

[EL REPORTAJE DEL DÍA]

ONCOLOGÍA Investigaciones en torno a tumores de mama, dermatológicos y óseos han recibido el apoyo de las Ayudas 2008 de Investigación de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Los beneficios del aceite de oliva, el estudio de casos hereditarios sin mutación BRCA y la estrecha

relación con el cáncer de pulmón protagonizan las investigaciones en torno al cáncer mamario, mientras que las alteraciones cromosómicas y los genes reguladores destacan en nuevos estudios en tumores de Ewing. En melanoma despunta la búsqueda de diferentes dianas terapéuticas.

La AECC y la investigación prosiguen la batalla

■ Ana Callejo / José A. Plaza

Las becas concedidas a proyectos de investigación oncológica por la Asociación Española Contra el Cáncer han recaído en 2008 en estudios sobre cáncer de mama, melanoma y tumores de Ewing. Javier Benítez, Roger Gomis, Javier Menéndez y María S. Soengas (en el apartado de proyectos generales), y Javier Alonso (en el de cáncer infantil) han sido los elegidos.

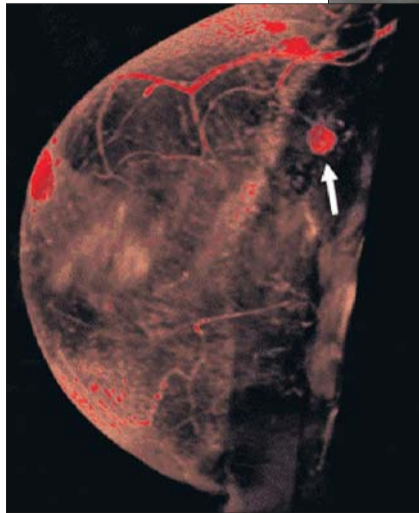
Alimentación, cáncer de mama y su estrecha relación

El 2009 ha sido declarado como el Año Internacional sobre Alimentación y Cáncer. Javier Menéndez, coordinador de la Unidad de Investigación Traslacional del Instituto Catalán de Oncología (ICO), en Gerona, lleva once años trabajando en la relación existente entre dieta, nutrición y cáncer. Empezó en el Hospital 12 de Octubre, de Madrid, y continuó su andadura en la Universidad de Berkeley, en California, y en la Universidad de Northwestern, en Chicago. Ahora, de nuevo en nuestro país, ha logrado

la financiación de la Asociación Española Contra el Cáncer y Ausonia para un proyecto titulado *Neosíntesis de ácidos grasos en la patogénesis del cáncer de mama*.

"El principal propósito es buscar elementos moleculares y celulares comunes entre obesidad, diabetes y cáncer. En la intimidad molecular estas tres enfermedades tienen mucha relación", ha explicado Menéndez a DIARIO MÉDICO. "Hace unos años se descubrió que las mujeres diabéticas que toman metformina disminuyen su riesgo de cáncer de mama hasta un 40 por ciento". Por otro lado, "sabemos que todos los oncogenes o genes supresores son incapaces de producir un genotipo maligno si antes no hay un cambio metabólico. La alteración energética se produce en las primeras etapas, o posiblemente antes, del desarrollo tumoral".

Uno de los hallazgos del grupo de Menéndez ha sido publicado el pasado mes de diciembre en la revista *BMC Cancer*. El estudio, realizado en colaboración con Alberto Fernández, responsable del Grupo de Investigación de Control Analítico, Ambiental, Bioquímico y Alimentario de la Universidad de Granada, y Antonio Segura, miembro del mismo grupo,



Un estudio del ICO, en colaboración con la Universidad de Granada, ha mostrado el efecto anti-HER2 de compuestos fenólicos extraídos de aceite de oliva virgen extra en líneas celulares de cáncer de mama.

ha concluido que el aceite de oliva virgen extra puede ayudar a combatir el cáncer de mama.

