del haz dentro del tumor y minimizar así su efecto en el tejido sano. "Con esta técnica se reduce el riesgo de cáncer secundario y mejora la calidad de vida tras el tratamiento. Ambas, tanto con protones como con iones pesados, permiten mejorar la conservación de los tejidos circundantes", asegura García Gómez-Tejedor. "El efecto biológico de la radiación dentro de la región de interés se refuerza con la inyección de fármacos radiosensibilizadores basados en nanopartículas que aumentan la sensibilidad de las células tumorales a la radiación y potencian su efecto", añade.

El riesgo de esta terapia radica en que esta irradiación genera una gran cantidad de electrones secundarios y radicales libres en las zonas cercanas al punto donde se concentra el depósito de energía del haz de protones o iones (o pico de Bragg), lo que supone un gran incremento del efecto biológico de la radiación. Para evaluar este riesgo, el equipo de García Gómez-Tejedor desarrolla modelos basados en interacciones moleculares que miden la efectividad biológica relativa de este tipo de radiaciones; es decir, mide si el riesgo de generar electrones secundarios y radicales libres compensa la eficacia del haz de protones al incidir sobre el tumor.

El proyecto de García-Gómez Tejedor ha estado financiado, en parte, con una acción Marie Sklodowska-Curie del programa marco Horizonte 2020, gracias a la cual ha formado a tres doctores especializados en radioterapia de protones. Mediante esta acción, han colaborado en experimentos radiobiológicos en centros de terapia de protones en Francia, República Checa y Dinamarca, y en terapia de iones pesados en Francia y Alemania.

El equipo del IFF trabaja en colaboración con tres hospitales públicos de Madrid: el Ramón y Cajal, el Puerta de Hierro y el Hospital Universitario de La Paz. En España, las dos primeras instalaciones privadas de terapia de protones se inauguraron en 2020, pero la sanidad pública aún no cuenta con dispositivos para aplicarla. "Realizamos experimentos radiobiológicos conjuntos en el acelerador de protones del Centro de Microanálisis de Materiales de la Universidad Autónoma de Madrid. Además, en colaboración con el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, estamos desarrollando un nuevo modelo de determinación de dosis basado en el daño a nivel molecular para aplicaciones de radioterapia intraoperatoria con haces de electrones", indica el investigador.

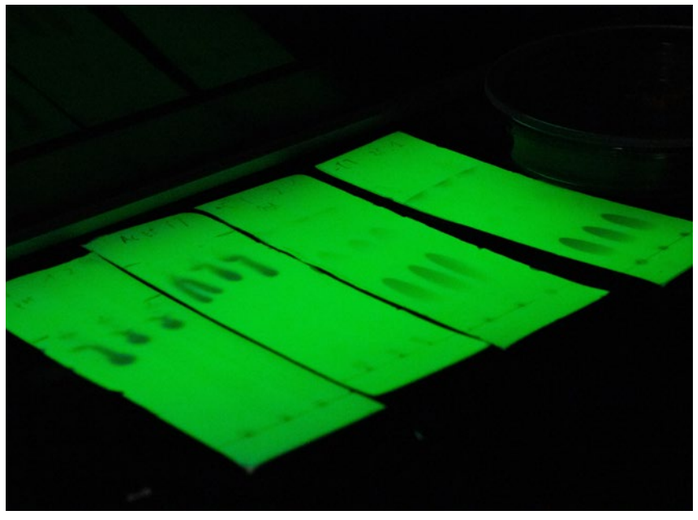
Nanomateriales para diagnóstico y terapia

Los nanomateriales, que son compuestos más pequeños que las células humanas, han demostrado un papel clave en la búsqueda de nuevas formas de diagnósti-

El investigador Gerard Tobias, del ICMAB, estudia el uso de nanomateriales para reducir el crecimiento de los tumores. / ICMAB

co y tratamiento del cáncer. En concreto, los nanomateriales son útiles, no solo para detectar y confirmar la presencia de un tumor a través de imagen biomédica, sino, además, para hacerle frente, ya que pueden ser cargados con un determinado medicamento que ataque directamente a las células cancerígenas.

"Uno de los mayores retos al desarrollar nuevos agentes de diagnóstico y terapia es su concentración en la zona afectada", explica **Gerard Tobías Rossell**, investigador del Instituto de Ciencia de Materiales de Barcelona (ICMAB-CSIC). "Los nanomateriales son interesantes porque, tras ser administrados de forma intravenosa, están más tiempo en circulación dentro del organismo que los fármacos, facilitando la acumulación en el tumor y su detección por imagen", añade. "Además, esos mismos nanomateriales pueden usarse posteriormente para terapia mediante biomoléculas (fármacos) ancladas en su superficie, que pueden ser dirigidas selectivamente al tumor", precisa el investigador.



Cromatografía de capa fina para el análisis de moléculas. / ICMAB

Tobías-Rossell trabaja en el diseño de nanomateriales para radiodiagnóstico y radioterapia, dos técnicas que usan la radiación que emiten ciertos compuestos, para fines biomédicos. En el caso de la radioterapia es necesario utilizar altas dosis de radiación para destruir y reducir los tumores en una determinada zona. Su proyecto, denominado Nest, cuenta con una financiación de dos millones de euros del Consejo Europeo de Investigación (ERC, por sus siglas en inglés) a través de una ayuda Consolidator Grant.

Tobías-Rossell explica que los tumores suelen conllevar la creación de vasos sanguíneos muy rápidamente, un proceso conocido como angiogénesis tumoral. Los nanomateriales aprovechan el tamaño que tienen estos vasos sanguíneos para entrar y permanecer en el tumor. "Una vez dentro, les cuesta salir, lo que ayuda a que el tratamiento sea más eficiente", explica el investigador. "Nos aseguramos de que el tratamiento tiene lugar en la zona deseada, reduciendo los efectos secundarios", subraya.

Su equipo está desarrollando nanomateriales radioactivos para el diagnóstico y terapia de distintos tipos de cáncer, como los de próstata y de pulmón. Esta investigación se está desarrollando en colaboración con expertos en medicina nuclear y oncología radioterápica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en Barcelona, con los que también están investigando cómo la presencia de nanomateriales no radioactivos aumenta el efecto radioterapéutico cuando se utilizan fuentes de radiación externas.

"Con los nanomateriales preparados —fabricados, por ejemplo, con nanotubos de carbono— hemos podido obtener imágenes ultrasensibles *in vivo*, de interés para el diagnóstico del cáncer, así como para el tratamiento del cáncer de pulmón metastásico en modelos animales. La combinación de agentes radiactivos para imagen y terapéuticos nos permite, por ejemplo, monitorizar en tiempo real los efectos de un determinado tratamiento", explica Tobías-Rossell.

Modelos predictivos y biología de sistemas

Uno de los grandes desafíos en la investigación del cáncer es utilizar de forma eficiente los grandes conjuntos de datos sobre la enfermedad que empiezan a estar disponibles para los científicos de todo el mundo. Estos datos ómicos, que aportan información sobre los genes, las proteínas y los metabolitos —y en los que se basan la genómica, la proteómica y la metabolómica, entre otras áreas—, son enormemente complejos y a menudo muy heterogéneos. Sin embargo, analizarlos e interpretarlos es fundamental para llegar a un diagnóstico más temprano e, incluso, para prevenir la aparición de la enfermedad. Además, los tratamientos basados en la información de cada paciente podrían llegar a ser mucho más efectivos.

"Estamos desarrollando y validando nuevos conceptos y herramientas de biología de sistemas y bioinformática para la interpretación sistemática de estos enormes conjuntos heterogéneos de datos ómicos", indica el investigador **Julio R. Banga**, del Instituto de Investigaciones Marinas (IIM-CSIC), de Vigo, que es uno de los socios del proyecto europeo CanPathPro, financiado con 600.000 euros. "El objetivo último es generar modelos matemáticos predictivos de señalización celular en cáncer; en definitiva, lo que buscamos es ser capaces de guiar nuevos descubrimientos mediante estos modelos para, en el futuro, poder desarrollar nuevos fármacos de forma más sistemática".

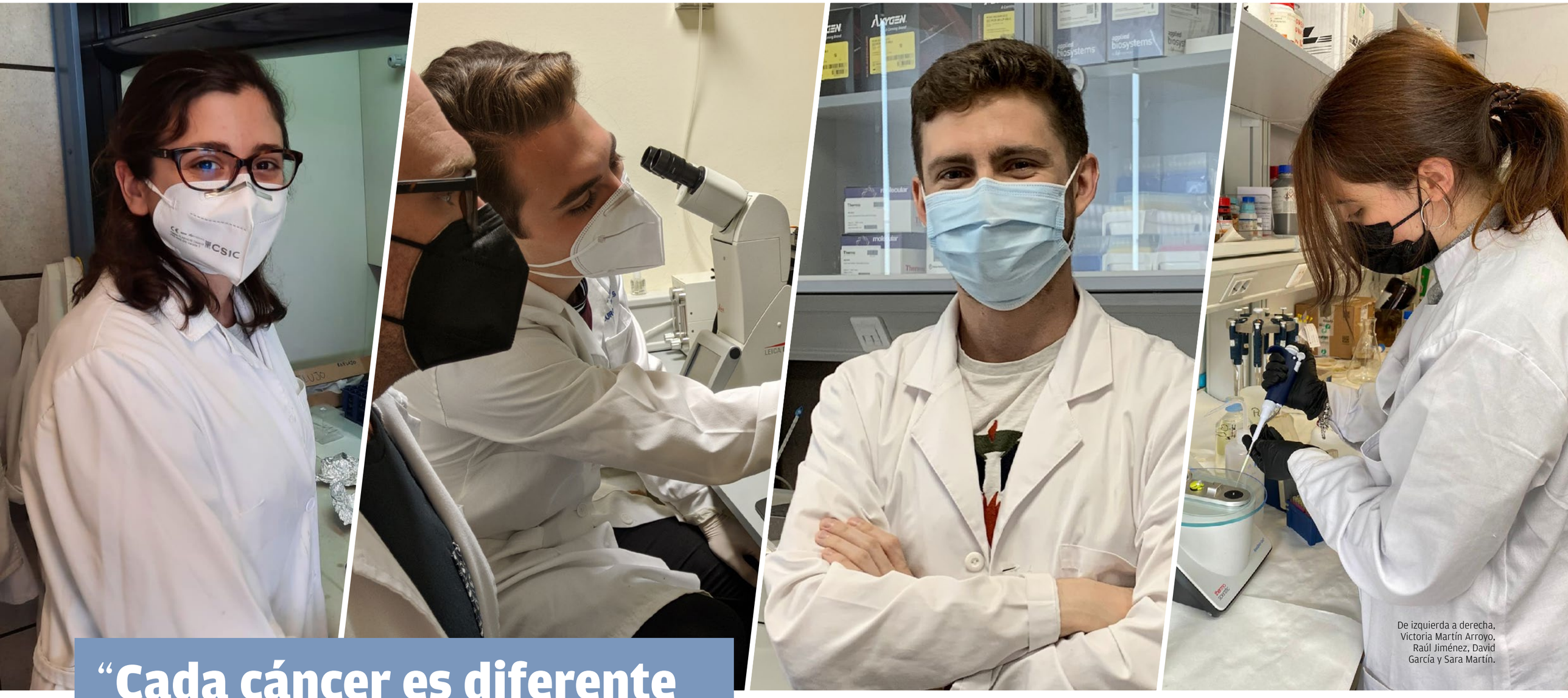
El proyecto CanPathPro ha generado, a partir de un gran número de experimentos, una enorme base de datos que ha permitido empezar a construir y calibrar modelos dinámicos predictivos de los fenómenos de señalización celular de la enfermedad, es decir, sobre el proceso por el que las células tumorales responden a sustancias del exterior mediante moléculas de señalización o receptores que están en su superficie o dentro de ella. La señalización celular es importante para el crecimiento y funcionamiento celular normal. Observar y caracterizar patrones anómalos en señalización es crucial para poder prevenir la aparición del cáncer.

