

## Cerco al cáncer de pulmón

**Científicos del Centro de Investigación del Cáncer** de Salamanca definen una nueva forma de atacar a esta enfermedad / La identificación de nuevas moléculas oncogénicas ofrece oportunidades terapéuticas en tumores en los que dichas moléculas u otros elementos cooperantes desempeñan un papel fisiopatológico

PÁGINAS 2 Y 3



&gt; SALAMANCA

# Cerco al cáncer de pulmón

Científicos del Centro de Investigación del Cáncer definen una nueva forma de atacar a una de las enfermedades más letales. Por **E. Lera**

El cáncer de pulmón es el más letal de todos los tipos de tumores. Una característica clave es que tarda mucho tiempo en dar señales. Es más, cuando da síntomas es porque se encuentra en una fase muy avanzada, donde las posibilidades se reducen. El adenocarcinoma de pulmón es el subtipo de cáncer de pulmón más prevalente. La principal causa detrás de esta enfermedad sigue siendo fumar cigarrillos, si bien entre un 20 y 25% de los casos son pacientes que nunca fumaron y dentro de ese grupo, muchas mujeres. ¿Las causas? Se están estudiando la exposición al humo de leña, el tabaquismo pasivo, el ambiente o factores genéticos.

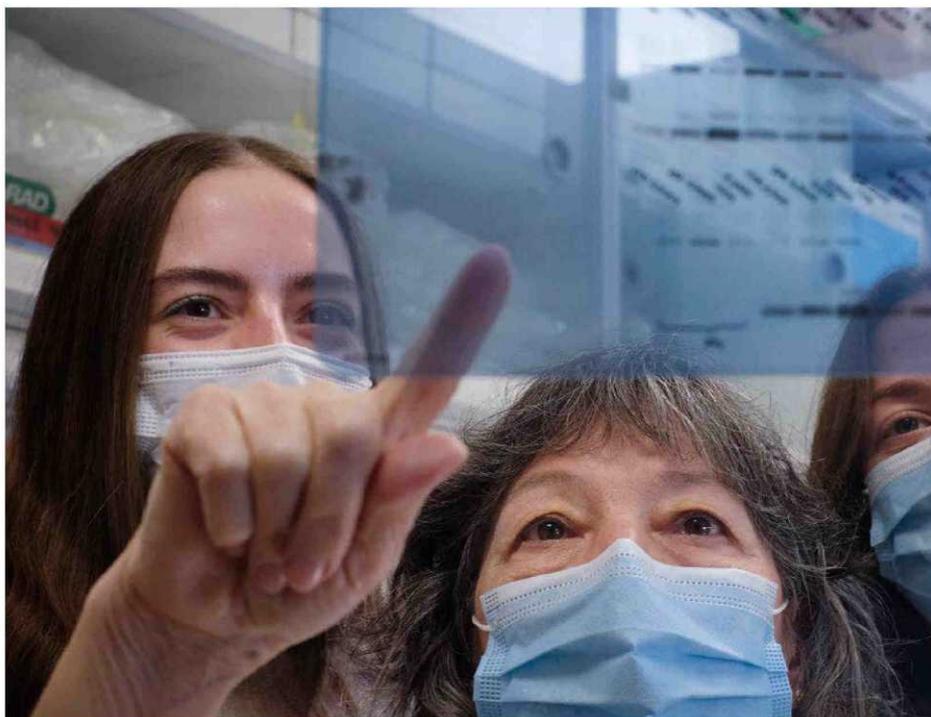
Las personas que lo sufren pueden experimentar los siguientes síntomas: fatiga, tos, tos con flema, moco o sangre, falta de aire, pérdida de apetito, pérdida de peso involuntaria, ronquera o dolor en el tórax. Respecto a su tratamiento, existen varias formas de abordarlo, como son cirugía, radioterapia, quimioterapia, incluyendo la inmunoterapia, y terapias dirigidas. Y la tasa de supervivencia a cinco años varía en función del estadio en el que se encuentre el tumor, yendo desde un 59% para los estadios más iniciales a un 5,8% para aquellos más agresivos ya metastatizados.

Para cortar el paso, la mejor arma es la investigación. Científicos del Centro del Cáncer de Salamanca han hallado una nueva forma de atacar al cáncer de pulmón. El proyecto consistió en determinar el posible papel tumorigénico de la activación de la vía de transducción de

señales MEK5/ERK5 en esta enfermedad. «ERK5 es una proteína que se activa por otra llamada MEK5. En condiciones normales, estas proteínas se activan en respuesta a diferentes estímulos y transmiten una señal que hace que la célula responda adecuadamente y se divide de manera controlada en el organismo. Pero en condiciones patológicas, cuando el estímulo recibido es continuo, como, por ejemplo, el estrés o el tabaco, o cuando uno de los componentes de la ruta está *mutado*, es decir, malformado, esto provoca que esta ruta permanezca continuamente activa y escape al control de la proliferación, pudiendo desencadenar la aparición o progresión de un tumor», explica la investigadora Azucena Esparis Ogando.

Por tanto, para averiguar si la activación continua de ERK5 estaba implicada en la generación de tumores, se embarcaron en el desarrollo de un modelo de ratón transgénico que expresase la proteína MEK5 siempre activa y, en consecuencia, la respuesta proliferativa de la célula evadiese el sistema de control normal.

El desarrollo de este modelo animal conllevó la manipulación genética de MEK5. Lo que hicieron, según detalla, fue mutar o, en otras palabras, sustituir el código genético de dos aminoácidos del gen, en concreto una serina y una treonina, por el código genético del ácido aspártico. «Esta sustitución hace que la proteína MEK5 esté siempre activa y, en consecuencia, mantiene a ERK5 siempre activo. Una vez ge-



Investigadores revisan una radiografía en el Centro del Cáncer de Salamanca. R. GRÁFICO: ENRIQUE CARRASCAL

nerada esta mutación en el gen y comprobada su funcionalidad, este gen MEK5 mutado se inyectó en ovocitos fertilizados de hembras de ratones de experimentación, mediante procedimientos estandarizados en el laboratorio». Y se analizó, añade, la descendencia de estas hembras en búsqueda de ratones que expresasen esa forma activa de MEK5.

En estos ratones se siguió su evolución para analizar la aparición de tumores. Y de todos los órganos analizados, fue el pulmón en donde se observó el desarrollo de masas tumorales que fueron clasificadas como adenocarcinoma. Este hallazgo sentó las bases para posteriores estudios, encaminados a demostrar si atacar a MEK5 y ERK5 represen-

ta una buena opción para el tratamiento del cáncer de pulmón.

Este equipo salmantino ha demostrado que una activación aberrante, sostenida de manera continua, de la proteína ERK5 desencadena la aparición de adenocarcinoma de pulmón en ratones, cuyas características son indistinguibles de los adenocarcinomas de pulmón humanos. Y que su activación o sobreexpresión, es decir, los niveles de proteína por encima de los normales se relacionan con mal pronóstico de los pacientes.

También han observado experimentalmente, mediante ensayos en ratones, que tanto la inhibición farmacológica de la vía MEK5/ERK5 como la eliminación de su expresión por métodos genéticos, redu-

cen el tamaño del tumor. Y que el uso combinado de inhibidores de MEK5 o de ERK5 con fármacos habitualmente usados en la clínica, impiden el crecimiento tumoral. Por tanto, incide que este trabajo abre la puerta a nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de esta dolencia.

Los datos obtenidos de este estudio han sido el resultado de una combinación de técnicas genéticas, entre ellas la tecnología de CRISPR/Cas9, que permiten manipular la expresión de un determinado gen y, en consecuencia, la expresión de la proteína correspondiente, farmacológicas, mediante el uso de fármacos dirigidos contra las proteínas objeto de estudio, y bioquímicas, que han ofrecido la posibilidad



El científico Adrián Sánchez Fernández. EL MUNDO

co», afirma antes de añadir que la limitación en este campo es la ausencia de fármacos dirigidos contra estas proteínas en estadio clínico.

Esfuerzos para superar ese freno podrían ser, a su parecer, ofrecer nuevas oportunidades para combatir esta enfermedad. Y este grupo del Cáncer de Salamanca está trabajando en esta dirección. De hecho, están inmersos en un proceso de negociación con una industria farmacéutica estadounidense que ha desarrollado inhibidores de ERK5. Esperan poder obtener estos compuestos inhibidores para poder probar su eficacia en el cáncer de pulmón.

