

NÚMERO 414  
MARTES 02 DE ABRIL DE 2019  
innovadorescyl@dv-elmundo.es

# INNOVADORES CASTILLA Y LEÓN

[www.diariodevalladolid.es](http://www.diariodevalladolid.es)

>Síguenos en

**Diario de Valladolid**

**@DiarioCyLMundo**



> **VALLADOLID**

**La malla inteligente de Telefónica que acerca los datos a los clientes**

PÁGINA 5

> **BURGOS**

**Un nuevo proyecto de biorrefinería basado en el uso de tecnologías limpias**

PÁGINA 7



## Así avanza la lucha contra la leucemia

**Científicos de la Usal** identifican nuevas dianas farmacológicas para el diseño de tratamientos de esta enfermedad / Estudian la oxidación de dos proteínas para la correcta diferenciación de las células

PÁGINAS 2 Y 3



&gt; SALAMANCA

# Así avanza la lucha contra la leucemia

Científicos de la Usal identifican nuevas dianas farmacológicas para el diseño de tratamientos de esta enfermedad de la sangre. **E. Lera**

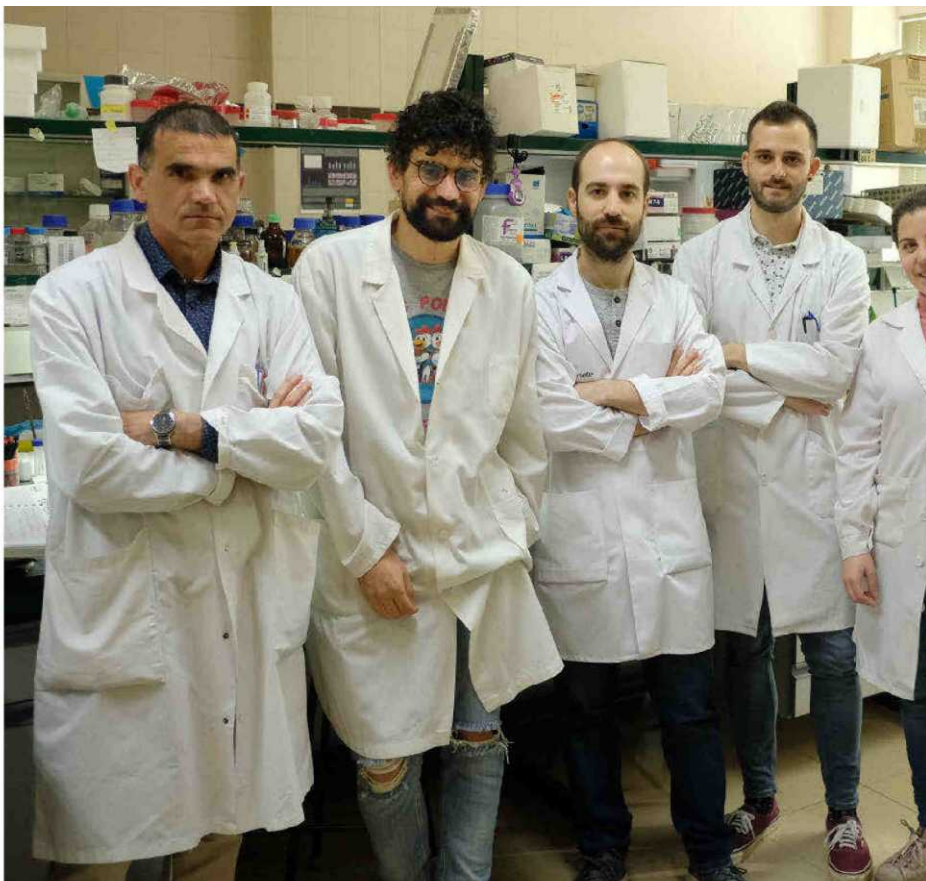
Las células se dividen de manera descontrolada y no acaban de diferenciarse para cumplir su cometido. En lugar de seguir por esa línea de puntos invisible que deberían recorrer, invaden otros órganos y alteran su función habitual. Lo hacen sin pedir permiso, avisando en forma de anemias, infecciones y problemas de coagulación. La leucemia mieloide aguda es un tipo de cáncer que se origina en las células progenitoras que dan lugar a las células circulantes de la sangre. Afecta a cuatro personas por cada 100.000 habitantes al año en España, y su tasa de mortalidad depende de la edad y el subtipo. No obstante, los datos indican que la supervivencia a los cinco años del diagnóstico está por debajo del 40%.