"Las tecnologías ómicas sirven como base para generar modelos matemáticos predictivos y fiables de las alteraciones en las redes de señalización celular que están detrás de muchos tipos de cáncer", indica Banga. "Dichos modelos podrán luego ser utilizados para guiar nuevos descubrimientos, tanto en la investigación básica del cáncer, como en medicina personalizada y en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos", concluye.

Mientras la Misión del Cáncer del programa marco Horizonte Europa se pone en marcha, la pandemia de covid-19 está impactando en la investigación básica del cáncer y en su práctica clínica. En el CSIC, los equipos de investigación se adentran en la comprensión del cáncer financiados por fondos europeos y tejen redes de colaboración intersectoriales e internacionales con grupos científicos de toda Europa. El reto del cáncer en el continente requiere la colaboración de todos los recursos humanos y técnicos del denominado Espacio Europeo de Investigación para obtener mejores métodos de diagnóstico y tratamiento, más precisos, personalizados y eficaces.

> **"Un equipo del ICMAB desarrolla nanomateriales radioactivos para el diagnóstico y terapia de cáncer de próstata y de pulmón"**

FORMACIÓN



De izquierda a derecha, Victoria Martín Arroyo, Raúl Jiménez, David García y Sara Martín.

“Cada cáncer es diferente y cada paciente necesita un tratamiento personalizado”

Investigadores jóvenes del CSIC en formación estudian los mecanismos de la leucemia, nuevas inmunoterapias, la metástasis del cáncer de mama, el microambiente tumoral, y desarrollan hidrogeles para aplicar fármacos

Por **CSIC Comunicación**

Uno de los retos en el tratamiento del cáncer es la obtención de nuevos métodos de aplicación de fármacos antitumorales. En el Instituto de Química Orgánica General (IQOG-CSIC), la investigadora en formación **Sara Martín** trabaja en un proyecto para desarrollar hidrogeles que se puedan implantar en una región tumoral para liberar de forma controlada fármacos anticancerígenos en respuesta a un biomarcador específico.

Estos hidrogeles se podrían obtener “a partir del entrecruzamiento de polisacáridos o hidratos de carbono de desecho”, explica Martín. Podrían ser una alternativa eficaz a la quimioterapia. “Además, al emplear productos de desecho promoveríamos el crecimiento económico y el desarrollo sostenible en base a principios de economía circular”, asegura Martín.

Martín es una de los jóvenes científicos que se forman y especializan en el CSIC para investigar el cáncer. Entre ellos, destacan los equipos centrados en estudiar los mecanismos de la leucemia linfoblástica, nuevas formas de inmunoterapia, la metástasis en el cáncer de mama, la resistencia a la quimioterapia en el cáncer de hígado, la relación entre la epigenética y el envejecimiento, y el desa-

FORMACIÓN

De izquierda a derecha, Almudena Méndez, Blanca Cucarull, Ernesto Sáez, Lucía García, Raúl Fernández y Regina Pamplona.

rrollo de hidrogeles que imitan las células tumorales.

"Dentro del mundo de la investigación en España, el CSIC es la institución pública más grande en investigación sobre cáncer, ya que cuenta con un gran número de institutos dedicados a este campo. Su reputación y sus buenos datos con respecto a publicaciones, investigadores de renombre, el elevado número de proyectos en marcha, entre otros, son suficientes motivos para elegirlo como institución en la que desarrollar una carrera en el ámbito de la investigación", recalca esta investigadora.

Entrenar al sistema inmunitario

"El cáncer es una enfermedad muy compleja, que se origina en nuestro cuerpo y amenaza la propia vida. Por eso, defendernos con las armas de nuestro sistema inmune supone un gran reto científico", señala **Almudena Méndez**, investigadora del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC). El grupo al que pertenece trabaja en el desarrollo de una nueva generación de inmunoterapias contra el cáncer que aprovecha el potencial de las defensas del propio organismo para destruir tumores.

Su equipo investiga los llamados linfocitos T CD8+, que son un tipo celular del sistema inmune con gran potencial para atacar las células tumorales y destruirlas. Estos linfocitos deben ser activados para luchar contra un tumor, además de ser capaces de resistir a su ambiente hostil y perdurar en el tiempo.

"Para conseguir esa activación, en el laboratorio trabajamos en lo que denominamos entrenamiento bacteriano. Generamos bacterias modificadas genéticamente que contienen moléculas presentes en los tumores para que otro tipo de linfocitos, los T CD4+, capturen estas bacterias, las degraden y utilicen las moléculas tumorales que contienen para activar los linfocitos T CD8+. Estos serán los encargados de viajar hacia el tumor y destruirlo", detalla Méndez.

El objetivo de su equipo es desarrollar tratamientos individualizados para cada paciente, potenciando la actividad de sus propios linfocitos. "De esta manera, se podrían, no solo reducir los efectos secundarios de los tratamientos, sino generar una inmunomemoria antitumoral en las defensas del propio paciente, haciendo que las recaídas sean menos probables", apunta. Sería un logro de la medicina personalizada, una de las terapias más prometedoras.

Potenciar fármacos contra el cáncer hepático

Blanca Cucarull desarrolla su labor investigadora en el grupo que dirige Albert Morales en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC), que estudia las vías de señalización alteradas en las células tumorales hepáticas, su comportamiento y las posibles estrategias para detener su proliferación. Cucarull estudia junto a sus compañeros cómo potenciar el efecto antitumoral de los fármacos que se administran para el tratamiento sistémico del carcinoma hepatocelular, el cáncer hepático más frecuente y la cuarta causa de muerte por cáncer a nivel mundial.

"Hemos identificado las proteínas BCL-XL y MCL-1, pertenecientes a la familia BCL-2, como claves para la supervivencia y resistencia del tumor al tratamiento con quimioterapia del carcinoma hepatocelular. Este descubrimiento nos ha llevado a usar el compuesto regorafenib, un inhibidor multiquinasa, en combinación con un mimético de BH3 inhibidor específico de la proteína BCL-XL, que está implicada en la regulación de la muerte celular programada", señala Cucarull.

"Esta combinación se ha revelado muy potente, desencadenando la muerte de las células tumorales hepáticas por la vía mitocondrial o intrínseca", añade. El hallazgo podría mejorar las terapias futuras, ya que las actuales tienen una eficacia limitada debido a que muchos pacientes acaban desarrollando resistencias a los fármacos.

Los mecanismos de la leucemia linfoblástica

"Para poder curar enfermedades es necesario tener un conocimiento sólido de los mecanismos patológicos que subyacen a estas", apuntan **Ernesto Saez** y **Lucía García**, investigadores del laboratorio dirigido por María Domínguez en el Instituto de Neurociencias de Alicante, mixto del CSIC y la Universidad Miguel Hernández (IN-CSIC-UMH). Estudian en la mosca de la fruta la formación de tumores como consecuencia de la sobreexpresión de dos oncogenes: Notch/Delta y Akt.

"Empleando técnicas de alto rendimiento, como la cromatografía de líquidos de ultra precisión acoplada a espectrometría de masas y distintas herramientas genéticas, hemos descubierto que estos tumores tienen la capacidad de comunicarse a distancia con otros tejidos u órganos sanos y alterar el metabolismo de estos para sustentar su propio crecimiento", apunta Saez.

"Además, hemos comprobado cómo la dieta, y concretamente ciertos aminoácidos, pueden jugar un papel muy importante en la supresión tumoral. Estas claves podrían ayudar a desarrollar terapias contra cánceres humanos cuyas mutaciones estén en Notch y Akt, como es el caso de la leucemia linfoblástica aguda de las células T", añade García.

La metástasis en el cáncer de mama

El estudio de la metástasis, tumores secundarios derivados de uno primario, es fundamental para desarrollar futuras terapias contra todo tipo de cánceres. El investigador **Raúl Jiménez**, del IN, estudia el papel que desempeñan unos genes implicados en la agresividad tumoral. "Analizo el mecanismo llamado transición epitelo-mesénquima, que permite a las células tumorales invadir otros tejidos y generar metástasis. A través de este proceso, las células cancerígenas se desprenden del tumor primario y se diseminan para colonizar otros órganos. Está presente en todos los tipos de carcinomas, por lo que cualquier avance en este sentido es importante", explica.

Jiménez emplea un modelo de ratón modificado genéticamente. Por un lado, gracias a la expresión de una proteína viral, el ratón desarrolla cáncer de mama de forma

FORMACIÓN

espontánea, y además con una progresión tumoral similar a la que ocurre en los seres humanos. Por otro lado, las células tumorales están modificadas para que sean fluorescentes, lo que permite identificarlas de forma mucho más sencilla y seguirlas por todo el cuerpo. Finalmente, algunos de los ratones están modificados para que les falte un gen. Los científicos pueden, por tanto, estudiar su función y el impacto que tiene en la enfermedad.

"Cada vez tenemos más claro que cada cáncer es diferente y, por ello, cada paciente necesita un tratamiento personalizado. Durante los últimos años se ha descrito que las propias células de un mismo tumor presentan también diferencias entre ellas que pueden ser muy importantes", explica el investigador del CSIC, que emplea técnicas de secuenciación del ARN de célula única, un procedimiento que combina biología molecular y bioinformática, y que permite saber de manera individual cómo de activo está cada gen en las diferentes células del tumor individualmente. Al tener la información de cada una de las células es posible identificar aquellas que pueden estar destinadas a formar la metástasis.

La biología molecular del envejecimiento

Son diversas las maneras para abordar el desarrollo del cáncer. Conocer los mecanismos epigenéticos que ocurren e influyen en el desarrollo del cáncer es lo que persigue la investigación que lleva a cabo **Raúl Fernández** en el Centro de Investigación en Nanomateriales y Nanotecnología (CINN-CSIC). "Las marcas epigenéticas son modificaciones que ocurren en nuestro ADN sin modificar su secuencia e influyen en la regulación de los genes. Estos cambios son, en general, reversibles y por ello son buenos candidatos para el diseño de tratamientos de cara a combatir enfermedades", explica.