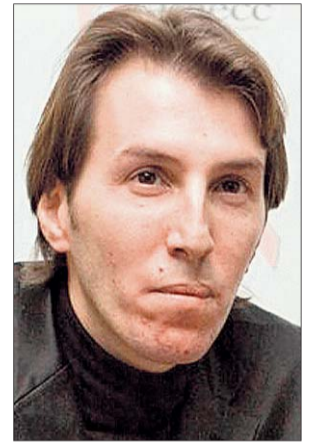
Los científicos han confirmado la bioactividad de los polifenoles presentes en el aceite de oliva en líneas celulares del cáncer de mama. Para extraer los compuestos fenólicos de aceite de oliva virgen extra han utilizado métodos de extrac-



ción en fase sólida seguida de cromatografía líquida semipreparativa para aislar fracciones de aceites comerciales, y posteriormente técnicas separativas (electroforesis capilar y cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas) para comprobar la pureza y composición de las fracciones. Estas fracciones fueron analizadas en su capacidad anticancerí-

gena tanto frente a cáncer de mama HER2 positivos como HER2 negativos, utilizando modelos *in vitro* y evaluando el efecto de las fracciones polifenólicas en la expresión y activación de la oncoproteína HER2 mediante métodos inmunoanalíticos específicos para HER2.

Según Menéndez, "se prevé que en 2030 el cáncer sea



Javier Menéndez, del ICO.

la enfermedad que más muertes provoque. Este proyecto busca el modo de convencer a las mujeres de que sus hábitos de vida influyen en el desarrollo del cáncer de mama. Tenemos que evitar el sobrepeso porque muchas patologías están relacionadas con el consumo energético".

Menéndez ha comentado que en Estados Unidos, donde trabajó durante cinco años, este tipo de iniciativas están más implantadas. "A los investigadores de mi laboratorio que acaban de empezar su carrera profesional les digo que si están cansados de hacer investigación se pasen por el hospital de día donde ponen quimioterapia a las pacientes".

■ (*BMC Cancer*; DOI: 10.1186/1471-2407-8-377).

Casos hereditarios de mama sin mutación BRCA, a estudio

Javier Benítez, del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), trabaja en cáncer de mama hereditario. Alrededor de un 5 por ciento de los casos, igual que en ovario, tienen componente familiar, con neoplasias que se presentan a una edad más temprana que en el resto de los casos esporádicos. Pero, "a pesar de todos los esfuerzos realizados durante los últimos 15 años, la mayor parte de los casos no se pueden explicar desde el punto de vista genético".

Las mutaciones en los dos genes conocidos hasta el momento, BRCA1 y BRCA2, y en otros de susceptibilidad menos frecuentes (PTEN, STK11, P53, CHEK2, PALB2 y BRIP1), explican sólo el 25

Se han hallado tres regiones genómicas candidatas, cada una de ellas, a contener un gen BRCA que explique el cáncer familiar

por ciento de los casos familiares, "con las repercusiones que esto tiene para el asesoramiento genético del 75 por ciento restante de las familias".

¿Por qué no se avanza?