Para frenar la escalada de esta patología, una buena estrategia es eliminar el bloqueo de la diferenciación celular. Sin embargo, por el momento sólo ha resultado eficaz en un subtipo. En el resto se opta por la administración de quimioterapia, un camino «altamente inespecífico y con efectos secundarios importantes», y en algunos casos por el trasplante de médula. En un intento de mejorar la terapia de la leucemia mieloide aguda, diferentes trabajos por todo el mundo intentan encontrar agentes terapéuticos que permitan superar el bloqueo en la diferencia-

ción que caracteriza esta enfermedad. Los compuestos identificados hasta la fecha son «de índole muy diversa y tienen como diana diferentes moléculas y procesos celulares», si bien ninguno de ellos ha llegado a la clínica, aunque hay una gran cantidad de ensayos clínicos en curso intentando demostrar su seguridad y eficacia en pacientes.

Con este contexto de fondo, un equipo de científicos liderado por Ángel Hernández, del departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Salamanca y director del grupo de Señalización Redox en Neoplasias Hematológicas del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (Ibsal), trabaja en un estudio de biología básica de células leucémicas para, a continuación, explotar este conocimiento con fines terapéuticos. Se han centrado en dos proteínas muy similares altamente implicadas en procesos que controlan la diferenciación celular: SHP1 y SHP2. «Hemos demostrado que estas proteínas son inhibidas de forma controlada ante determinados estímulos y que esta inhibición es necesaria para que se alcancen unos niveles máximos de diferenciación», expone.

En este sentido, Hernández comenta que la inhibición se ha llevado a cabo mediante la generación de unas sustancias denomi-



Investigadores participantes en el proyecto de investigación. / REPORTAJE GRÁFICO: ENRIQUE CARRASCAL

nadas especies reactivas de oxígeno, con alta capacidad oxidante. «Una cantidad adecuada de estas sustancias es capaz de oxidar a las dos proteínas que hemos estudiado de forma reversible, y esta oxidación frena temporalmente su función. De acuerdo con nuestros datos la inactivación por oxidación de estas proteínas es necesaria para la correcta diferenciación de las células que hemos estudiado», apunta el investigador principal del trabajo.

Con estos resultados, han testado *in vitro* el potencial antileucémico del tratamiento combinado con un inhibidor químico de SHP1 y SHP2 y un éster de forbol natural que recibe el nombre de prostatina. Esta combinación ha resultado ser «más eficaz» que el tratamiento con cada uno de los agentes por separado en distintas líneas celulares modelo de la leucemia mieloide aguda de distintos tipos, consiguiendo reducir la proliferación a través de la disminu-

ción del potencial de autorrenovación –la capacidad de una célula de dividirse y dar dos células hijas– e induciendo la muerte celular programada.

También han analizado el efecto de la administración de estas dos sustancias *in vivo*, en un modelo de leucemia inducida en ratones de experimentación. En esta parte del estudio, que ha sido publicado en la revista *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, este equipo salmantino



ha encontrado que tanto los agentes individuales como la combinación son efectivos para retrasar el avance del cáncer.

El cierre al trabajo lo ha puesto un análisis *ex vivo* de los efectos sobre el potencial de autorrenovación en células obtenidas de médula ósea de pacientes de distintos subtipos de leucemia mieloide aguda. En esta línea, Ángel Hernández desvela que la combinación ha demostrado ventajas frente a los tratamientos individuales. Además,

dice que parece que las células procedentes de pacientes afectados por el subtipo M0, que es el que peor pronóstico tiene, tendrían una mayor sensibilidad a este tratamiento, lo que podría abrir «una nueva vía terapéutica bastante esperanzadora» para esta patología.

Para el investigador principal, la innovación de este trabajo radica en varios puntos. En primer lugar, a nivel básico, han demostrado el papel cooperativo de las proteínas SHP1 y SHP2 en la diferenciación celular, algo que ha sido reportado con poca frecuencia en la literatura científica. A esto se une que han propuesto una nueva estrategia terapéutica que se basa en el empleo de un éster de forbol y un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa. Por un lado, dice que los ésteres de forbol se han intentado emplear en clínica con anterioridad con escaso éxito debido a que, pese a inducir la diferenciación en células sanguíneas, son también sustancias carcinogénicas.

En este trabajo han empleado la prostratina, cuyo potencial carcinogénico se ha descartado con anterioridad. Por otro, el empleo de inhibidores de proteína tirosina fosfatasa tampoco ha sido fácil en clínica, debido a que es «muy difícil» que actúen de forma específica sobre las dianas principales. Por tanto, los agentes químicos que forman parte de la terapia propuesta son «poco convencionales» en clínica hasta el momento. Además, manifiesta que han dado con un tratamiento «con potencial prometedor» para acabar con la leucemia mieloide aguda de subtipo M0, la cual tiene un pronóstico «bastante desolador».