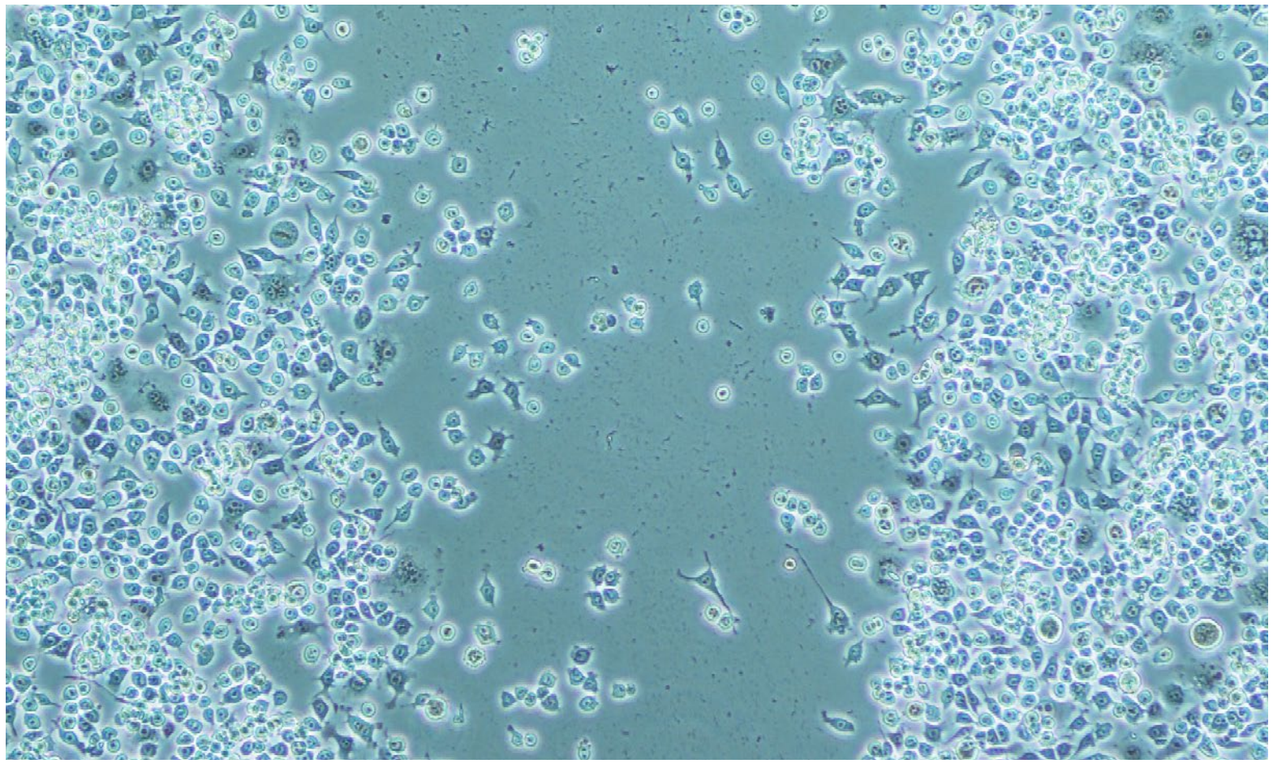


Imagen del estudio de David García, del IBBTEC, que analiza el papel de las células en la progresión tumoral. / IBBTEC

El proyecto abre nuevas vías para el desarrollo de fármacos para la prevención o tratamiento del cáncer, pero también permite entender mejor la biología molecular del envejecimiento y el cáncer. "El envejecimiento es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer. Por tanto, los cambios epigenéticos podrían explicar la relación entre ambos procesos", señala.

Microambiente tumoral

El investigador **David García**, del Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC-CSIC-UNICAN), trata de desentrañar el papel que juega el microambiente tumoral en el desarrollo y la progresión de los tumores. Sus investigaciones se centran en el papel de los fibroblastos, un tipo de célula que se encarga de la síntesis y organización de la matriz extracelular. Los fibroblastos asociados a cáncer (CAF) son un componente importante del tejido conector en la enfermedad y aumentan la malignidad de las células cancerosas próximas, lo que aumenta la posibilidad de desarrollar metástasis.

"Mi proyecto se centra en el estudio de las interacciones entre estos fibroblastos y el microambiente inmune, para intentar dilucidar su posible implicación en la modulación de la respuesta inmune en tumores sólidos. Para ello, hemos empezado por los macrófagos, que desarrollan un fenotipo M2 protumoral que contribuye a crear un ambiente inmunosupresivo. El objetivo es poder establecer un vínculo entre el papel patológico de estos fibroblastos y la polarización de los macrófagos hacia este fenotipo indeseado", explica García.

Mediante modelos de fibroblastos murinos y humanos, establecidos en el laboratorio a partir de distintos procesos tumorales, junto con líneas celulares murinas y humanas de macrófagos y cultivos primarios procedentes de médula ósea de ratón, los científicos analizan la posible implicación de los CAF en el reclutamiento de los macrófagos, mediante experimentos de migración celular; en su polarización, mediante citometría de flujo y qPCR; o sobre su capacidad fagocítica.

Debido a la gran heterogeneidad celular de los tumores, este tipo de investigaciones que van más allá del estudio de las propias células tumorales resultan imprescindibles para descifrar las interacciones entre los distintos tipos celulares y así poder entender realmente cómo funciona un tumor. "Además, en este caso, mi proyecto podría ayudar a entender mejor la implicación del microambiente inmune y a desarrollar una inmunoterapia más efectiva mediante la modulación del papel de estos fibroblastos", concluye García.

Nanomateriales para el diagnóstico

María Victoria Martín-Arroyo, del Instituto de Cerámica y Vidrio (ICV-CSIC) de Madrid, trabaja en la obtención de nanomateriales cerámicos para detectar el cáncer de forma temprana. La plataforma está basada en tres materiales cerámicos combinados que actúan como marcadores específicos de técnicas de detección como la resonancia magnética, la imagen óptica y la tomografía computarizada. Su tamaño nanométrico facilitaría además su incorporación celular.

"Mi proyecto busca obtener una plataforma que permita emplear varios agentes de contraste al mismo tiempo para distinguir mejor los tumores. Esto permitiría realizar distintas pruebas de diagnosis en un mismo día, lo que se traduciría en un menor perjuicio y tiempo de estancia en el hospital para el paciente", explica la investigadora. Considera que las aplicaciones biomédicas que ofrecen los nanomateriales pueden ayudar a mejorar los resultados en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Hidrogeles que imitan el microambiente tumoral

En el Instituto de Nanociencia y Materiales de Aragón (INMA-CSIC-UNIZAR), **Regina Pamplona** estudia el desarrollo de una plataforma de hidrogeles que mimeticen, *in vitro*, el entorno tridimensional de las células en un tumor. "Estos modelos tridimensionales son importantes tanto desde el punto de vista ético como económico ya que permiten reducir los experimentos con animales", apunta.

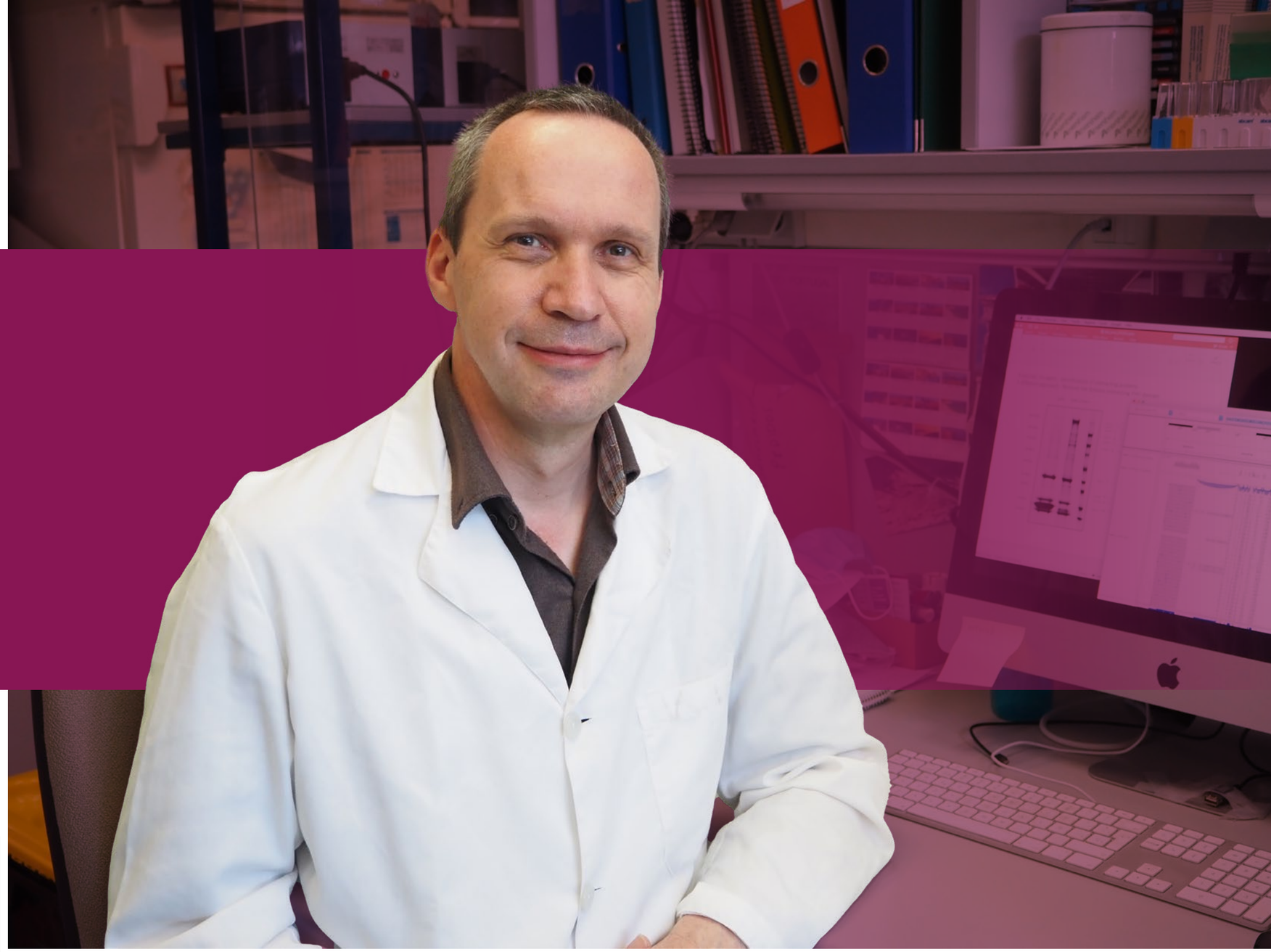
En este proyecto se ha conseguido un control fino de la rigidez de varios tipos de hidrogeles para plantear distintos escenarios tumorales, en concreto de cáncer de páncreas y de colon. Mediante espectroscopía de fuerza atómica analizan las propiedades mecánicas en micro y nanoescala, igual que lo experimentarían las células *in vitro*. "Queda un largo camino por recorrer en la investigación contra el cáncer y, sin duda, la ciencia de materiales tiene mucho que aportar todavía", concluye.

Un máster en oncología

Para impulsar la formación en investigación del cáncer, el CSIC y la Universidad de Salamanca ofrecen un Máster Universitario en Biología y Clínica del Cáncer, creado en 2011 y dirigido especialmente a graduados de Biología, Bioquímica, Biotecnología, Farmacia, Medicina e Informática. Ofrece una formación interdisciplinar en el estudio de los procesos celulares de transformación tumoral a nivel molecular, y en la aplicación de estos conocimientos en la práctica clínica.

