



ONCOLOGÍA LA MOLÉCULA DEL INHIBIDOR EC-70124 SE HA MOSTRADO EFICAZ EN EL CEREBRO DE UN MODELO MURINO

Descubierta una posible diana contra el glioblastoma cerebral resistente

→ Un estudio que se publica en la versión electrónica de *Oncogene* ha mostrado una nueva estrategia para atacar el glioblastoma, después de que el inhibidor EC-70124 se muestre

eficaz en modelos murinos de glioblastoma. El trabajo ha sido dirigido por José Luis Fernández Luna y Alfonso Vázquez-Barquero, ambos del Hospital Valdecilla, en Santander.

Santiago Rego Santander
Un equipo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y del Instituto de Formación e Investigación Marqués de Valdecilla (Ifmav) ha descubierto una nueva estrategia para atacar el glioblastoma, la forma más frecuente y grave de cáncer cerebral en adultos, después de que el inhibidor EC-70124 se haya mostrado eficaz en modelos murinos de glioblastoma, tal y como recoge *Oncogene* en su edición electrónica.

La investigación describe por primera vez la activación de una ruta de señalización en este agresivo tumor, a través de unas células obtenidas de muestras quirúrgicas que poseen mecanismos de resistencia a la radioterapia y quimioterapia. A pesar de los avances de la cirugía, la tecnología y los tratamientos con radioterapia y quimioterapia, se trata del tumor más maligno del sistema nervioso central, y la expectativa de vida de los pacientes es corta.

El trabajo, dirigido por José Luis Fernández Luna, coordinador de la Unidad de Genética Molecular del Hospital de Valdecilla, y Alfonso Vázquez-Barquero, jefe del Servicio de Neurocirugía del centro cántabro, muestra por vez primera la activación de la ruta de señalización NF-kB en glioblastoma, concretamente en células iniciadoras -a veces llamadas células madre tu-



De pie, Miguel Laforga, Patricia Ruiz, José Luis Fernández Luna e Iñigo Casafont; sentados, María Teresa Berciano, Lorena Nogueira y Alfonso Vázquez-Barquero.

morales -obtenidas de muestras quirúrgicas.

"Estas iniciadoras poseen, y de ahí el valor de este hallazgo, mecanismos de resistencia a radioterapia y quimioterapia, y se considera que son responsables de las recidivas tumorales", ha comentado Fernández Luna. Por su parte, Vázquez-Barquero ha recordado que el glioblastoma es resistente a los efectos de la radioterapia y la quimioterapia, y que pese al avance de la cirugía "sólo hemos conseguido alargar unos meses la vida de los afectados".

Una estrategia alternativa o complementaria a la quimioterapia convencional es

la terapia de diferenciación, que consiste en provocar la muerte de las células iniciadoras por senescencia -deterioro celular-, agotando así la fuente del tumor. Se han estudiado muestras de casi 180 pacientes, una población muy significativa en un proyecto de estas características. Los dos expertos han coincidido en que el futuro no es el quirúrgico, sino el genético, con la biología molecular al frente.

La apuesta hace cuatro años de Fernández Luna y su equipo por las células madre tumorales comienza a dar resultados. "El trabajo ha demostrado que las células implicadas en el glioblas-

toma son muy resistentes a la quimioterapia, lo que unido a una cirugía muy complicada hace incierto el pronóstico final, pese a que en el quirófano los neurocirujanos se hayan implicado a fondo en la resección".

Con que quede un 1 por ciento de las células tumorales sin destruir, el glioblastoma cerebral va a recidivar en el mismo sitio o muy cerca, advierte el trabajo de la Unidad de Genética Molecular, que se ha coordinado con el Servicio de Neurocirugía del Hospital de Valdecilla, en donde se recogían muestras de todos los pacientes intervenidos de este tumor, y con el Departamento de Biología Molecular de la Facultad de Medicina de Cantabria.

Además, en colaboración con el Centro de Investigación Médica Aplicada (CI-MA) de la Universidad de Navarra y la empresa biotecnológica EntreChem, de Oviedo, han encontrado un inhibidor de cinasa -una enzima que modifica otras proteínas- eficaz en ratones a los que se han implantado células derivadas de muestras quirúrgicas, según los resultados de *Oncogene*.

Bloqueo de la ruta NF-kB
El bloqueo con inhibidores de la ruta NF-kB conduce a la diferenciación de las células iniciadoras de glioblastoma a un estado de deterioro celular tanto *in vitro* como *in vivo*. "De hecho, la molécula EC-70124, administrada por vía intravenosa en 6 ratones implantados con CIG derivadas de pacientes, indujo deterioro en las células tumorales, pero sin alterar la estructura del parénquima cerebral. Ello muestra que la acción del fármaco es selectiva, y no afecta significativamente al tejido sano".

■ (*Oncogene*; DOI: PIMD/21423202).

EL FÁRMACO ESTÁ DISEÑADO A PARTIR DE UN PRODUCTO NATURAL PRODUCIDO POR BACTERIAS

El ensayo con el inhibidor EC-70124 en seis ratones es prometedor, pero todavía resulta insuficiente

S. R. Santander
El seguimiento del efecto del fármaco con la molécula EC-70124, además de utilizar las técnicas de histología correspondientes, incluye la técnica de imagen PET aplicada a ratones -media docena de ejemplares-, realizada por el grupo del CIMA, en Pamplona, antes de adentrarse en la siguiente fase: un ensayo clínico en el Hospital Marqués de Valdecilla, de Santander. "Es un en-

sayo pequeño en ratones, que queremos ampliar con más ejemplares, pero 25 días después de introducir el fármaco en los animales, éste únicamente había atacado a las células cancerígenas". El inhibidor EC-70124 es un fármaco en desarrollo pre-clínico y, por tanto, no disponible todavía para ensayos en humanos, diseñado a partir de un producto natural producido por bacterias, ahora modificadas genética-

mente para obtener este análogo, activo pero mucho menos tóxico que el producto natural original, que está siendo desarrollado por la Universidad de Oviedo y la biotecnológica asturiana EntreChem. El objetivo es el descubrimiento y desarrollo de fármacos bioactivos y de baja toxicidad mediante ingeniería genética.

José Luis Fernández Luna, de Valdecilla, ha destacado igualmente que las muestras

quirúrgicas del cien por cien de los pacientes sometidos a cirugía y que admitieron participar en el estudio, han sido aprovechadas, al funcionar con éxito el protocolo puesto en marcha para aislar las células del tejido y mantenerlas vivas hasta su procesamiento en el laboratorio por el equipo de Miguel Lafarga y María Teresa Berciano, catedráticos de Biología Celular de la Universidad de Cantabria.