

L'ICO de Girona descobreix per què alguns càncers de mama no responen a fàrmacs

Les cèl·lules malignes de certs tumors utilitzen l'autofàgia per reciclar les proteïnes danyades

NÚRIA ASTORCH / Girona

- Científics de l'Institut Català d'Oncologia (ICO) de Girona i de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (Idibgi) han descobert el mecanisme pel qual les cèl·lules cancerígenes

Prop del 25% dels tumors de mama tenen una quantitat anormalment elevada del gen HER2, responsable de la producció de la proteïna del mateix nom. Són el que es denomina tumors HER2+. La proteïna HER2 està implicada en la divisió cel·lular, de manera que les cèl·lules tumorals que la sobreexpressen creixen i es divideixen més ràpidament. Això fa que el càncer sigui més agressiu i tingui un pitjor pronòstic. Per combatre aquesta circumstància, els pacients amb càncer de mama HER2+ es tracten habitualment amb trastuzumab, un anticòs monoclonal contra l'oncogen HER2. No obstant això, s'ha vist que un elevat nombre de pacients no responden al tractament des d'un inici (resistència intrínseca) i que la gran majoria dels que responden al tractament s'hi tornen resistentes en menys d'un any (resistència adquirida).

Ara, un estudi de la unitat de recerca translacional que l'ICO té a Girona ha descrit el mecanisme pel qual les cèl·lules cancerígenes es tornen resistentes a certs fàrmacs. En concret, els científics han vist que, en el subtipus de càncer de mama denominat HER2+, les cèl·lules malignes utilitzen l'autofàgia, un procés de digestió dels propis elements de la cèl·lula, per fer-se resistentes als anti-

d'alguns dels tumors de càncer més agressius es tornen resistentes a certs fàrmacs. Aquest grup de científics, entre el qual hi ha l'investigador Javier Menéndez, han vist que en aquest tipus de càncer les cèl·lules malignes utilitzen

l'autofàgia o autocanibalisme per reciclar les proteïnes danyades pels fàrmacs, de manera que aquests perdin eficàcia. Davant d'aquesta troballa, l'ICO experimenta amb una combinació de fàrmacs que redueixen l'autofàgia.



Els investigadors Oliveras, Menéndez i Vázquez-Martín, en una imatge d'arxiu.

cossos monoclonals.

L'estudi, que ha estat publicat a la revista científica en línia *Plosone*, està elaborat per Alejandro Vázquez-Martín, Cristina Oliveras-Ferraro i Javier Menéndez, de l'ICO Girona i l'Idibgi. Aquest mateix equip és el que fa poc va arribar a la conclusió, per mitjà de dos estudis diferents, que un fàrmac per a la diabetis ajuda a reduir el risc de tenir alguns tipus de càncer de mama.

Autocanibalisme

- L'autofàgia o autodigestió és un procés freqüent en les cèl·lules sanes i el seu funcionament normal prevé del càncer, ja que permet eliminar grossa cel·lular que podrà afavorir alteracions en el material genètic. Però aquest mateix procés pot promoure la supervivència de les cèl·lules cancerígenes, ja que l'activen per reciclar les proteïnes danyades pels fàrmacs antitumorals, la qual cosa provoca que aquests perdin eficàcia i la cèl·lula es faci resistent. Aquest és el primer estudi que demostra la rellevància de l'autofàgia en la resistència a tractaments moleculars adreçats específicament contra una diana tumoral, en aquest cas l'oncoproteïna HER2.

Combinació experimental de medicaments

- Els resultats d'aquest estudi obren la porta a combinar diferents fàrmacs per millorar el tractament dels tumors de mama més agressius i els que tenen un pitjor pronòstic. Mitjançant l'ús de fàrmacs experimentals i tècniques de silenciament genètic, els investigadors han demonstrat que la inhibició de l'autofàgia fa que les cèl·lules resistentes es tornin sensibles un altre cop al fàrmac trastuzumab. Segons han destacat, aquests resultats permeten utilitzar compostos antiautofàgics conjuntament amb l'administració de trastuzumab en les pacients HER2+. I en aquest sentit, de manera experimental, a l'ICO Girona ja s'està estudiant l'efecte antitumoral de la combinació de trastuzumab amb clorquinina, un fàrmac utilitzat històricament en el tractament de la malària i que és capaç de disminuir l'activitat autofàgica.

A Europa, el càncer de mama és el més freqüent en el sexe femení (un de cada quatre tumors en dones és de mama) i també el que provoca més morts. A Catalunya, el càncer de mama provoca uns 4.600 casos nous cada any i unes 1.000 morts.