Enfocado a que el alumnado desarrolle una futura carrera investigadora, su carácter práctico es una de las señas de identidad de este máster en el que, desde el inicio del curso, los alumnos forman parte de un grupo de investigación y llevan a cabo su propio proyecto de investigación. La práctica se combina con seminarios impartidos por investigadores del CSIC y la Universidad de Salamanca, así como expertos de prestigio en diferentes áreas.

Estos son ejemplos de los proyectos que realizan los jóvenes científicos que trabajan en el CSIC para obtener nuevos conocimientos sobre los mecanismos del cáncer. La institución ofrece a los nuevos investigadores un entorno donde pueden especializarse trabajando en centros de referencia y a través de la colaboración internacional para buscar soluciones al gran reto biomédico de la década.



KAREL VAN WELY INVESTIGADOR DEL CNB-CSIC

“Detectamos menos tumores porque hay **miedo de ir al hospital**”

El biólogo y divulgador del CSIC Karel van Wely investiga en Centro Nacional de Biotecnología para conocer el papel de las células madre en la generación y evolución de los tumores

Por **Mónica Lara del Vigo**

Qué relación hay entre la división celular, la especialización de las células y la aparición del cáncer? Karel van Wely orienta su trabajo a responder esta pregunta. Investigador del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), centra sus esfuerzos en entender qué son y cómo funcionan las células madre, y en descifrar su papel en el crecimiento del cáncer. Esta tarea la desarrolla paralelamente a otra: la divulgación. Autor de varios libros, van Wely considera un deber divulgar y ayudar al público a configurar su propio criterio respecto a temas científicos. Incide, por ejemplo, en el mucho tiempo que transcurre —de 30 a 40 años— desde que se genera conocimiento en un laboratorio hasta que eso se transforma en una aplicación como el tratamiento contra un tumor. Al hablar del contexto actual se detiene en una idea: la ciencia no se libra de las modas. Ahora es el tiempo del coronavirus y eso desplaza la investigación en otros ámbitos. Van Wely alerta sobre el peligro de esa deriva en los sistemas de salud, donde la emergencia del SARS-CoV-2 puede repercutir en la atención a pacientes con otras patologías que también son urgentes.

Pregunta: Vivimos un tiempo marcado por la crisis sanitaria. ¿Hasta qué punto la pandemia está desplazando la investigación en otras enfermedades tan importantes como el cáncer?

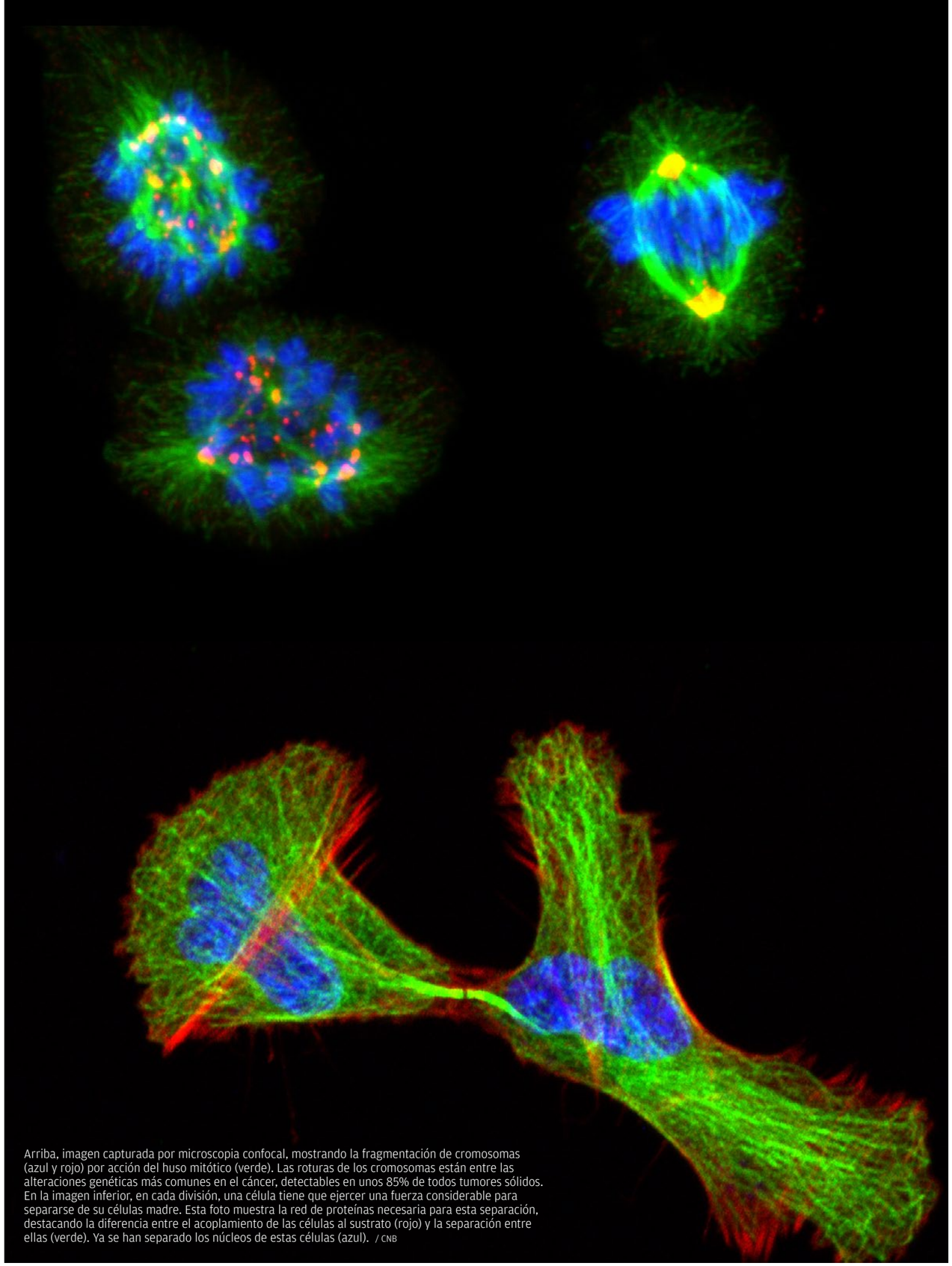
Respuesta: Eso está pasando a distintos niveles. En el ámbito de la investigación, la biomedicina está muy sujeta a lo que podemos denominar modas. Por ejemplo, dentro del cáncer, durante un tiempo las mutaciones génicas y la inestabilidad cromosómica han estado en auge. Ahora eso está cambiando y la investigación se está reenfocando hacia las disciplinas que llamamos las *ómicas*, como la proteómica y transcriptómica. Estas técnicas tienen un enfoque muy aplicado, tratan de determinar los efectos de los cambios cromosómicos en el comportamiento de las células cancerígenas y cómo influyen en el pronóstico de los pacientes. Con el coronavirus, a una escala más macroeconómica, las investigaciones relacionadas con el SARS-CoV-2 han eclipsado a otras en el último año.

P: Parece que este proceso va a durar.
R: Sí, durará un tiempo. A finales de abril de 2020, busqué la media de publicaciones que había sobre el uso de mascarillas en los años previos. Había entre 20 y 40, más o menos una a la semana. En el primer mes de la crisis del coronavirus ya se había llegado a unas 80 y mi previsión era que al final de 2020 llegaríamos a 300, 10 veces más de lo normal. En estos momentos las publicaciones sobre el uso de mascarillas no son 10 sino 100 veces más de lo normal. El efecto de estas modas y su influencia en otras áreas de investigación es muy fuerte. Algunas investigaciones que tenían una relación tangencial con los virus y coronavirus se han reorientado y reescrito porque, si aparece la

palabra coronavirus en el título, es más fácil publicarlas. Esto se observa en la investigación. Pero lo que me parece peor para la sociedad es que sucede algo parecido en el sistema de salud. Este año vamos a detectar entre un 25 y un 30% menos de tumores —es una estimación basada en datos de otros países, quizá me equivoco, pero detectaremos muchos menos— y no porque la gente no padezca cáncer. Esta enfermedad es un proceso más interno que los contagios y los números deberían ser estables. No la detectamos simplemente porque la gente tiene miedo de ir al hospital.

P: La menor detección de tumores se traduce después en muertes, y son muchas las voces que están alertando de esta dinámica.
R: Exacto. Tengo familiares diagnosticados de cáncer antes de la pandemia que durante la crisis no han podido tener el seguimiento necesario y se han ido a otros centros hospitalarios por la afluencia de pacientes con coronavirus. Como se trata de seguimientos a largo plazo, a veces se dan retrasos de varios meses e incluso medio año. Los hospitales tienen una capacidad limitada; cuando estamos en un pico de contagios, hay que priorizar, por ejemplo, aplazando citas que son de seguimiento para dar paso a situaciones más urgentes. La estrategia de la mayoría de los países ha sido doblegar las curvas. Desde el principio de la crisis, los expertos teníamos claro que esto iba a afectar a una proporción grande de la población, y la única forma de manejarlo era intentar pasarlo durante un tiempo largo, y no sufrir un pico bestial en el que colapsara el sistema. Lo que no sé es si contábamos con que iba a durar años.

P: Desde la comunidad científica se afirma que habrá más pandemias o al menos epidemias. ¿Qué lecciones podemos extraer de esta crisis para gestionar mejor otras futuras?



Arriba, imagen capturada por microscopia confocal, mostrando la fragmentación de cromosomas (azul y rojo) por acción del huso mitótico (verde). Las roturas de los cromosomas están entre las alteraciones genéticas más comunes en el cáncer, detectables en unos 85% de todos tumores sólidos. En la imagen inferior, en cada división, una célula tiene que ejercer una fuerza considerable para separarse de su células madre. Esta foto muestra la red de proteínas necesaria para esta separación, destacando la diferencia entre el acoplamiento de las células al sustrato (rojo) y la separación entre ellas (verde). Ya se han separado los núcleos de estas células (azul). / CNB

