



Son las personas que aseguran lo que está por venir. Se basan en el conocimiento de hechos que sucederán en el futuro con la intención de conocer el devenir. Los adivinos están presentes en todas las culturas. Son compañeros de vida para una parte importante de la sociedad. Con sus predicciones se adelantan a problemas de salud, dinero, amor o amistad. Ahora, por un momento, imaginarnos que en vez de predecir que os va a tocar la lotería con el número 155, son capaces de conocer los pros y contras de las terapias antitumorales sin esperar a los ensayos clínicos.

Una información muy útil para reducir costes de desarrollo y facilitar el diseño de tratamientos que permitan paliar los efectos negativos de dichos fármacos en los órganos sanos de los pacientes. Científicos del Centro de Investigación del Cáncer (CIC) y el departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad de Salamanca han diseñado una metodología basada en el uso de ratones modificados genéticamente que permite evaluar nuevas vías terapéuticas a nivel preclínico sin necesidad de esperar a los estudios en pacientes.

Hasta ahora la pauta habitual para el desarrollo de medicamentos es la de testarlos primero en células tumorales en el laboratorio, después en modelos animales convencionales y, finalmente, en ensayos clínicos secuenciales en los que de forma progresiva se amplía el número de individuos estudiados. En su caso, explica

Xosé R. Bustelo, investigador del CIC, han incorporado un paso intermedio a esta compleja cadena de montaje que ofrece la posibilidad de adivinar los efectos negativos colaterales desconocidos hasta el momento como son aneurismas, roturas aórticas y cambios en la presión arterial. Para ello, han generado un animal modelo modificado genéticamente que «mimetiza» de manera fiel el efecto que dichas terapias tendrían a nivel sistémico en el organismo. «Este método lo usamos para averiguar los efectos positivos y negativos inducidos por drogas dirigidas contra una molécula que está frecuentemente alterada en una amplia diversidad de tumores: la proteína Plk1», apostilla.

Mediante técnicas de recombinación genética, este equipo salmantino genera un ratón que expresa, de forma inducible, una versión alterada de esa proteína que se expresa normalmente pero

que carece de actividad biológica, apunta. Así, este modelo permite mimetizar en tiempo real los efectos que induciría la administración sistémica de una droga que bloquee la actividad de esta proteína en los órganos sanos del paciente. Estos efectos, manifiesta Bustelo, pueden monitorizarse tanto a corto como a largo plazo, lo que ofrece un estudio exhaustivo «que difícilmente puede realizarse en el caso de ensayos clínicos con pacientes».

El trabajo también ofrece la posibilidad de identificar causas moleculares y fisiológicas que están detrás de los problemas cardiovasculares. Gracias a ello, sostiene, es posible investigar el diseño de vías farmacológicas que ayuden a contrarrestar estos efectos colaterales no deseados. «Esto hará factible que estos fármacos no sean abandonados y que, en un futuro próximo, puedan seguirse utilizando como posibles tratamientos antitumorales», expresa y

añade que este punto es relevante porque alguna de las drogas contra la proteína Plk1 –por ejemplo, el Volasertib– si han mostrado resultados «muy esperanzadores» en el tratamiento de tumores como la leucemia mieloide aguda.

Aunque existen más grupos que trabajan en esta línea de investigación, el equipo del Centro del Cáncer se diferencia del resto en el hecho de que los participantes son expertos en el análisis no sólo de tumores sino también de la fisiología y funcionamiento de múltiples órganos. «Esto hizo factible tanto el descubrimiento de los defectos presentes en este modelo como la explicación del porqué de los mismos», señala. En su opinión, esta circunstancia es quizá un síntoma de la investigación actual: los problemas biológicos con los que trabajan son tan complejos que difícilmente son abordables por un único equipo.

El proyecto, que se ha desarrollado a lo largo de los últimos seis

años, surgió de la apreciación de que existían «múltiples lagunas» en la caracterización de nuevos fármacos que, en última instancia, afectaban negativamente tanto a su implementación en la clínica como al coste final de los mismos. De ahí salió la idea de desarrollar herramientas preclínicas que pudiesen reflejar lo más fidedignamente posible el uso de fármacos tanto en tumores como en órganos sanos, cuenta Xosé R. Bustelo.

Respecto a las ventajas, destaca el abaratamiento de costes. En primer lugar, porque pueden abandonarse fármacos de forma temprana en su fase de desarrollo si se revelan como inefectivos o altamente perjudiciales. En segundo término, porque permiten investigar nuevas vías farmacológicas con las que contrarrestar dichos efectos negativos. Esto es, dice, relevante desde un punto de vista económico, sobre todo si se piensa que el coste medio de desarrollar un medicamento es de aproximadamente mil millones de euros. A esto se une el tiempo que también es muy largo: unos 15 años de media si se suman los ensayos preclínicos y clínicos en pacientes. «Está claro que hay que desarrollar nuevas vías para abaratar y acortar el desarrollo de fármacos y, en este sentido, creemos que la aproximación propuesta por nuestro trabajo en el caso del Plk1 puede ser extensible a cualquier cadena de desarrollo de fármacos contra cualquier diana implicada en cáncer u otra enfermedad de interés», sentencia.

>SALAMANCA

Adivinos de los pros y contras de las terapias antitumorales

Investigadores del CIC crean una metodología basada en el uso de ratones modificados genéticamente que permiten evaluar nuevos fármacos sin esperar a los ensayos clínicos. Por **E. Lera**



El científico Xosé R. Bustelo en las instalaciones del Centro del Cáncer de Salamanca. EL MUNDO