Como principales ventajas, Ángel Hernández destaca que el tratamiento ha resultado efectivo en muestras de pacientes de diferentes subtipos de esta enfermedad de la sangre, a pesar de su elevada heterogeneidad, así como el hecho de que sea una terapia combinatoria, que aumenta la eficacia de cada uno de los fármacos con dosis más reducida, lo que

disminuye el riesgo de efectos secundarios y la aparición de resistencias al tratamiento, dos problemas «acuciantes» en la terapia antitumoral.

La información de esta investigación permite sacar conclusiones a nivel de biología fundamental con un claro potencial traslacional. Ahora, afirma, es necesario estudiar con detalle cómo trabajan SHP1 y SHP2 en el interior de las células leucémicas para controlar su diferenciación, y con qué otras moléculas interactúan, las cuales podrían ser también potenciales dianas terapéuticas. De igual manera están interesados en el posible papel de estas proteínas como dianas farmacológicas en otro tipo de leucemia, la leucemia mieloide crónica. Además, asegura que este trabajo podría ser «un acicate» para el desarrollo de más inhibidores de proteína tirosina fosfatasa con mayor especificidad, que es «el gran talón de Aquiles» de estas sustancias.

Hernández indica que los siguientes pasos irán encaminados a descifrar la importancia de las especies reactivas de oxígeno para regular la biología de las células leucémicas, con la meta de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas frente a la enfermedad. Desde hace un tiempo están trabajando con la familia de proteínas denominadas NADPH oxidasa, que son una de las fuentes productoras de especies reactivas de oxígeno más importante del organismo. Con anterioridad ya han demostrado que estas proteínas pueden ser «una interesante diana terapéutica» frente a la leucemia mieloide aguda. Todos los proyectos, tal y como informan, están supeditados a la financiación, que sólo está garantizada hasta julio. A partir de ahí, «el futuro es incierto», subraya antes de añadir que espera que este nuevo trabajo les ayude a conseguir más fondos. «En los últimos años está siendo tremendamente complicado acceder a la financiación pública, incluso para laboratorios activos y productivos», zanja.

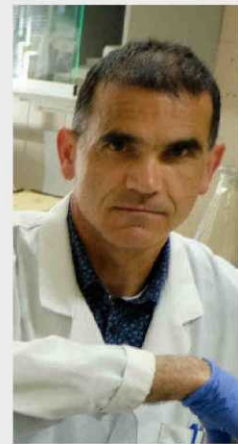
## ÁNGEL HERNÁNDEZ / INVESTIGADOR PRINCIPAL DEL PROYECTO

### «La desaparición de grupos de investigación está haciendo un gran daño al sistema»

Ángel Hernández, investigador principal del equipo que ha liderado este trabajo, asegura que en la última década a raíz de la crisis económica la investigación en España se ha resentido mucho debido a los continuos recortes presupuestarios. Además, comenta que la falta de presupuestos también está afectando a la ciencia, ya que eso ha contribuido a que no se haya recuperado el nivel de inversión anterior a la crisis. «Durante estos años, numerosos grupos de investigación, como de formación de nuevos investigadores, han tenido que cesar de investigar por falta de recursos económicos», lamenta.

En este sentido, Hernández dibuja un panorama nada halagüeño: «Es una pérdida irrecuperable. De la misma forma que la extinción de una especie daña gravemente a los ecosistemas biológicos, la desaparición de grupos de investigación está ejerciendo un grave daño al sistema de investigación e innovación». Para los grupos activos, apunta, cada vez existen más dificultades a la hora de conseguir un nivel de financiación razonable para ser competitivos. Viven pendientes de si podrán seguir el camino que han iniciado. «Hay una realidad irrefutable, sin una buena financiación no es posible hacer ciencia competitiva y de calidad».

En su opinión, las administraciones públicas deberían hacer «una apuesta más decidida y sostenida» en investiga-



Ángel Hernández.

ción e innovación para que Castilla y León sea una comunidad puntera. «El sistema necesita que se incremente la inversión en investigación, pero no sólo eso. Sería necesario marcar unos calendarios fijos para las convocatorias y resolución de subvenciones públicas», sugiere para, más tarde, añadir que en los últimos años, además de los recortes, es norma general el retraso tanto en las convocatorias para acceder a ayudas públicas como en la resolución de las mismas. Además, sostiene que habría que aligerar la carga burocrática, a la que se tienen que enfrentar los investigadores, y permitirles más flexibilidad a la hora de disponer de los recursos económicos que han logrado conseguir.