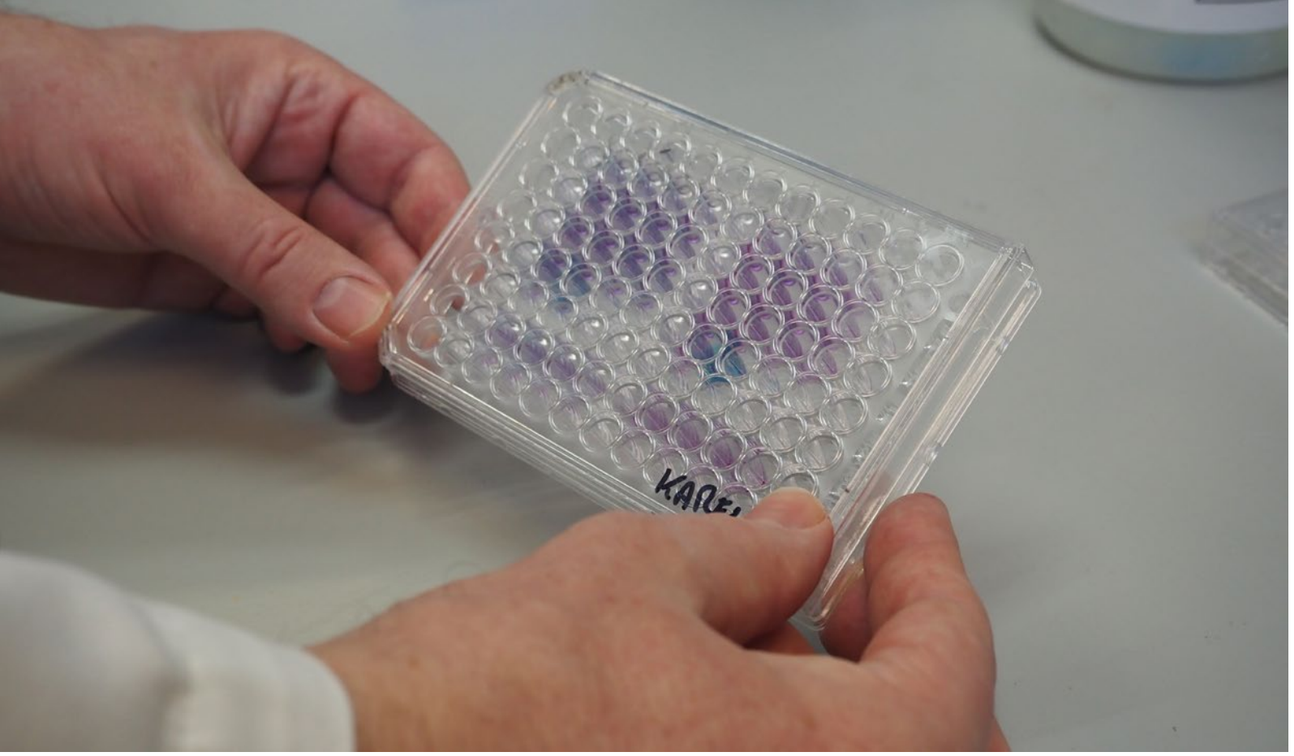
“En algunas leucemias estamos intentando erradicar la enfermedad y reemplazar el sistema inmune de un paciente con trasplante de médula ósea propio o donado”

R: Tampoco es posible tener siempre una parte muy grande del sistema sanitario sin usar. Creo que necesitamos una disciplina que pueda predecir mejor lo que ocurrirá. Es muy difícil porque confluyen muchos factores distintos. Algunos científicos dirán que esto no es posible, pero me parece que dentro de la epidemiología nos centramos mucho en entender cómo se comporta la enfermedad y las pandemias; sin embargo, hasta ahora no hemos pensado que iba a tener un impacto tan grande en otros campos. Determinadas disciplinas podrían ir en esa dirección, con voces expertas que digan, por ejemplo, “necesitamos ampliar durante un año las camas”.

P: ¿Se refiere a potenciar perfiles científicos e investigaciones que aúnen epidemiología, estadística, matemáticas, etc., para predecir con más exactitud la evolución de la pandemia?
R: Exacto, creo que ahí hay un campo de investigación todavía muy poco explorado. Hemos vivido décadas en una sociedad bastante previsible, desde la II Guerra Mundial llevamos 75 años con un crecimiento casi exponencial de la población, hemos tenido crisis económicas, pero nada comparado con otras épocas, quizá por eso hemos perdido esa visión de que no somos todopoderosos.

P: En las últimas décadas se han producido muchos avances en terapias del cáncer, tanto en la quimio y la radioterapia como en la inmunoterapia y otras alternativas o la propia investigación en células madre. ¿Qué es lo que sabemos y lo que no?

R: Esto tiene relevancia. Como ya he señalado, hay un desfase increíble, mayor de lo que pensamos, entre la oncología básica y la aplicación en un hospital. Este desfase no solo se produce por el desarrollo de medicamentos; muchos de los descubrimientos de la investigación son conocimientos básicos que requieren interpretación adicional para convertirse en una aplicación. Necesitamos saber qué aspectos del cáncer podemos atacar antes de buscar la manera de hacerlo, y después pensar en un medicamento o aplicación tangible. Sin estos conocimientos más profundos, el desarrollo de un fármaco puede convertirse en una lotería. Efectivamente, tratamientos que ya existían como la radioterapia han avanzado mucho: teníamos las bases y las hemos puesto en práctica con tecnología. Además, ahora hay un grupo de tumores que podemos tratar mucho mejor que hace 30 años; en general son tumores que dependen de hormonas, el ejemplo típico en mujeres es el cáncer de mama y en hombres sucede con el de próstata. En los años 70 y 80 generamos el conocimiento respecto a cómo funcionan estas hormonas dentro de células, y ahora —durante los últimos 20 años— estamos aplicándolo. Hablamos de 30 o 40 años entre tener un conocimiento muy básico y convertirlo en algo que sabemos cómo funciona en pacientes. Hemos extendido la esperanza de vida de quienes padecen este tipo de tumores. Pero existen otros muchos que no siguen estas normas, no sabemos muy bien por qué aparecen, o no conocemos bien su fisiología, su evolución, y estamos trabajando mucho en ellos.



Karen van Wely analiza cómo la evolución del cáncer se refleja en el comportamiento de las células madre. / GEMA DE LA ASUNCIÓN

P: ¿Por ejemplo?
R: Los melanomas. Sabemos que aparecen por sobreexposición al sol, pero no tenemos claro cómo evolucionan, cuándo las células de la piel pierden su comportamiento normal. Estamos trabajando en ellos, pero pueden pasar décadas hasta que lleguen las aplicaciones. Otro ejemplo: sabemos que el cáncer de pulmón se relaciona con el consumo de tabaco, pero tenemos aún grandes problemas para controlarlo precisamente porque se trata de tumores que no siguen un camino único ni muy conocido.

P: Es decir, hay tipos de cáncer como el de mama o el de próstata cuyo patrón de desarrollo y evolución es conocido, algo que no sucede con otros muchos como el de pulmón.
R: Sí. En los primeros, aunque a veces llegan pacientes con el tumor bastante avanzado, en un número considerable de casos podemos suprimir las hormonas que alimentan su crecimiento. Sin embargo, aún no conocemos ese tipo de estímulos en otros tumores, por eso desarrollar medicamentos específicos que supriman su crecimiento es complicado. Generalmente seguimos usando métodos de quimioterapia que se dirigen al metabolismo de las células, a dañar al ADN para romper el material genético. Así hemos podido extender la esperanza de vida de los pacientes uno o dos años, pero no mucho más. En los tumores que dependen de hormonas hablamos de 5 o más años o incluso de supervivencia en algún caso. Además, como el cáncer se relaciona también con la edad, en pacientes con edades muy avanzadas a veces es mejor no hacer intervenciones muy agresivas, sino mejorar su calidad de vida pese a la existencia del tumor. En muchos casos la cirugía sigue siendo una buena herramienta, pero si hay metástasis, es mejor evitar intervenciones agresivas y hacerles la vida más llevadera.

P: La investigación en células madre y su uso contra el cáncer se desenvuelve en un terreno muy básico, ¿estamos lejos de una aplicación?
R: Sí, las células madre son un campo que en la última década ha estado en auge porque era muy novedoso. Ahora estamos en una fase más tranquila, en la que hay que consolidar los datos y relativizar algunos de ellos. Sabemos que las células madre hacen distintas cosas en nuestro cuerpo. Pero en el laboratorio no podemos reproducir un organismo completo. Nuestro cuerpo es mucho más complejo y no es posible simplemente reproducir un aspecto en el laboratorio, en un tubo de plástico, sin tener en cuenta todo el entorno. Por ejemplo, la investigación de las células madre y su relación con procesos inflamatorios ha recibido mucha atención durante un par de años. Ahora sabemos que tenemos que aprender más sobre la fisiología de estas células antes de llegar a aplicaciones directas.

P: Sin embargo, hay algún ejemplo de trasplantes de células madre, como el de médula ósea. Eso sí es un posible uso de estas células para apoyar al tratamiento contra el cáncer.
R: Sí, es un buen ejemplo, una aplicación muy específica. En algunas leucemias estamos intentando erradicar la enfermedad y reemplazar el sistema inmune de un paciente con trasplante de médula ósea propio o donado de otra persona. Si extraemos médula podemos marcar las células que son tumorales y separar las buenas de las malas. Así tenemos una especie de backup del sistema inmune que podemos intentar borrar y reiniciar en caso de necesidad. Esto nos permite tratar al paciente de forma más agresiva, reponiendo posteriormente el sistema inmune original de células buenas. Uno de los problemas de los tratamientos contra el cáncer es que nuestro sistema inmune está integrado por células que suelen ser bastante sensibles. Con la radio y la quimioterapia a menudo los pacientes sufren más, se les cae el pelo y se altera su intestino y su sistema inmune. Lo bueno es que este tiene muchas células madre y de manera natural saben encontrar su sitio en el cuerpo. Yo lo relaciono con las roturas de huesos; cuando se producen, las células de la médula ósea se liberan, y cuando el hueso se cura estas células vuelven a su lugar. Por eso creo que el trasplante de médula ósea funciona de maravilla. Sin embargo, es uno de los pocos sitios dentro de nuestro cuerpo donde las células madre tienen ese comportamiento.

P: ¿Cuáles son las perspectivas de futuro en la investigación en células madre?
R: Es muy complicado… Lo importante es aprender más sobre qué son las células madre. La ciencia nos ha permitido encontrar genes muy importantes en muchas de estas células, lo que llamamos genes canónicos. Eso también ha sucedido, tras décadas de estudios, en el cáncer con algunas mutaciones que aparecen frecuentemente. Pero después nos damos cuenta de que esto es solo una parte de la historia, y que muchos genes periféricos, menos visibles, son igual de importantes. Con las células madre solo hemos dado los primeros pasos. Algunas podemos manipularlas tocando tres o cuatro genes canónicos, pero eso es la punta del iceberg, hay un universo por debajo que está por descubrir, y que nos dará un entendimiento más profundo de estas células. A menudo tenemos esos sesgos, el conocimiento que generamos parece fantástico y nos creemos dioses por todo lo que podemos hacer y manipular, pero después vemos que no llegamos a tanto. Así que más que avances espectaculares, preveo que conoceremos mejor las células madre. En esta década seguramente no veamos nuevas aplicaciones, pasaremos tiempo rellenando huecos en nuestro conocimiento.

> **“Hay un desfase increíble entre la oncología básica y la aplicación en un hospital”**

P: ¿Cómo se debe divulgar qué es el cáncer y la investigación sobre esta enfermedad?
R: Para mí lo más importante es divulgar con sensibilidad y honestidad. Lo esencial es transmitir un conocimiento, ayudar a la gente a que forme su propia opinión, dar una información lo más completa posible sin destacar aspectos sensacionalistas. Lo más complicado para el divulgador es salir de su propia zona de confort y ofrecer distintos puntos de vista.

P: ¿Cómo divulga la investigación del cáncer?
R: Me gusta el contacto directo con la gente, sobre todo las visitas a centros educativos. He participado en el proyecto Ciencia en el Barrio y en las charlas del proyecto Ciudad Ciencia. Los científicos en general, aunque quizá yo soy un poco romántico, bebemos de la filosofía griega, en la que una de las herramientas fundamentales era el razonamiento y la argumentación de persona a persona. Eso no solo es importante en el laboratorio, también en mi relación con el público. Me gusta esa idea de la gente conversando y paseando para intercambiar opiniones.