CESM SE REÚNE CON JIMÉNEZ Y LE PIDE QUE APROVECHE ESTE ÓRGANO PARA IMPLICARSE EN BOLONIA

Educación y Sanidad deciden crear la comisión interministerial en septiembre

Trinidad Jiménez y Ángel Gabilondo pusieron ayer la primera piedra para la creación de la comisión interministerial que surgirá en septiembre.

Los ministerios de Sanidad y Educación ya han sentado las bases para la creación de la comisión mixta interministerial que demanda desde hace años la profesión médica. Según destacaron ayer Trinidad Ji-

ménez y Ángel Gabilondo, este órgano comenzará su andadura a finales de septiembre, estará compuesto por técnicos y tendrá dos grupos de trabajo. El primero abordará los temas de formación, homologa-

Formación, homologación de títulos de licenciados extracomunitarios, capacitación y planificación de recursos humanos, las primeras cuestiones a tratar

ción de títulos de licenciados extracomunitarias, capacitación y planificación de recursos humanos, y el segundo tratará aspectos conjuntos de educación para la salud. CESM, que se reunió con Ji-

ménez minutos después de este anuncio, pidió a la ministra que aprovechara el nuevo órgano para implicarse en la adaptación del grado de Medicina a las exigencias de Bolonia.

PÁG. 6

[EL REPORTAJE DEL DÍA PÁG. 7]



De izquierda a derecha, Miriam Cortés, Verónica Martí, Marta Castell y Sonia Mayo.

El Instituto de La Fe financia a jóvenes investigadoras

El Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Fe, de Valencia, y la Fundación Bancaria están implicados en el fomento de la investigación entre los más jóvenes. Buen ejemplo de ello es la financiación de los proyectos de jóvenes que acaban de terminar el MIR.

ADMETE LAS ALEGACIONES DE LOS COLEGIOS

El TSJ andaluz suspende cautelarmente el registro de profesionales de la Junta

La Sala Contenciosa del Tribunal Superior de Justicia de Andalucía ha suspendido de forma cautelar el decreto de 29 de julio de 2008, por el que se crea el registro de profesionales sanitarios de la comunidad.

Los magistrados entienden que la no suspensión implicaría la pérdida de la finalidad

En la demanda se alegaba que la Consejería no tenía competencia

legítima del recurso pendiente entre los colegios profesionales y la Junta de Andalucía.

PÁG. 8

SENTENCIA DEL TRIBUNAL SUPERIOR DE GALICIA

La complicación en una operación es impune si está asociada a la patología

El Tribunal Superior de Justicia de Galicia ha absuelto a la Administración tras las secuelas sufridas por una paciente que se sometió a una operación de cataratas.

El fallo desestima la demanda al entender que la complicación por la que se reclama era consecuencia de las particularidades de la en-

ferma. Confirma además que la operación no se realizó con retraso, sino con el tiempo lógico.

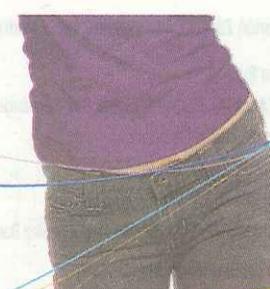
PÁG. 8

Osteoporosis posmenopáusica con elevado riesgo de fracturas¹

Por fin sus caderas bailan al ritmo mensual de la protección^{**}

Ver ficha técnica en el interior.

Protección única en fracturas
DE CADERA Y VERTEBRAL
a un ritmo mensual^{*1,2}

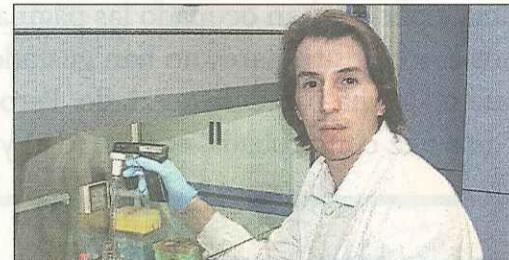


Acrel 75 mg
Risedronato de sodio
PROTECCIÓN EN CADERA Y VERTEBRAL
... A UN RITMO MENSUAL*

Fecha de última revisión:
Abril 2009 • CDM-0050

Ritmo mensual*
*2 días consecutivos al mes

{ Un hombre no está alegre si antes no ha sentido el dolor. ARTHUR RUBINSTEIN }



Javier Menéndez, del ICO-Gerona.

La autofagia celular favorece las resistencias al anti-HER2

La autofagia facilita el desarrollo de resistencia al anticuerpo monoclonal anti-HER2 trastuzumab, según los resultados de un estudio realizado en el Instituto Catalán de Oncología (ICO) que publica la revista PLoS ONE.



