

MANTENDRAN LA INDEPENDENCIA CIENTÍFICA Y LA GESTIÓN DE RECURSOS HUMANOS Y PRESUPUESTOS

El Instituto Carlos III centralizará la administración de los Ciber

→ La administración de los Ciber quedará centralizada en 2014, según han confirmado a DM fuentes del Instituto de Salud Carlos III. Una oficina central

gestionará este ámbito, aunque los centros mantendrán su independencia científica y seguirán gestionando las contrataciones y su presupuesto.

Como parte de los objetivos del Gobierno de adelgazar y compartir recursos, el Instituto de Salud Carlos III creará una oficina de gestión administrativa única para todos los

Centros de Investigación Biomédica en Red (Ciber). La centralización administrativa se concretará en 2014 y el año próximo será de transición. Fuentes del Carlos III han di-

cho a DM que los centros mantendrán íntegra su independencia científica; cada Ciber seguirá gestionando sus presupuestos y las contrataciones. Queda por confirmar

la probable fusión de los Ciber de Nutrición y Obesidad y definir el estatus del de Neurodegeneración, que podría quedar al margen de esta remodelación. **PÁG. 4**

TSJ DE CANTABRIA

Suspendido por omitir datos en la HC y no visitar a domicilio

Por una falta de la obediencia a sus superiores, un sanitario ha sido condenado por el TSJ de Cantabria a dos meses de suspensión de empleo y sueldo. El sanitario no recogió en la historia clínica de los pacientes datos médicos, alegando que el sistema de custodia de esta información no le parecía seguro y tampoco hacía visitas domiciliarias, porque no estaba de acuerdo. El tribunal ha desestimado sus justificaciones. **PÁG. 10**

[EL REPORTAJE DEL DÍA PÁG. 18]



Las pacientes con TCA tienen fobia a ganar peso.

El TCA, físico y mental

Las modalidades clínicas de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) van más allá del mero culto al cuerpo y son evoluciones de un trastorno mental grave con repercusiones físicas que requiere un abordaje precoz. **PÁG. 8**

LLAMADA A NEGOCIAR

4.000 médicos asturianos son convocados a secundar el paro del Simpa

Casi 4.000 facultativos asturianos de ambos niveles asistenciales han sido llamados a secundar hoy la primera jornada de paros parciales convocados por el Simpa en contra de las medidas de ahorro del Principado. El Simpa prevé que el seguimiento sea "masivo" en especializada, aunque no descarta "un gran eco" en primaria. Al cierre de esta edición el Sespa convocaba a la central a una negociación urgente. **PÁG. 8**

SEGÚN DATOS QUE MANEJA LA VOCALÍA DE RESIDENTES DE LA ORGANIZACIÓN MÉDICA COLEGIAL

Madrid y Cataluña se mantienen en las preferencias de los MIR nacionales, y las dos Castillas apenas les atraen

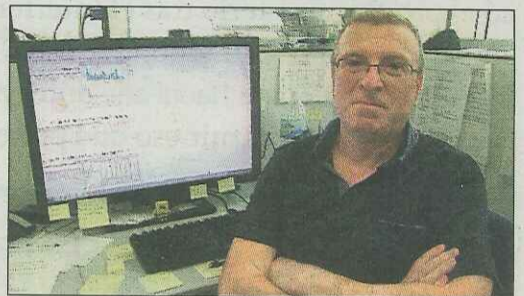
Los recortes en las autonomías apenas han cambiado las preferencias de los MIR nacionales en su elección de pla-

zas. Así, Madrid y Cataluña se mantienen en las predilecciones de los residentes patrios, según explica Fernando Rivas,

vocal de MIR de la OMC. Castilla-La Mancha y Castilla León son las menos atractivas para ellos. Por su parte, Balea-

res y Andalucía -donde se han llevado importantes recortes- tampoco han variado en su posición. **PÁG. 7**

{ La ciencia viene, la sabiduría se queda }
ALFRED TENNYSON



Joaquín Dopazo, del CIPF, en Valencia.

La variabilidad en los microARN humanos, mayor de la esperada

Un estudio multicéntrico español sobre la variabilidad de los microARN de la población general ha revelado que estas moléculas están menos conservadas de lo que se esperaba. **PÁG. 12**

La vía AP-1/SIRT6/survivina, en el inicio del hepatocarcinoma

La conexión entre AP-1/SIRT6/survivina tiene un papel relevante en el inicio del cáncer hepático, lo que plantea nuevas estrategias de diagnóstico, pronóstico y tratamiento. **PÁG. 12**



Ramón Salazar, investigador del ICO.

El oncogén 'MED 12' controla la respuesta a fármacos oncológicos

Un trabajo de investigadores del ICO que se publica en *Cell* ha demostrado el papel del oncogén MED12 en el control de respuesta a diferentes nuevos fármacos oncológicos. **PÁG. 13**

La válvula percutánea y el 'stent' bioabsorbible se consolidan

Durante este año se han afianzado técnicas como la implantación de prótesis valvulares aórticas, los stent bioabsorbibles y la denervación renal percutánea. Así lo cuenta el TEAM. **PÁG. 14**

FERO-GRADUMET®



www.teofarma.it

"Financiado por la Seguridad Social"



ONCOLOGÍA LOS INVESTIGADORES DEL ICO USARON UN MODELO PRECLÍNICO DE PULMÓN CON TRANSLOCACIÓN DE 'ALK'

El oncogén 'MED 12' controla la respuesta a fármacos oncológicos

→ El oncogén *MED12* resulta crucial en el control de respuesta a diferentes nuevos fármacos oncológicos, según un estudio que se publica en *Cell* y que han realizado investigadores del

Instituto Catalán de Oncología (ICO), en Barcelona, en colaboración con el grupo de René Bernards del Instituto Holandés del Cáncer (NKI), en Amsterdam.

■ **Javier Granda Revilla** Barcelona

Un trabajo que se publica en *Cell* y en el que han participado investigadores del Instituto Catalán de Oncología (ICO), en Barcelona, ha demostrado el papel clave del oncogén *MED12* en el control de respuesta a diferentes nuevos fármacos oncológicos. Los investigadores utilizaron un modelo preclínico de pulmón con translocación de *ALK*, que es muy sensible a crizotinib. Este fármaco es un inhibidor de *ALK* selectivo para la proteína de fusión que se genera cuando se produce esta translocación, una anomalía genética que se da en un porcentaje pequeño de casos de cáncer de pulmón.

"Queríamos identificar mecanismos de resistencia a crizotinib y lo hemos hecho en colaboración con el grupo de René Bernards del Instituto Holandés del Cáncer (NKI), en Amsterdam, que son expertos en dilucidar mecanismos de resistencia y de evasión de resistencia para poder generar hipótesis y luego trasladarlas a ensayos clínicos de combinación de fármacos, buscando su sinergia", ha explicado Ramón Salazar, jefe de investigación traslacional y responsable clínico de cán-



Ramón Salazar, investigador del Instituto Catalán de Oncología (ICO).

Queríamos identificar mecanismos de resistencia a crizotinib y lo hemos hecho en colaboración con el grupo de René Bernards del NKI

cer de colon y de su programa de investigación del ICO-Hospitalet.

Para los trabajos se utilizó un abordaje genómico de la práctica totalidad del exoma

Se confirmó un mecanismo de acción común de resistencia a múltiples fármacos inhibidores de varias vías que acaban en 'ERK'

de shRNA (ARN silenciador) para comprobar qué sondas aparecían con crizotinib en el modelo ya citado. De los miles de genes candidatos, se identificó al gen su-

Al volver a utilizar el shRNA, observamos que el receptor de 'TGFβ' resensibiliza el modelo y lo convierte en resistente a crizotinib

presor *MED12* que no se había identificado antes en sistemas de resistencia a fármacos. Tras validar tecnológicamente este hallazgo en el modelo, se evaluó en

otros de melanoma resistentes a vemurafenib, de colon con mutaciones de *KRAS* inicialmente sensibles a inhibidores de *MEK* que se hacen resistentes con el *knock down* de *MED12*, de pulmón resistente a gefitinib y de hepatocarcinoma con sorafenib.

Mecanismo de resistencia

Los experimentos de bioquímica en estos modelos mostraron de manera sistemática una sobreexpresión tanto de la vía *MEK* como *ERK*. "Se confirmó un mecanismo de acción común de resistencia a múltiples fármacos inhibidores de varias vías que acaban en *ERK* y, al volver a utilizar el shRNA, observamos que el receptor de *TGFβ* resensibiliza el modelo y lo convierte en resistente a crizotinib. De este modo, la hipótesis era que la resistencia venía dada por la vía de *TGFβ* pero no sabíamos cómo, porque la interacción entre *MED12* y este receptor tampoco estaba descrita en la literatura".