P: ¿Cree que como investigador se beneficia de su faceta de divulgador?
R: Sí, la divulgación nos ayuda a ser mejores investigadores. Nos empuja a salir de nuestra esfera y a ser críticos con nuestras propias investigaciones y opiniones. Eso es una obligación de los científicos que de vez en cuando perdemos un poco. ●

EUGENIO SANTOS
DIRECTOR DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN DEL CÁNCER DE SALAMANCA

"La primera meta es convertir el cáncer en una **enfermedad crónica**"

El biólogo molecular Eugenio Santos, codescubridor de los primeros oncogenes humanos, dirige el Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca, del CSIC y la Universidad de Salamanca, donde se combina la investigación básica con la práctica clínica, y se augura un futuro prometedor en la lucha contra el cáncer

Por **Almudena Timón Sánchez**

El biólogo molecular **Eugenio Santos** (Salamanca, 68 años) marcó a principios de los ochenta dos grandes hitos para conocer el origen del cáncer. Mientras trabajaba en un laboratorio del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU junto a Mariano Barbacid, logró la clonación del primer oncogén humano (un gen que puede generar cáncer), el H-Ras, y su activación por una mutación puntual. Dos años después demostró la estrecha relación del oncogén K-Ras con el desarrollo del cáncer de un paciente. El descubrimiento de los oncogenes de la familia Ras, que están presentes en el 30% de tumores, fue un progreso notorio para conocer los mecanismos genéticos que desencadenan los cánceres y abrió el campo de la oncología molecular.

En 2000, ya de vuelta en España, consiguió otro objetivo: poner en marcha un centro de investigación oncológica integral, siguiendo el modelo de los Comprehensive Cancer Center de EEUU, que aúna investigación básica, clínica y aplicada. Así nació el Centro de investigación del Cáncer de Salamanca (CIC-CSIC-USAL), de titularidad mixta del CSIC y la Universidad de Salamanca, que es un referente nacional en investigación oncológica.

Pregunta: ¿Llegaremos algún día a eliminar el cáncer?
Respuesta: A nivel básico o biológico, el problema del cáncer está íntimamente ligado con el envejecimiento. Se logrará en algún momento eliminarlo del todo, y prueba de esto es la mejora de supervivencia que estamos alcanzando cada año de un 1,5-2% respecto al año anterior. En los años ochenta, cuando descubrimos los oncogenes había un 30% aproximado de supervivencia y ahora estamos en más del 65%. Estos datos son indicativos de que algún día conseguiremos eliminar del todo el cáncer. No sabemos exactamente cuándo, pero lo conseguiremos.

"Se han identificado unos 500 o 600 genes que tienen que ver con el inicio del cáncer. Los laboratorios diseñan moléculas dirigidas específicamente contra cada uno de ellos"

P: ¿El objetivo es que el cáncer llegue a convertirse *solo* en una enfermedad crónica?
R: Efectivamente. De hecho, estamos inmersos en este proceso. La primera meta es trabajar para convertir el cáncer en una enfermedad crónica. De manera que no moriremos de cáncer, pero sí moriremos con cáncer. Otro objetivo a más largo plazo es la terapia génica, es decir, recuperar los genes que están modificados o mutados en el cáncer. En este sentido, cada vez vamos teniendo mejores vectores de terapia génica y mejores tecnologías. La PCR ha sido clave en muchos años y ahora la tecnología CRISPR es elemental para recorrer este camino de corrección de mutaciones que persigue la terapia génica.

P: Usted ha explicado que las células dan tres respuestas a las señales que reciben del exterior: crecer, parar de crecer y especializarse, o morir. Determinados genes regularían cada una de estas tres opciones. ¿Se pueden entender los oncogenes como aceleradores que quedan bloqueados y frenos que se rompen y provocan que la célula prolifere sin parar de forma autónoma?
R: Se entienden como las dos cosas. Con los genes del cáncer podemos hacer una similitud con el freno y el acelerador de un coche. Del mismo modo que cuando se rompe el freno o se bloquea el acelerador podemos tener un accidente, cuando mutan los genes el accidente (siguiendo esta comparativa) sería el cáncer. En los genes supresores y en los protooncogenes que generan el cáncer, unos tienen características de freno y otros de acelerador, y ambos son elementos fundamentales de control en la proliferación celular. Puede fallar el freno, el acelerador e incluso pueden fallar los dos, que es lo que suele ocurrir en cáncer, y dar lugar a un proceso tumoral.

P: ¿Cuáles han sido los mayores avances en biología molecular del cáncer de los últimos 20 años?
R: Lo primero fue demostrar, conceptualmente, la relación de los genes con el origen del cáncer, que es la investigación que realizamos en los años ochenta. Posteriormente, ha habido avances tecnológicos enormes, principalmente de ingeniería genética; como la secuenciación masiva, las PCR, que permiten hacer diagnósticos y pronósticos muy potentes, y más recientemente, por ejemplo, se ha desarrollado la técnica de edición genética CRISPR.

P: Uno de los grandes obstáculos en investigación sobre el cáncer es trasladar la investigación básica a la práctica clínica. ¿Cómo se puede superar esta brecha?
R: Mediante la investigación traslacional del cáncer, es decir, transfiriendo los resultados de la investigación del laboratorio a la investigación clínica. La expresión *from bench to bedside* [desde el laboratorio a la cama del paciente] refleja precisamente lo que tratamos de hacer en el CIC, siguiendo el modelo de los Comprenhensive Cancer Center de EEUU. En nuestro centro seguimos el modelo traslacional porque creemos que es el más eficiente para aplicar en la asistencia médica los resultados de la investigación del cáncer.

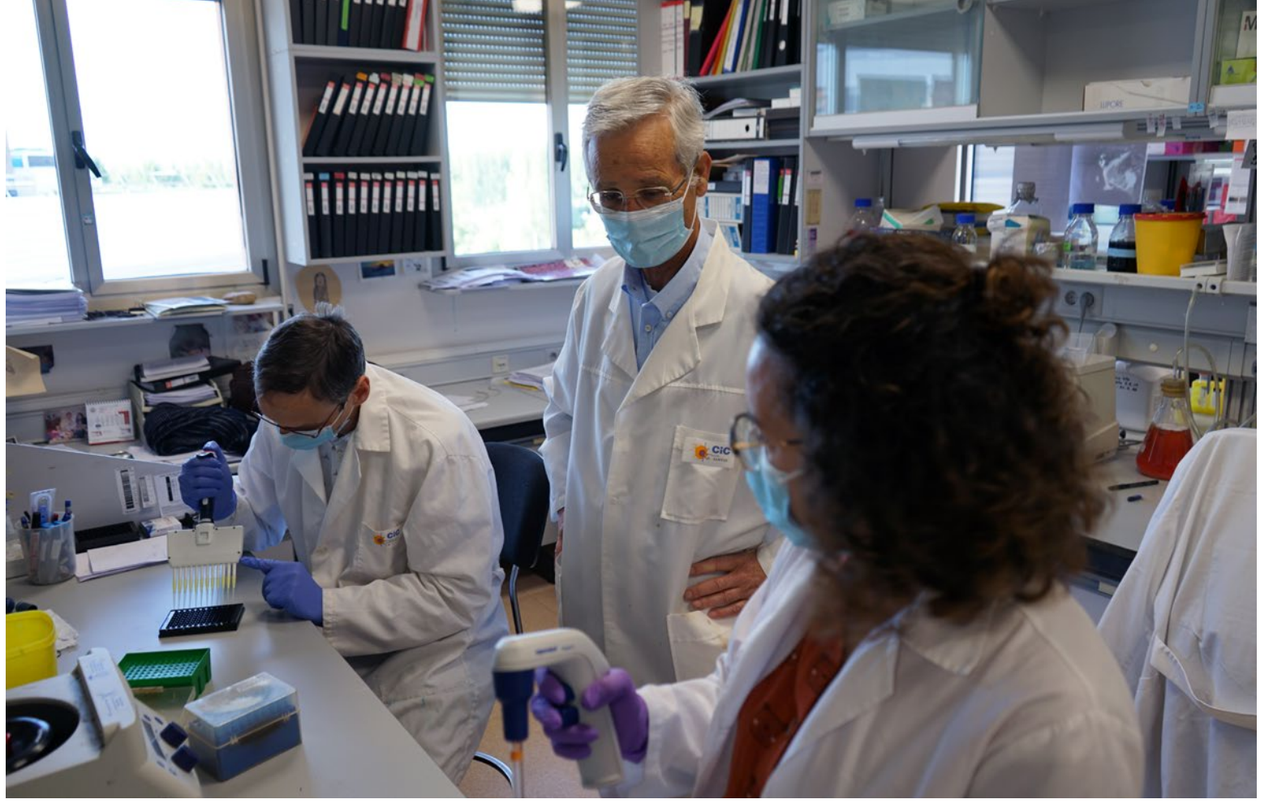
P: ¿En qué consiste un fármaco específico dirigido contra un oncogén?
R: Desde los años noventa hemos identificado unos 500 o 600 genes que tienen que ver con el inicio del cáncer. También durante estos años distintos laboratorios están diseñando moléculas dirigidas específicamente contra cada uno de estos genes (freno o acelerador), es lo que se llama bioterapias o terapias dirigidas. Este tipo de terapias sólo toca un gen o proteína específico, el agente productor del cáncer y, en consecuencia, evitamos los efectos secundarios dañinos en las células normales, de la quimioterapia convencional, que atacaba indiscriminadamente células normales y oncogénicas. 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.
Conviene tener presente, además, que en un tumor no hay un único gen afectado, sino varios. A partir de las terapias destinadas al VIH aprendimos que una terapia múltiple evitaba la aparición de resistencias. Algo similar ocurre en el cáncer; cuando se aplican fármacos individualmente a un paciente, acaban apareciendo resistencia a los tratamientos. Para evitar esta respuesta negativa, lo más efectivo es aplicar una terapia múltiple que ataca a varios genes a la vez.

P: ¿Es posible que se consigan fármacos específicos para cada uno de los 400 o 500 oncogenes que pueden mutar para producir cáncer?
R: Efectivamente, en esto estamos. Este proceso se está llevando a cabo con miles de moléculas en distintos laboratorios y empresas en diferentes fases de desarrollo. Desde que comienzan los primeros estudios con moléculas hasta que el fármaco llega a la práctica clínica pueden pasar de diez a

quince 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 dólares. 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 tienen una eficacia efectiva en la asistencia. Algunos están teniendo unos efectos espectaculares, como por ejemplo se comprobó hace años con el Glivec para tratar la leucemia mieloide crónica.