Margarita Lorenzo, de Farmacia de la Complutense.

Agonistas de LXR para recuperar la sensibilidad a la insulina

El factor TNF-alfa produce resistencia a insulina sobre el transporte de glucosa en adipocitos, según un estudio de la Universidad Complutense de Madrid. Los agonistas de LXR pueden recuperar la sensibilidad insulínica.



Rocío Arranz, Juan Ortín, José María Valpuesta, Jaime Martín-Benito y Rocío Coloma.

El CSIC recrea la maquinaria multiplicadora de la gripe

Un equipo del CSIC ha recreado la máquina molecular que emplea el virus de la gripe para duplicar y expresar su material genético, uno de los aspectos claves de su ciclo vital.

PÁG. 12

ONCOLOGÍA ESTUDIO EN CULTIVO DE CÉLULAS DE TUMOR DE MAMA POSITIVAS AL ONCOGÉN HER2

La autofagia es un mecanismo de resistencia al anti-HER2

→ Una de las grandes limitaciones del tratamiento con trastuzumab para los pacientes con cáncer de mama son las resistencias, tanto intrínsecas

como adquiridas, por parte de los pacientes. Un estudio del ICO-Gerona describe que la autofagia favorece el desarrollo de estas resistencias.

■ Karla Islas Pieck Barcelona

El mecanismo molecular de la autofagia facilita el desarrollo de resistencia al anticuerpo monoclonal anti-HER2 trastuzumab por parte de las células tumorales HER2-positivas, según los resultados de un estudio coordinado por Javier Menéndez, de la Unidad de Investigación Traslacional del Instituto Catalán de Oncología (ICO), en Gerona.

El trabajo, que se publica en el último número de la revista *PLoS ONE*, concluye que las células tumorales que eran resistentes al fármaco tenían el mecanismo de autofagia activado, "pero eso solamente es una correlación; no sabíamos si funcionalmente también estaba implicado", ha explicado Menéndez a DIARIO MÉDICO.

Los investigadores han podido comprobar que la inhibición de la autofagia mediante el uso de fármacos experimentales y técnicas de silenciamiento de algunos genes implicados en este proceso era útil para conseguir que las células tumorales recuperaran la sensibilidad para responder al anticuerpo.

Actualmente, el tratamiento con trastuzumab, comercializado con el nombre de Herceptin, está indicado en pacientes con carcinoma de mama positivo para el oncogén HER2, ya sea en monoterapia o combinado con quimioterapia.

Una de las grandes limitaciones a las que se enfrenta esta alternativa terapéutica es precisamente la resistencia intrínseca y adquirida por parte de muchos pacien-



Javier Menéndez, coordinador de la Unidad de Investigación Traslacional del ICO-Gerona.

Mediante fármacos experimentales y técnicas de silenciación genética se logró que las células tumorales volvieran a responder al trastuzumab

tes, por lo que estos hallazgos abren la puerta a una nueva aproximación combinando moléculas antiautofágicas con los anticuerpos monoclonales anti-HER2.

"Estamos muy ilusionados de que podamos pensar en un futuro que los inhibidores de la autofagia tengan un papel para sensibilizar a fármacos que ya utilizamos en oncología".

Arma de doble filo

La autofagia es el único mecanismo que está relacionado tanto con la muerte como con la supervivencia celular. De forma natural, es un proceso de "limpieza"

que realiza la célula ante un posible daño, pero, a su vez, este mecanismo puede incrementar la inestabilidad genómica.

Muchos tumores se originan porque la maquinaria de la autofagia está dañada; incluso algunos antioncogénicos fomentan este proceso de autodigestión para provocar la muerte de las células tumorales. "El problema es que, a veces, en algunas células la digestión celular se vuelve un mecanismo beneficioso para ellas".

Esto representa un "arma de doble filo", por lo que es especialmente importante hacer nuevos estudios para determinar los subtipos de tumores y el tipo de fármaco que se debe utilizar en cada caso.

El papel de la autofagia celular como mecanismo de resistencia ya había sido descrito para fármacos citotóxicos, pero este estudio es el primero que demuestra la relevancia del proceso en

En las células tumorales HER2 positivas que son intrínsecamente resistentes al trastuzumab la autofagia está activada

tratamientos moleculares dirigidos específicamente contra una diana tumoral, en este caso la oncoproteína HER2.

Próximos pasos

Actualmente este grupo de investigación tiene en marcha otro estudio en cultivos celulares cuyos resultados preliminares demuestran que en las células tumorales HER2 positivas que son intrínsecamente resistentes al tratamiento con trastuzumab la vía de la autofagia ya está activada. "Creemos que esto es muy significativo", ha indicado el científico.