Esta idea surgió, reconoce Esparís Ogando, porque ya sabían que la proteína ERK5 se encontraba activa en diferentes tipos de cáncer, pero desconocían si esta activación podría desencadenar la aparición de tumores. Entonces, lo primero que hicieron para responder a esta cuestión fue generar un ratón transgénico diseñado para que la vía de transducción de señales MEK5/ERK5 se mantuviese constantemente activa provocando así la transmisión de señales de forma descontrolada.

«El resultado fue, como ya sabemos, la aparición de adenocarcinoma de pulmón. Posteriormente observamos en muestras de tumores de pacientes con adenocarcinoma

pulmonar que esta vía de señales está constitutivamente activa, y que se correlaciona con mal pronóstico. Y, finalmente, mediante estudios preclínicos demostramos que el ataque a estas proteínas frena el crecimiento tumoral», recalca.

Los resultados de este trabajo indican que están ante una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento del adenocarcinoma de pulmón. Pero esta circunstancia, dice, conlleva la selección de pacientes que puedan beneficiarse de terapias dirigidas contra estas proteínas. Con respecto a este punto, la identificación de genes o conjuntos de genes que fueran un sensor indicativo de la implicación de esta ruta en la progresión tumoral representaría «un avance muy valioso» en la selección minuciosa de pacientes. Y, precisamente, en la actualidad están enfocados en la búsqueda de una firma molecular que les permita identificar tumores sensibles a la inhibición de las proteínas MEK5 y ERK5.

Aparte de la identificación de pacientes candidatos a recibir terapia dirigida contra estas proteínas, la investigadora tiene claro que es necesario el desarrollo de fármacos altamente específicos, potentes y con nula o baja toxicidad, con vistas a su uso en la práctica clínica. Con este propósito, están colaborando con empresas nacionales y americanas.

## AZUCENA ESPARÍS OGANDO / INVESTIGADORA DEL CENTRO DEL CÁNCER

### «Si dejamos en manos de terceros la ciencia, tendremos que pagarla muy cara»

Azucena Esparís Ogando, investigadora del Centro del Cáncer de Salamanca, asegura que uno de los problemas de Castilla y León es su escasa experiencia en el impulso de la investigación biomédica, y esto ocasiona que la investigación científica en este campo se encuentre por detrás de otras comunidades autónomas. «Se han hecho iniciativas plausibles, pero a veces no se mantienen a medio plazo».

En su opinión, es importante que los profesionales de la ciencia tomen conciencia de la capacidad que tienen de generar riqueza. «Es indudable que, en nuestro país, los científicos no estamos entrenados para sacar suficiente rendimiento de nuestro conocimiento. Debemos exigir más, porque esto puede repercutir en nuestro bienestar social y económico. Esta es una asignatura pendiente en nuestra comunidad y en España», expone.

Para esta investigadora, la so-

ciudad necesita educación científica. «En general, la investigación científica está bien valorada. Sin embargo, hay sensación de que los avances científicos acabarán llegando a nosotros, aunque no los generemos. Esto es cierto, pero cuesta mucho dinero. Si dejamos en manos de terceros estos avances, tendremos que pagarlos muy caros, que es lo que está ocurriendo».

Y es que, según comenta, se apuesta muy poco por la innovación. «El problema en España es que vemos la ciencia como un gasto y no como una inversión. Cuando individualmente hablas con las personas, parece que todo el mundo está de acuerdo en que es necesario invertir en ciencia para un buen desarrollo y crecimiento del país, pero a la postre no se acaba invirtiendo lo suficiente en ello. Y esto se debe a que los gobernantes no se encuentran presionados por la sociedad».



La investigadora Azucena Esparís Ogando.

de desvelar el papel de ERK5 en el desarrollo de cáncer de pulmón.

A pesar de los avances en las estrategias de tratamiento, Azucena Esparís Ogando apunta que tiene un mal pronóstico, sobre todo en las etapas metastásicas avanzadas. Por lo tanto, se requiere la identificación de nuevas dianas contra las cuales sea posible el desarrollo de fármacos.

«El conjunto de todos nuestros estudios, tanto clínicos, como genéticos y farmacológicos han demostrado que estas proteínas MEK5 y ERK5 deben ser consideradas como nuevas dianas terapéuticas para tratar a pacientes con adenocarcinoma de pulmón y probablemente otros tipos de tumores en los que estas proteínas tienen un papel patológi-