P: Su descubrimiento del oncogén H-Ras ya permite la mejora del diagnóstico al detectar la mutación mucho antes de que tenga manifestación clínica. ¿En qué tipo de tumores se aplica? ¿Se puede aplicar en tratamiento?
R: Hoy en día se aplica únicamente al diagnóstico precoz y al pronóstico de respuesta a nuevas terapias; sin embargo, todavía no se ha logrado aplicación en el tratamiento, porque los fármacos no han llegado a ese grado de eficacia. Parecía que se avanzaba porque se logró una gran eficacia en modelos animales; de hecho, los ratones se curaban con dichos fármacos, pero lamentablemente en humanos no tenía este efecto. A pesar de esta dificultad terapéutica, detectar mutaciones de Ras es muy efectivo en diagnóstico precoz, incluso en pronóstico. Si se detecta que el paciente tiene mutaciones de genes Ras, se puede saber a priori si esta persona va a responder o no a determinados tratamientos nuevos, de terapias dirigidas como antiangiogénicos, o inhibidores de tirosina-quinasa.

P: ¿Cuáles son las principales vías para combatir el cáncer?
R: Hay tres vías, inmunoterapia, terapias personalizadas y terapia génica. Hoy en día, estamos de lleno en el desarrollo de nuevos fármacos. En un principio se pensaba que los fármacos dirigidos eran el presente, la inmunoterapia sería el medio plazo y la terapia génica sería el largo plazo. Sin embargo, por fortuna, la inmunoterapia ha tenido unos avances tremendos que la han convertido en el hoy. La terapia génica sí que es el futuro, y su progreso depende de que podamos desarrollar nuevos vectores de terapia génica, que nos permitan llegar a la curación del cáncer. Los fármacos paran el cáncer, mientras que la terapia génica elimina la causa, de ahí el empeño para alcanzar a largo plazo esta meta.



El investigador Eugenio Santos en su laboratorio del CIC. / CIC

> **“Los fármacos paran el cáncer, mientras que la terapia génica eliminaría la causa”**

P: ¿Cuáles son las líneas de investigación del cáncer más destacadas del CIC?
R: En el CIC desarrollamos líneas de investigación básicas, clínicas y aplicadas. En básica investigamos, y aquí incluyo a mi grupo, oncogenes Ras y otros oncogenes, aspectos como la señalización celular, el epitranscriptoma y hasta la biofísica. En clínica destacan principalmente los estudios de tumores hematológicos, en aspectos como el diagnóstico y el tratamiento con nuevos fármacos. En aplicada, enfatizo el trabajo de nuevos tratamientos en tumores específicos, como el de mama, o diagnóstico molecular de algunos cánceres hereditarios. Nombres de investigadores de prestigio, como los de Xosé Bustelo, Alberto Orfao, Marcos González, Atanasio Pandiella, etc. están asociados con algunas de estas áreas de investigación.

P: ¿Qué hitos se han conseguido en los últimos años?
R: Ha habido muchos hitos relevantes a lo largo de los últimos 20 años. Entre otros, podemos citar desde nuevos tratamientos, como son los que se están aplicando en todo el mundo de mieloma múltiple, que surgieron en Salamanca en 2008, hasta nuevos métodos de diagnóstico y clasificación de leucemia, desarrollados desde el CIC mas recientemente por Alberto Orfao. En investigación básica también hemos generado nuevos conocimientos sobre mutaciones y mecanismos moleculares de distintos oncogenes en el desarrollo de tumores generados por diversos grupos como los de Bustelo, Pendás, Lazo o el mío, entre otros, o abordajes bioinformáticos de alteraciones tumorales como los desarrollados por Javier de las Rivas.

P: ¿Cómo se coordina el trabajo con los hospitales?
R: Nosotros contamos con instrumentos importantes. El primero, la Fundación de Investigación del Cáncer de la Universidad de Salamanca (FICUS), que nos permite establecer esta conexión de lo básico con lo clínico, y también organizar administrativamente y de funcionamiento con la industria farmacéutica estas relaciones. También ha sido muy importante contar con las redes de investigación en cáncer (RTICC), que precisamente se crearon desde aquí, desde Salamanca. En la actualidad contamos con el CIBERONC [Centro de Investigación Biomédica en Red en Oncología], que es una red muy activa. Aunque la estructura administrativa del CIBERONC ha variado, se mantiene esta filosofía básica de colaboración de la RTICC. Este tipo de interacción, creada en el Centro de Investigación del Cáncer, es fundamental entre la coordinación del trabajo básico de laboratorio y de la práctica clínica. En definitiva, estas herramientas han sido muy útiles no solo con los hospitales, sino también con el medio clínico, incluidas las empresas biotecnológicas.

P: El CSIC incluye la investigación el cáncer en una de sus 14 temáticas estratégicas para 2030. ¿Cómo puede beneficiar la multidisciplinariedad del CSIC a la investigación del cáncer?
R: La aportación del CSIC es esencial para la faceta de investigación en el laboratorio que es necesaria para desarrollar el modelo del Comprehensive Cancer Center, donde se requiere juntar la investigación de laboratorio con la práctica clínica. En este acercamiento ha de haber una aportación por igual de la investigación básica de laboratorio y la clínica. Y gracias a la temática estratégica del CSIC, su aportación puede ser aún más eficiente en esta labor.

P: Usted subraya la necesidad de contar en España con una estructura en red de varios centros de investigación, incluyendo al CNIO, CIBERONC, junto con universidades y hospitales, para conseguir masa crítica. ¿Se ha logrado fortalecer esta red?
R: Lo empezamos en 2003, la filosofía ha funcionado del 2003 al 2017 a través de la RTICC; desde 2017 hasta ahora se llama CIBERONC, y esta red proporciona la masa crítica coordinada de básicos, clínicos y aplicados. Lo que sí noto es que falta financiación. De hecho, la financiación de la RTICC llegó a ser más del doble de la que es hoy en día en el CIBERONC. La administración debe demostrar que cree en la ciencia, porque los científicos ya creen, y por eso reivindicamos *put your money where your mouth is* [respalde sus palabras con hechos].

P: El nuevo programa marco europeo de I+D+I, Horizonte Europa, incluye un eje dedicado al cáncer. ¿Cómo va a impulsar la investigación oncológica en Europa?
R: Lo importante es que se apoye la investigación oncológica de excelencia, seleccionando a los mejores de Europa, y permitiendo la coordinación e interacción entre ellos. Sería deseable crear esta RTICC europea, crear algo semejante al National Cancer Institute americano, trasladando un modelo probado de investigación que funciona a Europa.

P: ¿Cuál debe ser el papel de las empresas en la financiación de la investigación del cáncer?
R: Pues como en Estados Unidos, a las empresas les interesa y deben coordinarse con la investigación pública. Este modelo podía ser bastante interesante para nosotros. Implicaría que las empresas financiaran más la investigación inicial, porque hoy en día en Europa y España las empresas están recibiendo la aportación de los investigadores para luego ellas realizar el desarrollo.

P: El Libro Blanco del CSIC sobre Biomedicina menciona el desafío de mejorar los índices de supervivencia de los pacientes de cáncer desde el 55% actual al 70% en 2030. ¿Es el mayor reto biomédico de la década?
R: Sí, yo creo que lo ha sido en las décadas pasadas, y lo siguiendo hoy. Además, es un reto que es posible cumplir. Gracias a este incremento de supervivencia anual y a los avances en investigación, es razonable pensar que se logrará este 70% de supervivientes de cáncer en 2030.

El biólogo Piero Crespo dirige el IBBTEC, centro de referencia en investigación biomédica y en biotecnología orientada a la transferencia de resultados, donde estudian la génesis de la leucemia, el microambiente tumoral, la metástasis y la heterogeneidad tumoral

PIERO CRESPO

DIRECTOR DEL INSTITUTO DE BIOMEDICINA Y BIOTECNOLOGÍA DE CANTABRIA (IBBTEC)

“El diagnóstico precoz salva más vidas que cualquier tratamiento”

Por **Alejandro Parrilla**

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.

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 canceres 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.

El IBBTEC investiga los mecanismos de la metástasis. /IBBTEC

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.

> **“El éxito de los tratamientos contra el cáncer residirá en la combinación de distintas estrategias terapéuticas”**

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.

ANDRÉS AGUILERA, DIRECTOR DE CABIMER

“Los tratamientos personalizados **aumentarán la esperanza y calidad de vida** de los enfermos de cáncer”

El genetista Andrés Aguilera dirige el Cabimer, en Sevilla, centro de referencia internacional en la investigación biomolecular, donde se estudian los mecanismos del cáncer y de la metástasis para buscar nuevas dianas terapéuticas

Por **Erika López**

El genetista **Andrés Aguilera** (Larache, Marruecos, 64 años) estudia uno de los mecanismos cruciales para conocer las mutaciones que dan lugar a los cánceres: la inestabilidad del genoma, es decir, las alteraciones en la transmisión de la información genética de una célula a otra durante la reproducción celular. Investigador y catedrático de Genética de la Universidad de Sevilla, Aguilera dirige uno de los centros de Biomedicina de referencia en España, el Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (Cabimer), en Sevilla, un centro mixto del CSIC, la Universidad de Sevilla, la Universidad Pablo de Olavide y la Junta de Andalucía. La revista *Nature* lo ha incluido entre los cien más importantes del mundo en investigación biomolecular. Entre otras enfermedades, el Cabimer indaga en los mecanismos moleculares de los tumores y de la metástasis para identificar dianas terapéuticas que permitan atacar el cáncer, mientras se ensayan tratamientos en modelos preclínicos.

Formado en Nueva York y Darmstadt y miembro de la Real Academia Sevillana de Ciencias, Aguilera asegura que su mayor premio será ver cómo la genética y biología molecular impulsan los mayores avances en Biomedicina en los próximos años. Subraya que la investigación ya está consiguiendo mejorar el diagnóstico precoz en muchos tipos de cáncer y augura que los tratamientos personalizados permitirán mejorar la esperanza y la calidad de vida de los enfermos.

Pregunta: El cáncer causa la muerte de casi dos millones de europeos cada año. ¿Es el cáncer el mayor reto de la biomedicina de la década?
Respuesta: Sin duda, ha sido y seguirá siendo el mayor reto, fundamentalmente por el estilo de vida y el envejecimiento de la población. No en vano, la Comisión Europea lo incluye como uno de los cinco grandes retos sociales dentro del programa Horizonte Europa [el plan plurianual de financiación de la I+D+I de la UE]. Sólo en España, el cáncer mata a más de cien mil personas cada año. Pero por supuesto, sin dejar de lado los retos sobre posibles nuevas epidemias y pandemias como las que estamos viviendo actualmente y enfermedades neurodegenerativas asociadas al envejecimiento.

> **“Cuanto más vivamos, más alta será la frecuencia de personas con cáncer”**

P: Dice el Nobel Paul Nurse que nunca eliminaremos el cáncer del todo porque es resultado de la capacidad de las células para adaptarse y evolucionar. Pero que llegaremos a detectarlo antes y tratarlo mejor hasta perderle el miedo. ¿Está de acuerdo?
R: Completamente. Conseguiremos diagnosticarlo antes, esto es ya un hecho para muchos tipos de cánceres, y con tratamientos cada vez mas personalizados lograremos aumentar la calidad y la esperanza de vida de las personas que sufran estas patologías. Pero aún quedan tipos de cánceres que no se pueden detectar de forma precoz y con una altísima tasa de mortalidad, como el glioblastoma o el cáncer de páncreas.

P: ¿El aumento de la esperanza de vida hará aflorar más cánceres?
R: Es ya un hecho. Aunque puede aparecer a cualquier edad, el cáncer es una enfermedad del envejecimiento. Cuanto más vivamos, más alta será la frecuencia de personas con cáncer en la población.