Además, están trabajando en otro proyecto cuyo objetivo es determinar los efectos antitumorales de la combinación de trastuzumab con cloroquina, un fármaco que está ampliamente extendido en la práctica clínica para el tratamiento de la malaria y que es capaz de disminuir la actividad autófaga.

Asimismo, existen otros ensayos clínicos que están probando otros fármacos, como el imatinib, en combinación con la cloroquina.

■ (*PLoS ONE*. 2009 Jul 16; 4(7): e6251).

INESTABILIDAD GENÓMICA DE LOS TUMORES

En otro estudio, la Unidad de Investigación Traslacional del Instituto Catalán de Oncología, en Gerona, en la que forman parte Alejandro Vázquez-Martín, Cristina Oliveras-Ferraro y Javier Menéndez, ha descrito por primera vez la unión física de la proteína AMPK, que es el sensor energético más importante en las células humanas, con el aparato mitótico durante el proceso de división celular en células de mamífero. Este descubrimiento, que se publica en el último número de la revista *Cell Cycle*, proporciona por primera vez

una explicación molecular del papel que el estado energético celular puede jugar en el grado de inestabilidad genómica de las células tumorales. La relevancia del hallazgo es comentada por Carmen del laboratorio de Bill Earnshaw, del Wellcome Trust Center for Cell Biology, de la Universidad de Edimburgo (Reino Unido), y una de las mayores expertas mundiales en proteínas mitóticas, en la sección denominada *News & Views* que la misma revista publicará en su número de septiembre.

RESPONDEN MENOS DE LA MITAD DE MUJERES

Un modelo matemático señala que PTEN determina la respuesta a trastuzumab

■ DM

Las matemáticas cada vez se acercan más al abordaje del cáncer. Con el objetivo de conocer las implicaciones clínicas de determinados fármacos, se están desarrollando modelos matemáticos capaces de aportar más información sobre la respuesta farmacológica. Es el caso de un trabajo realizado por un equipo del Centro Oncológico de la Universidad de Michigan, que se ha valido de modelos matemáticos computacionales para predecir la respuesta y resistencia a trastuzumab. El estudio se publica en *Cancer Research*.

Sofía Marajver, del citado centro, y Dana Faratian, de la Universidad británica de Edimburgo y otro de los firmantes, apuntan hacia lo que se ha llamado oncología matemática como una de las nuevas vías de abordaje. Gracias a un desarrollo informático se ha examinado el papel y expresión de la proteína PTEN en la resistencia a este fármaco. Ya que sólo responden a trastuzumab entre un tercio y la mitad de las pacientes, saber cuáles lo harán es uno de los objetivos más perseguidos de los últimos años.

El modelo matemático que han desarrollado los autores incluye 56 ecuaciones diferenciadas capaces de analizar los cambios en las concentraciones de 56 enti-



Sofía Marajver.



Dana Faratian.

dades biológicas, entre las que se incluyen segundos mensajeros proteínicos y lípidos.

Los investigadores han trabajado sobre 122 tumores mamarios tratados con trastuzumab, y han determinado que la expresión de la proteína PTEN es una de las claves que señalan la resistencia al fármaco.

AFINA LA DIAGNOSIS POR GANGLIO LINFÁTICO

Un programa informático predice metástasis en mama

■ DM

Pese a los esfuerzos de los radiólogos para tratar de saber si un cáncer es metastásico, el hecho es que en fases muy tempranas los ganglios linfáticos suelen aparecer en estado normal, sin que las células cancerosas hayan migrado aún. Para solucionar este problema de diagnóstico, investigadores de la Universidad de Chicago han diseñado un programa informático que se vale de la inteligencia artificial para analizar las imágenes obtenidas por ultrasonido, de forma que el profesional pueda dictaminar antes si el cáncer de mama ha metastatizado.

Los autores, dirigidos por Karen Drukker, señalan que el programa informático habría sido capaz de detectar estas metástasis.

En el trabajo, que se ha

Experts gironins de l'Institut d'Oncologia fan una nova troballa en el tractament del càncer de mama

► L'equip de Javier Menéndez descobreix que les cèl·lules del subtípus més agressiu usen l'«autocanibalisme» per resistir al tractament

GIRONA | R.REYNER

■ A les comarques gironines, una de cada cinc de les dones que pateixen càncer de mama tenen a les cèl·lules tumorals una quantitat massa alta d'una proteïna anomenada HER2. Una característica que converteix el càncer de mama en més agressiu i amb pronòstic pitjor. Sembla, però, que en un futur això podria canviar, gràcies a la porta que ha obert un equip gironí d'investigadors de l'Institut Català d'Oncologia (ICO) liderat per Javier Menéndez, un nom que ha sonat amb força en els últims mesos per altres troballes relacionades amb el càncer i fetes des del Trueta. En aquest cas, els experts han descobert que en el subtípus de càncer de mama HER2 positiu les cèl·lules malignes practiquen una espècie d'autocanibalisme, és a dir, que digereixen els seus propis elements per fer-se resistentes als anticossos monoclonals, el tractament que avui se'ls aplica. La troballa pot permetre millorar aquest tractament per evitar la resistència, i també en això està treballant l'equip gironí.

En concret, el farmac que es dóna a les pacients amb càncer de mama HER2+ s'anomena trastuzumab, i la seva funció és lluitar contra el gen que produeix en excessó la proteïna HER2 i que provoca que les cèl·lules malignes es reproduïxin molt ràpid. S'ha vist, però, que entre un 25

i un 30% de les dones ja no responden des d'un principi a aquest tractament, i que quasi tota la resta ho fan només durant un any.

I el que ara han descobert els experts gironins és la causa de la poca eficàcia del trastuzumab: l'autodigestió, un mecanisme metabòlic que les cèl·lules sanes usen per reciclar elements del seu interior que estan malmesos, i que de fet serveix per prevenir el càncer. Però un mecanisme que també promou la supervivència de les cèl·lules cancerígenes, que l'activen per reciclar les proteïnes malmeses pels fàrmacs antitumorals. El descobriment és rellevant perquè fins ara no s'havia demonstrat la importància d'aquest autocanibalisme en la resistència a tractaments moderns com el dels anticossos monoclonals (que és un tractament molecular), i si en canvi amb altres de més antics com la quimioteràpia o l'hormonoteràpia.

Amb tot, els experts de l'ICO Girona han revelat que, si es para l'autodigestió, les cèl·lules del càncer de mama HER2+ tornen a ser sensibles als tractaments. Ho han aconseguit aplicant al laboratori a les cèl·lules cancerígenes el trastuzumab combinat amb un fàrmac històricament usat contra la malària. En un futur s'espera comprovar-ho amb un assaig clínic en pacients gironines, però encara no hi ha data per a això.



Javier Menéndez, davant l'hospital Trueta, on coordina la unitat de Recerca Translacional de l'ICO.

Un equip petit que busca posar Girona a l'elit mundial de la investigació sobre el càncer

R.R.B. | GIRONA

■ Alejandro Vázquez-Martín, Cristina Oliveras-Ferraro i Javier Menéndez. Només tres noms, els que han fet aquesta última troballa, i un equip d'investigació que vol fer-se un lloc en la història del càncer amb uns plantejaments que estan trencant esquemes per què van fent coixí arreu del món: El metabolisme de les cèl·lules, més que els gens que hi ha al seu ADN, és la pedra filosofal dels processos d'envelleiximent i de càncer.

L'equip de Menéndez, des de la unitat de Recerca Translacional que l'ICO té a Girona (i que forma part de l'Institut d'Investigació Biomèdica Girona Josep Trueta) ha trobat en aquesta línia en els últims temps el mecanisme pel qual un fàrmac contra la

REPTEES

JAVIER MENÉNDEZ
CAP DE L' EQUIP D' INVESTIGADORS GIRONINS

■ Pensem que l'autodigestió també es pot estar produint en altres càncers tractats amb fàrmacs moleculars, com el de pulmó»

■ Hem d'aconseguir saber per què es produeix l'autofàgia, i si es desenvolupa de manera diferent en diferents persones i pot fer, per exemple, que una dona pateixi un càncer de més jove que una altra»

diabetis té efectes anticancerígens. I ara ha publicat a la revista *Plos ONE* la seva investigació sobre l'autocanibalisme de les cèl·lules

del subtípus més agressiu del càncer de mama.

«Pensem que aquest mecanisme també pot estar-se produint en les cèl·lules d'altres càncers que es tracten amb fàrmacs moleculars, com el de pulmó», explica ahir Menéndez, «i de fet el que pensem és que l'autodigestió és clau en l'envelleiximent i fins i tot pot estar relacionada, quan falla, amb el desenvolupament de malalties cròniques», afegia. Segons l'expert, ara serà important estudiar «per què es produeix l'autofàgia, i si es desenvolupa de manera diferent en diferents persones i pot fer, per exemple, que una dona pateixi un càncer de mama de més jove que una altra», anuncia.

Les investigacions de l'equip de Menéndez està finançades per un ajut de l'AECC-Catalunya contra el càncer.