

Reducir antioxidantes en las células tumorales puede ser crucial en la curación del cáncer de páncreas

Según los resultados de un estudio del Cold Spring Harbor Laboratory (EE.UU.), del que forma parte el Dr. Mariano Ponz-Sarvisé, especialista de la Clínica y del CIMA

CUN ■ Una reducción significativa de los niveles de antioxidantes en las células que causan el cáncer de páncreas puede ser la herramienta clave para eliminar los tumores. Lo ha comprobado recientemente un equipo del Cold Spring Harbor Laboratory (EE.UU.) del que forma parte el especialista del Departamento de Oncología de la Clínica y del CIMA, el Dr. Mariano Ponz-Sarvisé. El trabajo del equipo de investigadores revela la posibilidad de una nueva estrategia de tratamiento para una enfermedad letal, en la que menos del 5% de los pacientes sobrevive a los 5 años. El estudio se ha publicado recientemente en «Cell», una de las revistas más prestigiosas en el campo de la investigación básica.

La utilización de organoides de páncreas (aglomeraciones esféricas de células pancreáticas, cultivadas en sistemas



Grupo de Oncogenes y Metástasis. De izda. a dcha. los investigadores del CIMA de la Universidad de Navarra Andrea Arrizbita, Mariano Ponz, Silve Vicent, Carolina Zanduetta y Adrian Vallejo.

3D, y obtenidas de pacientes con cáncer de páncreas y de páncreas sanos) como plataforma terapéutica facilitó el descubrimiento de la combinación de dos fármacos como tratamiento eficaz en ratones. De hecho, en la actualidad, el Dr. Ponz-Sarvisé ha establecido en el CIMA (Centro de

Investigación Médica aplicada) de la Universidad de Navarra una línea de trabajo para impulsar el estudio de organoides y continuar así con las investigaciones iniciadas en el laboratorio americano.

MAYOR OXIDACIÓN. Como se sabe, un incremento en los

niveles de antioxidantes en el organismo tiende a prevenir el cáncer. No obstante, este grupo de investigadores demuestra que en el contexto específico de las células pancreáticas malignas o pre-malignas lo último que se debería hacer es elevar los niveles de antioxidantes.

Los agentes oxidantes y anti-oxidantes se generan en cada célula y se mantienen en un equilibrio muy preciso en tejidos sanos. Los investigadores, dirigidos por el profesor David Tuveson, quien también es director de investigación de la Lustgarten Foundation, creen que el caso de células tumorales que están proliferando es un caso especial: en las células malignas, pese a mantenerse ese equilibrio, los niveles de oxidación son más altos que en las células normales. Si el equilibrio entre moléculas pro y anti-oxidantes se rompe, el mayor nivel de oxidación en



Imagen microscópica de un organoide de páncreas, estructura que sirvió de plataforma para probar la combinación de fármacos como tratamiento eficaz en ratones.

dichas células originará que las células malignas mueran debido a una oxidación excesiva.

“SUICIDIO” CELULAR. Cuando las células detectan una oxidación excesiva, literalmente se suicidan debido a un programa integrado llamado apoptosis. Una forma de aumentar la oxidación en las células cancerosas es disminuir los niveles de antioxidantes ¿Pero cómo hacer esto sin perjudicar a las células sanas? Los especialistas se centraron en una proteína llamada NRF2. Es un factor de transcripción -una proteína que regula la actividad de otros genes- que se considera un regulador maestro del estrés oxidativo; es decir, es uno de los interruptores que se pueden manipular para alterar el equilibrio entre la oxidación y la reducción en las células cancerosas.

Gracias al panel de organoides de páncreas fueron capaces

de observar qué sucede cuando NRF2 se elimina por completo.

ORGANOIDES DE PÁNCREAS. El ensayo se realizó en organoides normales, pre-cancerosos y cancerosos del páncreas. Los organoides pre-cancerosos portan mutaciones en el gen celular KRAS, aberrante en casi todos los cánceres pancreáticos humanos. Los organoides cancerosos portan además una mutación más que inactiva el potente gen supresor de tumores p53. Estas dos mutaciones (en KRAS y en p53) están presentes en la mayoría de los tumores malignos humanos.

De estos experimentos se obtuvo una pista fundamental para la investigación. El equipo vio que cuando NRF2 no está presente, la maquinaria celular que traduce los mensajes de los genes en proteínas -síntesis de proteínas- es muy sensible a las fluctuaciones en

el equilibrio entre oxidantes y antioxidantes. Sin embargo, no se veía afectada en las células normales del páncreas. Este fenómeno se llama ‘letalidad sintética’ y se produce cuando una condición que afecta tanto a las células sanas como a las enfermas es letal sólo para las células enfermas. «Tras descubrir esta diferencia entre células sanas y enfermas nos propusimos darle un uso terapéutico para obtener una aplicación clínica», describe el Dr. Ponz-Sarvisé.

«Aquí es donde nuestro sistema organoide de páncreas fue tan valioso -apunta Chio-

Los organoides pre-cancerosos portan mutaciones en el gen celular KRAS, aberrante en casi todos los cánceres pancreáticos humanos.

Fuimos capaces de probar esta idea y vimos que las células del páncreas normal no fueron afectadas por el tratamiento».

DOS FÁRMACOS. Tras los resultados obtenidos en los organoides decidieron dar un paso más y combinar los fármacos inhibidores de AKT y de BSO (antioxidante) en ratones con cáncer de páncreas, observando que eran capaces de aumentar la supervivencia de los ratones tratados con la combinación.

El enfoque utilizado en este estudio es potencialmente aplicable a otros cánceres en los que las mutaciones en KRAS forman parte del camino hacia la malignidad, como algunos subtipos de cáncer de pulmón, colon y mama. En esta línea de investigación el Dr. Ponz-Sarvisé, en colaboración con el Dr. Silvestre Vicent, continúa con la experimentación en organoides ya iniciada en el CIMA.