P: El Cabimer es uno de los centros mixtos del CSIC más destacados en investigación sobre el cáncer y fue elegido por *Nature* en 2019 entre las 100 instituciones más destacadas del mundo en biomedicina. ¿Cómo organiza la investigación del cáncer?
R: En Cabimer hay grupos de investigación especializados en diferentes áreas de la Biomedicina, con abordajes diferentes y complementarios. En cáncer, investigamos sobre modelos celulares de tumores con alteraciones en los genes BRCA2, SWI/SNF, mTOR, ATRX, el metabolismo de la glutamina, las securinas, microARN, el factor TRAIL de muerte celular y la reparación de roturas cromosómicas. Esto lo complementamos con modelos murinos [ratones] que expresan el oncogen Myc o inactivados para el supresor de tumores p53, para entender los mecanismos que dan origen al tumor y la transición epitelio-mesénquima que constituyen el origen de las metástasis. El objetivo es definir posibles dianas terapéuticas, así como el efecto de diferentes tratamientos en modelos preclínicos o en cáncer pediátrico. Algunos de estos proyectos están financiados por fundaciones como la Asociación Española Contra el Cáncer, Vencer el Cáncer, Worldwide Cancer Research del Reino Unido, La Ligue Contre le Cancer de Francia, o compañías farmacéuticas como PharmaMar.

P: Su departamento estudia los genomas, incluido el origen de la inestabilidad del genoma, que es una patología celular clave en muchas células cancerígenas. ¿En qué consiste esta inestabilidad?
R: El material genético, el ADN, se transmite de generación a generación de forma fidedigna. Sin embargo, existen patologías celulares, que se dan en las células cancerígenas, que hacen que dicha información cambie a una tasa anormalmente elevada en muchos casos debido a alteraciones de los mecanismos de replicación y reparación del ADN y la cromatina. Esto hace que se acumulen mutaciones y reorganizaciones cromosómicas que afectan al programa de expresión genética celular aumentando la probabilidad de afectar a supresores tumorales y genes implicados en metástasis, responsables de la aparición de tumores y su expansión.

P: Un segundo departamento del Cabimer trabaja en división y muerte celular, así como en el metabolismo y transmisión de señales que hacen posible la división. ¿Por qué es importante estudiar estos mecanismos para conocer el cáncer?
R: Conocer cómo operan a nivel molecular los mecanismos de señalización que controlan el crecimiento, la división, el metabolismo y la proliferación celular, cómo están descontrolados en la célula tumoral, y, sobre todo, cómo podemos atacarlos para eliminar selectivamente células tumorales en los pacientes es un objetivo primordial en la lucha contra el cáncer. También es prioritario entender el metabolismo de las células cancerosas, ya que abre las puertas a poder usar la nutrición como herramienta terapéutica para tratar el cáncer.

P: Uno de los grandes obstáculos en investigación sobre el cáncer es trasladar la investigación básica a la práctica clínica. ¿Cómo se puede superar esta brecha?
R: Hay que ser prudentes en este sentido. No nos podemos saltar determinados pasos, ya que cualquier investigación en humanos tiene sus riesgos, por lo que antes hay que haber pasado por modelos murinos [ratones] mínimamente. Uno de los grandes problemas de los ensayos clínicos, sin

embargo, deriva de que supone un alto coste económico, y es el momento en que la colaboración empresa-sistema sanitario público se hace más necesaria. Establecer mecanismos y fórmulas que faciliten esto, además de promover mejores vías de financiación y coordinación, es uno de los caminos a desarrollar.

P: ¿Cuáles han sido los mayores avances en genética y en biología molecular del cáncer de los últimos 20 años?
R: Se ha avanzado en el diagnóstico y en nuevas terapias dirigidas contra cánceres específicos, siempre teniendo en cuenta que cada cáncer es una enfermedad diferente. Destaca, sin embargo, las inmunoterapias que ya en un número de casos está dando resultados muy alentadores y constituyen una vía que genera grandes expectativas. También cabría destacar la generación masiva de secuencias de genomas de células cancerígenas de miles de pacientes, disponibles en bases de datos públicas, que están acelerando la identificación de nuevos genes candidatos a estar implicados en cáncer, y van a constituir una información clave para tratamientos personalizados. El desarrollo de las biopsias líquidas, que permite un diagnóstico temprano poco invasivo, es un enorme avance en este sentido.

P: La investigación del cáncer se ha fijado en las mutaciones génicas y la inestabilidad cromosómica, y recientemente se enfoca hacia las disciplinas ómicas, como la proteómica y transcriptómica. ¿En qué consisten?
R: Son todos abordajes necesarios y que siguen implementándose. Aún es fundamental asociar la aparición de tumores a mutaciones en genes, pues eso es lo que nos permite identificar los supresores tumorales implicados en cada tumor. La proteómica y transcriptómica son un conjunto de técnicas que permiten tener información de todas las proteínas y la expresión de todos los genes de un tumor o en un tejido, por lo que se consigue una caracterización global que permite entender todos los procesos afectados a la vez y diferenciar mucho mejor unos tumores de otros. Lo que antes considerábamos un tipo de tumor hoy vemos con estas técnicas que se trata de varios subtipos diferentes que, por ejemplo, reaccionan de diferente forma ante terapias. Estas técnicas están en la base de la medicina personalizada.

> **“Uno de los grandes problemas de los ensayos clínicos deriva de que suponen un alto coste económico, y ahí se necesita la colaboración empresa-sistema sanitario público”**

P: ¿Cómo puede contribuir la investigación básica a la mejora del diagnóstico?
R: Mediante la identificación de nuevas mutaciones y alteraciones moleculares asociadas específicamente a tipos de cánceres, además de la identificación de *adicciones* específicas de las células tumorales que puedan ser dianas de terapia. Ello permite diseñar herramientas de detección de las mismas para diagnóstico.

P: ¿Y en los tratamientos?
R: De la misma forma. La identificación de proteínas mutadas y estructuras moleculares ligadas a tumores permite buscar fármacos que actúen sobre ellas para eliminar específicamente a las células tumorales.

P: El nuevo programa marco europeo de I+D+I, Horizonte Europa, incluye una misión dedicada a la investigación del cáncer. ¿Cómo va a impulsar la investigación oncológica?
R: Introduciendo más fondos en el sistema y facilitando la interconexión de los grupos de investigación básicos y clínicos entre diferentes países europeos. Es necesario en este caso una implicación de los organismos nacionales, en España especialmente el ISCIII [Instituto de Salud Carlos III], que permita una mayor participación de grupos básicos no asociados a hospitales o redes sanitarias.

P: ¿Cómo podría impulsarse la investigación del cáncer en España?
R: Apostando por un trabajo coordinado entre grupos diferentes, poniendo más fondos para proyectos y contratación de personal cualificado, facilitando el acceso de los investigadores básicos a la investigación clínica y hospitalaria, así como aumentando los fondos de investigación del sistema sanitario más allá de los Institutos o Redes Sanitarias.

P: El Libro Blanco del CSIC sobre Biomedicina menciona la necesidad de crear un instituto virtual del cáncer en el CSIC que aglutine investigadores básicos, traslacionales y clínicos, en coordinación con universidades y hospitales. ¿Cómo debería organizarse?
R: Investigadores del Cabimer, y en particular nuestro vicedirector Raúl V. Durán, han tenido una participación fundamental en la coordinación y desarrollo del Reto Cáncer del Libro Blanco del CSIC, donde se propone la creación de un instituto virtual del cáncer en el CSIC. Dicha estructura debería proporcionar una coordinación nacional para la investigación del cáncer entre los equipos del CSIC, promoviendo el trabajo colaborativo interno entre los equipos del CSIC, y aumentando la visibilidad del cáncer dentro del CSIC y en el resto de estructuras científicas nacionales e internacionales.

P: ¿Cómo puede beneficiar la multidisciplinariedad del CSIC a la investigación del cáncer, con equipos que investigan en farmacología, nanotecnología, fotónica…?
R: La multidisciplinariedad es una capacidad distintiva del CSIC. A día de hoy es innegable que la solución a problemas biosanitarios complejos, tales como el cáncer, vendrá de la mano de la implementación de aproximaciones multi- e interdisciplinares. El instituto virtual del cáncer del CSIC daría un soporte inmejorable para la coordinación de equipos CSIC pertenecientes a distintas disciplinas.

P: ¿Por qué es tan importante tener continuidad en la financiación de la investigación que aportan las agencias públicas?
R: La investigación no es algo que se pueda parar. Si se detiene un año una investigación que ha costado varios hasta llegar a un punto determinado, retomar ese momento tras un parón cuesta el doble o el triple. Pero, sobre todo, tengamos en cuenta que toda investigación se hace con objeto de obtener resultados aplicables a la sociedad y que en lo posible pueda recuperar para ésta, parte de los fondos invertidos con objeto de poder seguir investigando. En investigación ser los primeros en obtener unos resultados y licenciar patentes es fundamental. Hoy por hoy, el sistema de investigación internacional es un sistema competitivo; no lo podemos perder de vista.

P: ¿Cuál debe ser el papel de las empresas en la financiación de la investigación del cáncer?
R: Las empresas deben implicarse más en la investigación tomando mas riesgos y con una mentalidad menos cortoplacista. La investigación es una tarea de muy largo recorrido, y las empresas deberían interesarse más por los resultados que se obtienen en la investigación pública antes de que haya indicios de posibles éxitos. En este sentido, más que las empresas, quizás se echa de menos en este país la entrada de fondos de inversión en proyectos de investigación nacionales.

P: ¿Se deben comunicar los avances exitosos en pruebas con ratones, cuando son muy prematuros, o es mejor esperar a que avancen los ensayos clínicos?

R: Comunicar es siempre bueno. Por una parte, se consigue llamar la atención sobre la importancia de invertir en investigación. Por otra parte, una mayor implicación de los investigadores, y los medios, en difundir aportando conocimiento es esencial para valorar las comunicaciones científicas en su justa medida y saber en qué se usan los fondos de los contribuyentes. Otra cosa diferente es usar esas comunicaciones para crear falsas expectativas, que acusan especialmente los enfermos; con este aspecto hay que tener cuidado.

El equipo de Andrés Aguilera investiga los mecanismos del cáncer en busca de nuevas dianas terapéuticas. / CABIMER

MARIO VALLEJO, DIRECTOR DEL IIB ALBERTO SOLS

"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, y en los procesos que originan los cánceres de colon, mama, páncreas y tiroideo para buscar detección y tratamientos

Por **Begoña García Sastre y Alejandro Parrilla**

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 acompasándose 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 interaccionan 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.

> **"El CSIC es fuerte en multidisciplinariedad y ha de vertebrar a sus equipos punteros en cáncer para potenciar sinergias"**

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 toxi-

cidad. 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.

> **“Tenemos que adaptarnos a los trucos que diseña el cáncer para escapar”**

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 estratagemas 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.

El director del IIB Alberto Sols, Mario Vallejo, investiga el metabolismo celular. / CÉSAR HERNÁNDEZ

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 trasportadores 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.

CSIC
INVESTIGA
Revista de ciencia

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN