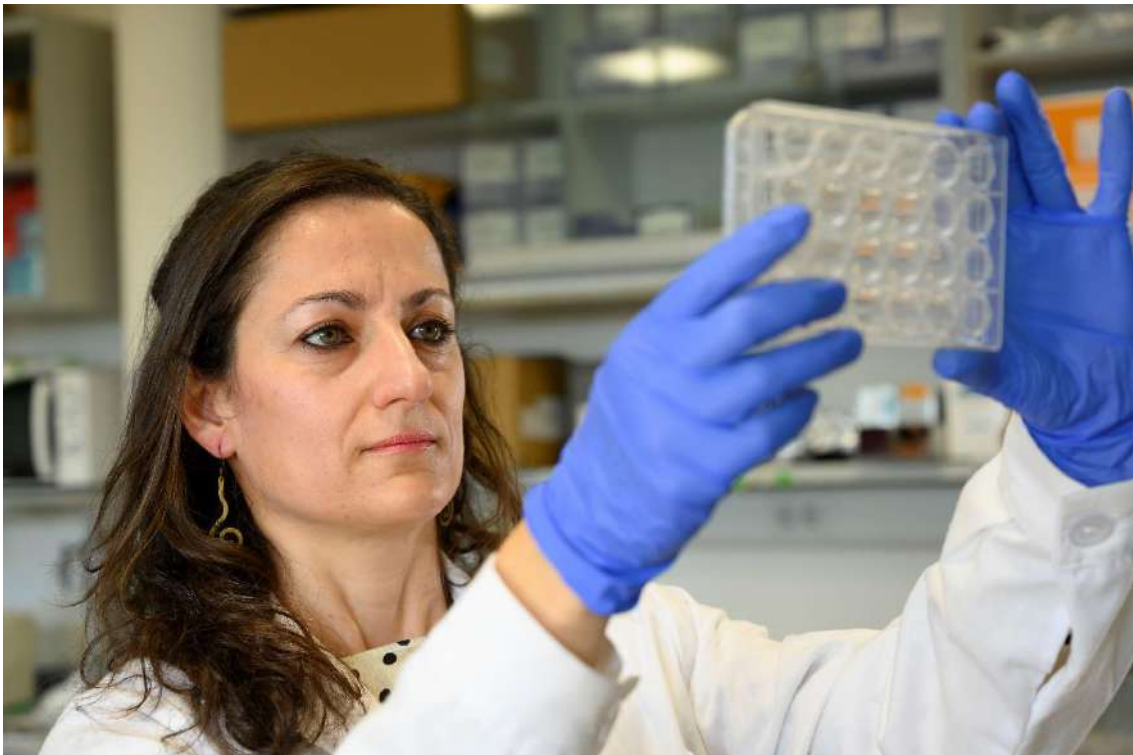


Madrid, jueves 19 de agosto de 2021

Indagando en las claves genéticas del cáncer

- Equipos del CSIC se adentran en la conversión de las células normales en células egoístas para desarrollar métodos de diagnóstico más precisos y tratamientos más eficaces



Sandra Blanco, experta en transcriptómica del cáncer en el Centro de Investigación del Cáncer. /César Hernández

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”.

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.

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:

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

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 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”.

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.

Abel Grau / CSIC Comunicación