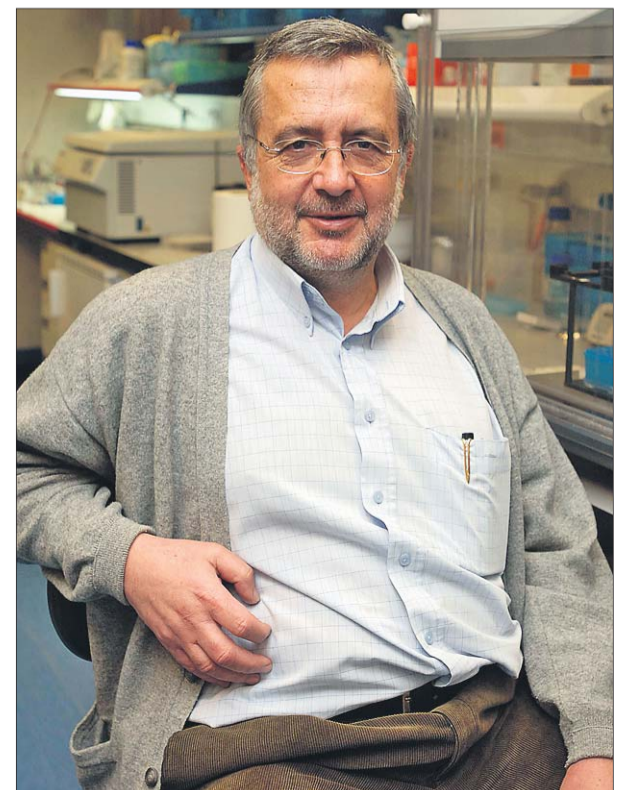
Benítez cita varias explicaciones que sugieren por qué se ha fallado, hasta el momento, en la identificación de otros genes de susceptibilidad responsables de un mayor número de familias: los criterios de selección familiar, las diferencias en el *background* genético y la he-

terogeneidad clínica y genética son, a su juicio, algunos de los motivos más importantes.

El proyecto presentado a la AECC pretende identificar nuevos genes desde distintas estrategias. Entre ellas destaca un análisis de ligamiento que se ha realizado en 41 familias con cáncer de mama sin mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 utilizando un panel de 6.000 polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP) que cubren todo el genoma. Este estudio "ha mostrado la existencia

de tres regiones candidatas a contener cada una de ellas un gen BRCA que explique, al menos, un 10 por ciento de casos".

El próximo paso es secuenciar las regiones con el nuevo sistema de secuenciación de *high throughput* para megabases. El objetivo es localizar el gen candidato localizado en cada una de esas regiones, para, posteriormente, "analizar 800 familias con cáncer de mama sin mutación en los genes BRCA para validar los genes candidatos y poder trasladar a la clínica los resultados". Sobre esta base, Benítez cree posible identificar genes que expliquen un 20 por ciento de los casos de familias sin mutación.



Javier Benítez, del CNIO.

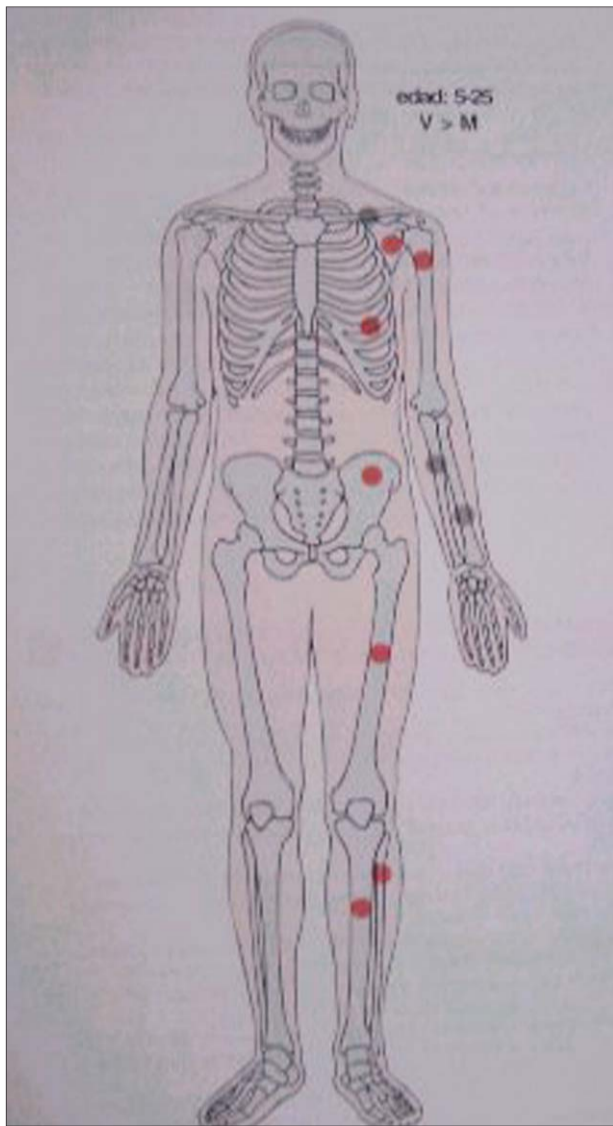
[EL REPORTAJE DEL DÍA]