Para tratar de responder a esta pregunta se optó por diferentes hipótesis, buscando si había algún efecto en la transcripción, ya que *MED12* es un factor de transducción del complejo mediador. Tras descartarse, se iniciaron experimentos de inmunoprecipitación conjunta que sí confirmaron una acción postranscripcional a nivel proteómico y en el citoplasma. En opinión del investigador, este hecho confirma que, en estos modelos, hay un mecanismo de acción. De este modo, en cuanto se pone en contacto un modelo *MED12KD* aumenta la expresión del receptor de *TGFβ* en la membrana al disminuir la coprecipitación del citoplasma, una vía de resistencia muy conocida de múltiples receptores.

COMPROBARON LOS EFECTOS DE 'TGFβ' E HICIERON COMBINACIONES SINÉRGICAS DE FÁRMACOS

Relevancia clínica del 'MED12' con dos aproximaciones

■ **J. G. R.**

Barcelona

"Tras validar el hallazgo del papel del oncogén *MED12* con experimentos bioquímicos en todos los modelos de líneas preclínicas de múltiples tumores resistentes y sensibles a crizotinib, erlotinib, inhibidores de *MEK* en modelos de colon *KRAS* mutados, inhibidores de *BRAF* como vemurafenib en melanoma o en colon con *BRAF* mutado, únicamente faltaba encontrar la relevancia clínica que demostramos mediante dos aproximaciones: la primera fue comprobar los efectos de *TGFβ* a nivel

proteico, confirmando que aumentaba la expresión de proteínas mesenquimales. La activación de *TGFβ* facilita la transcripción epitelio-mesénquima, que genera resistencias tal y como ha descrito la literatura: son fenotipos que proliferan bastante más que sus fenotipos contrapuestos y, además, son resistentes a múltiples fármacos", ha detallado Ramón Salazar, del Instituto Catalán de Oncología (ICO).

Además, el grupo de Salazar realizó combinaciones sinérgicas de fármacos como crizotinib, vemurafenib y

Han visto que la activación de 'TGFβ' facilita la transcripción epitelio-mesénquima, lo que genera resistencias tal y como ha descrito la literatura

otros en estos modelos concretos con un inhibidor del receptor de *TGFβ*. "Observamos sinergia y, en una serie clínica de pacientes de colon del ICO, hemos validado una firma genética de *MED12KD*".

En conclusión, Salazar ha resumido que los resultados de estos trabajos abren las puertas a la esperanza para revertir -o para evadir de entrada- las resistencias adquiridas "a estos nuevos fármacos que son muy prometedores, pero que siempre acaban generando resistencias y, de momento, no consiguiendo curar a los pacientes. Es un paso más en la necesidad de buscar combinaciones que no sólo mejoren, sino que en algún momento lleguen a curar a los pacientes", ha reiterado el autor del estudio publicado en *Cell*.

GINECOLOGÍA

La toxina botulínica es eficaz en incontinencia femenina

■ Redacción

El uso de inyecciones de toxina botulínica en la vejiga para tratar la incontinencia urinaria en mujeres es más efectivo que la medicación oral, aunque tiene mayores efectos secundarios. Se trata de la principal conclusión de un estudio de los Institutos Nacionales de Salud en Estados Unidos que ha profundizado en las ventajas e inconvenientes de los tratamientos existentes. En la investigación, cuyos resultados se publican en el último número de *The New England Journal of Medicine*, los científicos compararon la efectividad de las inyecciones de toxina botulínica con medicación oral anticolinérgica para tratar la urgencia que causa la incontinencia urinaria.

En el ensayo participaron 250 mujeres con una media de edad de 58 años a las que se dividió en dos grupos. El primero recibió inyecciones de toxina botulínica en el músculo de la vejiga y, seis meses después, se sometió a un tratamiento de píldoras placebo. Al segundo grupo se le inyectó suero salino y, después del mismo periodo de tiempo, tomó medicación oral anticolinérgica.

Tras seis meses de tratamiento, el 27 por ciento de las mujeres que se habían sometido al tratamiento de toxina botulínica ya no sufrían incontinencia urinaria. Esta cifra doblaba al 13 por ciento de las mujeres que tras tomar la medicación habían notado el mismo efecto.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios en ambos grupos diferían. Dos meses después del inicio del tratamiento, las mujeres que habían recibido toxina botulínica necesitaron utilizar un catéter para vaciar la vejiga por completo y eran más propensas a las infecciones urinarias.

DIARIO MEDICO.COM

Más informaciones sobre la investigación del oncogén 'MED12' en cáncer, en nuestra página web.