



> SALAMANCA

El ratón que arroja luz contra el cáncer

El CIC determina el valor terapéutico de Vav2, una proteína implicada en tumores como los de cabeza y cuello, mama y adrenocorticales. Por **E. Lera**

El cáncer no es una sola enfermedad. Bajo ese término aparecen más de 100 patologías. De hecho, en cada tipo se agrupan distintas variedades. Para complicarlo más aun, dentro del mismo individuo y del mismo tumor, puede haber zonas que se comporten de manera diferente. Cubos de Rubik que desmoronan muchos de los avances, por lo que la investigación juega un papel fundamental.

En este punto aparece la identificación y validación de nuevas dianas farmacológicas, un tema candente en la actualidad. ¿Por qué? Por un lado, los estudios genómicos permiten identificar un gran número de moléculas que pueden tener un papel relevante en el origen, desarrollo y propiedades malignas de los tumores más prevalentes en la sociedad. Sin embargo, el problema surge en cómo se encuentra la aguja en el pajar, es decir, cuáles son las moléculas en las que merece la pena invertir para la búsqueda de nuevos fármacos antitumorales. La contestación a esta pregunta tiene un interés obvio por sí mismo, pero, además, unas repercusiones económicas muy grandes debido al dinero que se tiene que invertir en el desarrollo de un fármaco nuevo.

La cuestión es que surgen dos problemas entrelazados: determinar de forma clara si la inhibición de la diana terapéutica de poten-

cial interés tiene un efecto antitumoral claro y predecir los efectos colaterales negativos que esta inhibición pueda inducir en los órganos sanos de los pacientes. Por desgracia, el problema de los efectos colaterales es más frecuente de lo que se piensa, puesto que muchas de las moléculas que son esenciales para el crecimiento de los tumores también lo son para el funcionamiento normal de los órganos. Ello conlleva que muchos fármacos hayan tenido que abandonarse en ensayos clínicos debido a los efectos nocivos que inducen en los enfermos. Por tanto, solo será de interés una diana terapéutica cuya inhibición afecte de forma negativa al cáncer y que, al mismo tiempo, no cree efectos secundarios perniciosos. O, si los crea, que estos puedan ser combatidos de alguna manera específica.

Entonces, ¿cómo se aborda el problema? Una solución es tirarse a la piscina y ver qué pasa. Si los hechos no llegan al destino previsto y surgen efectos colaterales serios, toda la inversión de tiempo de trabajo y de dinero se habrá tirado a la basura. La otra opción es la que ha elegido un equipo del Centro de Investigación del Cáncer (CIC) de Salamanca, que consiste en generar un modelo animal, en este caso un ratón, que permita recapitular en un organismo vivo los efectos positivos y negativos que generaría un



Dos investigadores con el ratón desarrollado en este proyecto. REPORTAJE GRÁFICO: ENRIQUE CARRASCAL

fármaco dirigido de forma específica contra dicha diana terapéutica. «No es sencillo, ya que hay que utilizar técnicas genéticas muy sofisticadas que modifican de forma muy localizada el genoma del ratón para generar versiones inhibidas de las dianas terapéuticas en estudio», explica Xosé R. Bustelo, coordinador del proyecto.

La diana terapéutica que están estudiando, denominada científicamente con el nombre de Vav2, tiene papeles relevantes en varios tumores, sobre todo los de cabeza y cuello, mama y adrenocorticales. «Tenemos datos en curso que también indican que puede tener interés en otros tumores como el de pulmón no microcítico. Todos estos tumores

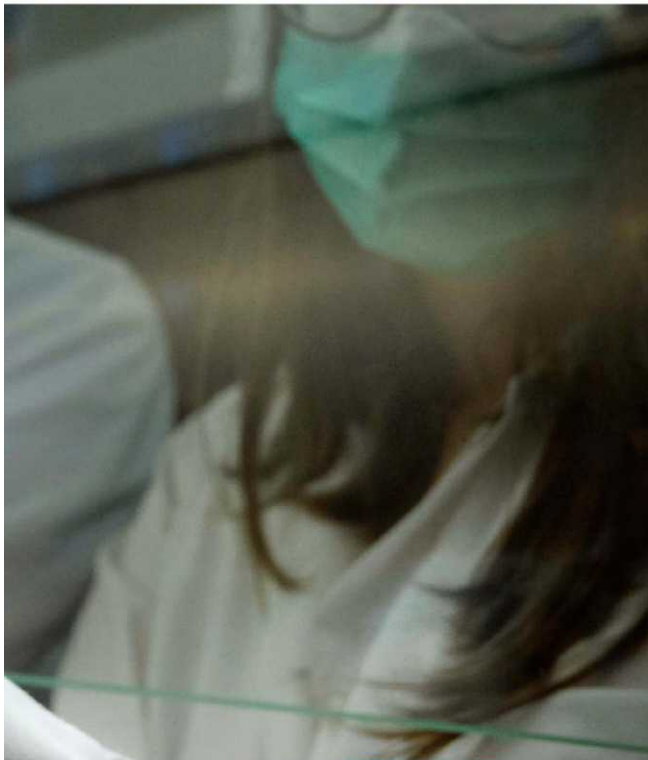
suponen un reto clínico, dado que la supervivencia de los pacientes está muy lejos de ser la óptima sobre todo debido a la falta de buenas terapias moleculares e inmunológicas dirigidas contra los mismos».

En este caso concreto, cuenta que modifican dos letras de todo el genoma del ratón para establecer este modelo animal. «Es un proceso que lleva tiempo y que es complejo a nivel técnico, pero es factible. La verdad es que, pese a esa complejidad, tuvimos suerte. Los ratones se pudieron generar a la primera, tal como estaba planeado, y todos los controles indicaron que la modificación genética realizada se había conseguido hacer de la forma esperada», informa el tam-

bién vicedirector del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca.