Los tumores de Ewing con más de tres alteraciones cromosómicas son más graves

El equipo de Javier Alonso, del Instituto de Investigaciones Biomédicas, trabaja en cáncer infantil, especialmente en retinoblastoma y tumores de Ewing. El proyecto becado por la AECC está centrado en este último tipo de neoplasias, consideradas huérfanas (en España hay entre 30 y 35 nuevos casos al año). Los objetivos globales son la identificación de nuevas dianas terapéuticas y marcadores y moléculas con valor pronóstico y predictivo. Alonso ha explicado que "la quimioterapia ha tocado techo en estos tumores, y la supervivencia se ha estancado en un 65 por ciento".

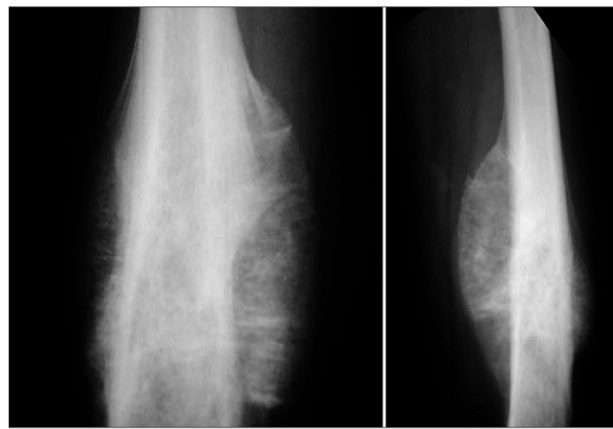
Los tumores de Ewing se caracterizan por una traslocación cromosómica que da lugar a un ARN mensajero y a una proteína quimérica oncogénica, que por sí sola, como factor de transcripción, puede hacer aparecer el tumor.

Se trata de una proteína implicada en la regulación génica, conocida como *ews/fli1*. Hay numerosos genes implicados en el proceso, pero el grupo de Alonso se ha centrado, por el momento, en dos: CCK y



DAX1. En el caso del primero, regulador de la expresión de enzimas pancreáticas y factor de crecimiento en Ewing, "al inhibirlo, las células cancerosas proliferan menos. El siguiente paso es trabajar sobre la hormona CCK, que se une a recepto-

res de membrana celulares, usando antagonistas de estos receptores". Con respecto al segundo gen, también está inducido por la citada proteína quimérica y actúa como regulador transcripcional y de las síntesis de esteroides. Igual que sucede



Localización tumoral

En la imagen de la izquierda se describen las zonas más comunes de aparición de los tumores de Ewing; arriba, radiografías de fémur afectado.

CCK y DAX1 son los genes estudiados: sus funciones naturales no guardan relación con los tumores de Ewing, pero ambos los desencadenan

con CCK, su función natural está alejada de los tumores de Ewing, por lo que los investigadores pusieron especial empeño en averiguar el porqué de su implicación en este tipo de cáncer. DAX1 regula el ciclo celular en Ewing, por lo que al inhibirlo las células dejan de crecer, pero de forma más significativa. Si lo bloqueamos, directamente no aparecen los tumores".

El siguiente objetivo es saber cómo regula el ciclo celular e identificar las regiones que son vitales para el

proceso; el último paso sería diseñar moléculas que interfirieran con su función.

Marcadores predictivos

En cuanto a los marcadores de pronóstico, Alonso colabora con el grupo de Juan Cruz Cigudosa, del CNIO. Según han determinado, los tumores de Ewing con más de tres alteraciones cromosómicas son mucho más agresivos y resistentes que los que tienen menos mutaciones. Los investigadores creen que este factor pronóstico tiene más valor predictivo que los que se utilizan actualmente en clínica.

En la serie tumoral que han estudiado han observado que el 50 por ciento de ellos dispone de más de tres alteraciones. Alonso espera que "en un año o año y medio podamos detectar las mutaciones en la clínica".

Buscan dianas terapéuticas útiles en casos tempranos de melanoma

El potencial maligno del melanoma se establece en fases muy tempranas de la enfermedad. De esta afirmación parte el estudio de María S. Soengas, del CNIO y del Hospital 12 de Octubre, de Madrid.

La especialista asegura que melanomas primarios de espesor fino (de hasta 4 milímetros) tienen un gran potencial invasivo y un pronóstico desfavorable, por lo que estudiar mecanismos implicados en la iniciación y progresión de este tipo de neoplasias, algunos de los cuales pueden ser modulados por factores tanto genéticos como medioambientales, podría ser clave.

El equipo de Soengas analizará muestras de tejido humano, procedentes de pacientes del 12 de Octubre, para realizar ensayos funcionales en cultivos celulares. El objetivo final, según la investigadora, es la localización de nuevas dianas terapéuticas, necesarias para mejorar las cifras de la enfermedad: en su fase metastásica, la supervivencia media de pacientes de melanoma no ha mejorado en los últimos 30 años, y se sitúa en 6-10 meses.

Investigan los mecanismos por los que las células del tumor mamario van al pulmón

¿Por qué se va el tumor de mama al pulmón? ¿Por qué las células que colonizan al pulmón son distintas de las que van al hueso? La explicación es que hay un tipo de comunicación entre estas células tumorales y su entorno, o estroma del tumor, que favorece su crecimiento en ese contexto. Unas células epiteliales del cáncer de mama que van a colonizar el pulmón en el fondo lo que se encuentran es un territorio hostil; por eso, lo que tienen que conseguir es algún tipo de mecanismo para negociar su estancia en ese territorio.

Éste es el objetivo del proyecto de investigación oncológica coordinado por Roger Gomis, del Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona), y que lleva por título *Estudio de los mecanismos moleculares de la metástasis del cáncer de mama a pulmón: función y potencial terapéutico de genes supresores de metástasis*.

Los genes supresores de metástasis son los encargados de evitar que las células epiteliales del tumor de mama puedan colonizar los pulmones

El estudio se basa en un sistema de identificación o pesca de genes que son importantes en la metástasis del cáncer de mama del tipo estrógeno receptor negativo a pulmón. Este sistema se desarrolló en el Laboratorio de Joan Massagué, director adjunto del IRB Barcelona. "Aprovechamos algunos de estos genes identificados, en concreto los que actúan como

supresores de metástasis. Si estos genes están presentes, las células tumorales no pueden colonizar los pulmones", ha explicado Gomis a DIARIO MÉDICO.

Sobre el origen de estos genes identificados, Gomis ha afirmado que algunos de estos genes están relacionados con proteínas de matriz extracelular y otros con la supervivencia de las células. "Nos concentramos en aquellos que tienen más potencial terapéutico. Creemos que hay mecanismos que permitirían la estimulación de estos genes supresores".

Parte del camino andado

Los investigadores han superado etapas importantes de la investigación como la identificación de estos genes supresores y la validación de su función, es decir, com-



Roger Gomis y Joan Massagué, en su laboratorio de metástasis del IRB Barcelona.

probar que realmente no son marcadores circunstanciales de la metástasis en pacientes sino que son agentes causales de ésta. "Una vez tengamos resuelto este puz-

le seremos capaces de comprender cómo estos genes facilitan el proceso de metástasis o dejan de hacerlo. Si logramos averiguar este mecanismo podremos iden-

tificar las distintas ventanas donde hay potencial terapéutico para utilizar estos genes, mientras que si se hace al revés el éxito dependerá de la suerte".

IRB BARCELONA