A su parecer, este proyecto es innovador porque se ha generado un modelo animal para una diana concreta y con el fin de mimetizar lo que haría un fármaco dirigido contra ella. A través de diversas técnicas genéticas, también pudieron después generar distintas cepas de ratón que presentasen niveles diferentes de inhibición de la molécula diana. Por este motivo, llaman a estos ratones como fármaco-miméticos, porque recapitulan a la perfección los efectos positivos y negativos de fármacos en función de su grado de actividad.

«Gracias a ello, estos ratones nos



permitieron investigar si la inactivación de la actividad biológica de Vav2 era suficiente para parar el crecimiento de los tumores, determinar los niveles de inhibición de Vav2 mínimos que conseguir para dicho efecto y, también, predecir los efectos secundarios causados por dicha inhibición en los órganos sanos en función del grado de inhibición conseguido de la diana», apunta Bustelo, que indica que estos modelos animales posibilitaron abordar otra cuestión relevante: si existen ventanas terapéuticas en las que es posible obtener efectos antitumorales positivos sin generar al mismo tiempo efectos colaterales negativos.

Este paso al frente para ganar la

batalla al cáncer se diferencia de otros en que media procesos clave en la malignidad de los tumores, como son la capacidad de proliferación exacerbada y el mantenimiento de un alto grado de indiferenciación de las células tumorales. En esta línea, detalla que estas dos propiedades, por ejemplo, son las que determinan los diagnósticos peores en el caso de los pacientes de tumores de cabeza y cuello. De igual forma, han visto en trabajos anteriores que esta molécula es importante para la diseminación, entrada y supervivencia de las células cancerosas en órganos sanos de los pacientes con cáncer, un proceso que recibe la denominación de metástasis.

La principal ventaja de este proyecto, en su opinión, es que con estos ratones han demostrado que la inhibición que afecta a las propiedades de las células tumorales de esta proteína frena el desarrollo tumoral. Además, han visto que, mientras se mantengan unos niveles mínimos de actividad, su inhibición no acarrea efectos colaterales en los órganos sanos.

Para llegar hasta el punto en el que se encuentran en la actualidad han invertido más de seis años. Y es que solo en generar y después incrementar el número de ratones han tardado alrededor de dos años. Y que los experimentos de generación de tumores en los modelos animales son también muy largos en cuanto a ejecución. «Todos los estudios en cáncer, y en muchas otras patologías, conllevan tiempos de ejecución largos dado que, además del tiempo necesario para la realización de los experimentos, el desarrollo del cáncer lleva muchos meses desde que se inicia hasta que se desarrolla completamente», detalla.

La idea llegó, según admite Xosé R. Bustelo, «por pura necesidad», ya que contaban con la diana de interés y querían validarla. Lo demás, prosigue, es un diseño tecnológico siguiendo el principio de 'elemental querido Watson' aplicado al conocimiento de la biología molecular.

De cara al futuro, en el caso concreto de Vav2, van a seguir trabajando con esta diana para saber qué efectos induce en las células tumorales, cuál es el espectro de tumores completo que son dependientes de ella para su crecimiento y, por supuesto, vías para inhibirla desde un punto de vista farmacológico.

Otra línea de investigación es saber cómo influye su actividad en la expresión de genes de las células tumorales, una aproximación experimental que les está ayudando, por ejemplo, al desarrollo de nuevas firmas diagnósticas. «Hay trabajos ya en evaluación por revistas científicas que, espero, publiquen estos avances a lo largo de este año».

XOSÉ R. BUSTELO, VICEDIRECTOR DEL CENTRO DEL CÁNCER DE SALAMANCA

«Convendría una política más agresiva, activa y estable de las áreas científicas y tecnológicas»

Xosé R. Bustelo, vicedirector del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca y coordinador del proyecto, considera que se ha avanzado de la mano de iniciativas como la Escalera de Excelencia. Gracias a ella, añade, se ha podido invertir en la captación de talento joven y de fondos internacionales, en ciencia de calidad y en la actualización y mejora de las infraestructuras científicas. Sin embargo, reclama que todavía están esperando la financiación basal que fue aprobada por unanimidad en las Cortes el año pasado. «No hemos visto un solo euro hasta ahora de lo prometido. Sé que son tiempos difíciles, pero justamente es ahora cuando hay que invertir en ciencia y en tecnología».

También sostiene que es fundamental un aumento muy considerable en los fondos de investigación dedicados a los grupos de Castilla y León. A esto se debería unir, en su opinión, que el uso sea mucho más flexible por parte de los científicos. En esta línea, Bustelo echa la culpa

tanto a la Junta como a los gobiernos españoles que, con independencia del partido político, tampoco han hecho mucho a lo largo de los últimos 15 años. «Convendría una política mucho más agresiva, activa, estable y de largo recorrido en cuanto al fortalecimiento de las áreas científicas y tecnológicas de nuestra región», expone.

Y es que, según subraya Bustelo, las políticas no dan fruto de un año para otro. No obstante, agrega que, si no se implementa de forma consistente, habrá que lamentarse en las próximas décadas en términos de falta de competitividad económica y emigración de gente joven cualificada.

El coordinador del proyecto asegura que la sociedad sí que premia la innovación y el talento, prueba de ello es el entusiasmo y el apoyo que brindan las asociaciones de pacientes y los propios pacientes. Sin olvidar, por supuesto, la inversión que realizan, como es el caso de la Asociación Española contra el Cáncer.



Xosé R. Bustelo, coordinador del proyecto.