

Los fármacos epigenéticos, un valor oncológico en alza

Aunque inespecíficos, se han probado en leucemia y linfoma

Es probable que empiecen a usarse en neuroblastoma y sarcomas

MADRID
RAQUEL SERRANO
raquelserrano@unidadeditorial.es

Desde hace años han aumentado las evidencias científicas que muestran la relevancia de la epigenética en el origen del cáncer. Los continuos conocimientos en este ámbito han dejado claro que es el momento de llevar estos hallazgos a situaciones de la práctica clínica, como el diagnóstico de procesos con tumor primario desconocido, el cribado de lesiones en poblaciones de alto riesgo o biomarcadores que seleccionen pacientes que podrían beneficiarse de fármacos epigenéticos, según ha señalado a DM Manel Esteller, director del Programa Epigenética del Cáncer del Instituto de Investigación Biomédica (Idibell), en Barcelona, que ha participado en el XIV Congreso Internacional de la Sociedad Española de Investigación en Cáncer (Aseica), que hoy concluye en el Hospital Ramón y Cajal, de Madrid.

Su equipo se dedica mayoritariamente al estudio de genomas del cáncer. Del análisis se observa que "muchas veces las mutaciones en cáncer se producen en genes implicados en la epigenética; genes epigenéticos o mutaciones en genes que se encargan de regular otros genes. Esta es una auténtica novedad porque no se trata ya de mutaciones en genes que afectan a vías celulares típicas sino de mutaciones en genes epigenéticos".

NUEVOS CANDIDATOS

Pero, además, el investigador ofrece una nueva vuelta de tuerca: empiezan a desarrollarse más fármacos dirigidos contra estas mutaciones. De momento, los fármacos epigenéticos son muy inespecíficos y sólo están probados para leucemias y linfomas, pero "ya existen los primeros fármacos contra estas mutaciones epigenéticas y es muy probable que se aprueben, de entrada, para neuroblastoma y sarcomas de partes blandas". Esteller considera que los epigenomas del cáncer son otras de las grandes fronteras. "Ya tenemos los genomas y vamos a dar un paso más profundo para saber cómo se regulan los genomas que no es otra cosa que los epigenomas". A su juicio, este conocimiento será relevante para determinar por qué la penetrancia ante la enfermedad es distinta en cada persona, aun presentando las mismas mutaciones. "En cáncer de mama, por ejemplo, hemos demostrado que mujeres con una mutación de elevado riesgo presentan más o menos agresividad



Manel Esteller, Carlos Caldas, Montserrat Sánchez-Céspedes y Alfredo Carrato, en el congreso de Aseica.

Malviviendo de las rentas de la bonanza precrisis

Montserrat Sánchez-Céspedes, presidenta del Comité Organizador de Aseica, además de investigadora del Idibell, en Barcelona, ha hecho hincapié, en la reunión estrella de la investigación básica oncológica, el momento por el que pasa este sector. A su juicio, "estamos arrastrando la bonanza económica de antes de producirse la crisis, pero sin duda alguna se ha producido una recesión. Y no hay que olvidar que invertir en

investigación es invertir en futuro porque los avances son palpables", punto que comparte totalmente Alfredo Carrato, presidente de Aseica. Manel Esteller recuerda que mientras que en Alemania se invierte globalmente en investigación un 3 por ciento, en España sólo se acerca al 1 por ciento, hecho que Carlos Caldas, portugués afincado en Reino Unido, tilda de "gran desastre, igual que el se ha producido en Portugal".

tumoral dependiendo de ciertos marcadores epigenéticos".
Novedades en mama también ha adelantado Carlos Caldas, director de la Unidad de Investigación en Cáncer de Mama del Instituto de Investigación del Cáncer de la Universidad de Cambridge (Reino Unido).

DIEZ SUBTIPOS EN MAMA

Una de las principales líneas de investigación de su laboratorio es concretar los perfiles genómicos de diez subtipos de cáncer de mama que suponen diferentes mutaciones genéticas, distintas formas de metastatizar y, desde luego, un

abordaje clínico diferente.

"Comprender esta heterogeneidad es el primer paso para poder aplicar medicina personalizada". Antes de los trabajos presentados por el grupo de Caldas, el cáncer de mama se clasificaba en el receptor positivo de hormonas, el HER2 positivo y el triple negativo. "Ahora sabemos que hay, al menos, siete subtipos más, lo que explicaría, en cierto modo, actuales resistencias farmacológicas y fracasos terapéuticos". El nuevo reto es buscar fármacos inhibidores. Concretamente Caldas alude a subtipos específicos con inhibidores de PI3K en ensayos clínicos.

Las vacunas del futuro podrían administrarse a través de nanocápsulas

MADRID
REDACCIÓN

Muchos virus y bacterias infectan a través de la superficie de las mucosas a los pulmones, el tracto gastrointestinal y el reproductivo. Por ello, se investiga en vías de administración de vacunas que se integren en las mucosas para asegurar la primera línea de defensa, al margen de la comodidad que supone evitar las agujas. Un ejemplo de estas investigaciones son los aerosoles nasales, que se estudian como vía de administración de la vacuna antigripal.

Para que este tipo de vacunas funcione, la inmunoterapia tiene que penetrar y sobrevivir en las diferentes capas de las mucosas. Adrienne Li, del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), en Boston, es la primera firmante de un trabajo que se publica hoy en *Science Translational Medicine*, donde

se describe una vacuna basada en nanopartículas capaz de superar la barrera de la mucosa. El estudio avala su posible utilidad como vehículo de vacunas.

Los científicos vacunaron a ratones con nanocápsulas que transportaban los ingredientes inmunoprotectores (antígenos del VIH y de ciertos tumores) y que alcanzaron directamente pulmones y piel. La respuesta de los linfocitos T CD8 obtenida tras la vacunación fue la adecuada en los pulmones. Además, los investigadores hallaron que las células inmunes, incluidos los linfocitos CD8 de memoria, no sólo aumentaban en los pulmones, sino también en zonas distantes como el intestino, el tracto vaginal, la sangre y el bazo. No obstante, este sistema de administración no obtuvo similar expansión inmunológica cuando se aplicó en la piel.

Prevención de CMV tras injerto hematopoyético

MADRID
REDACCIÓN

Un nuevo fármaco ensayado en fase II ha demostrado prevenir la infección por citomegalovirus (CMV) en los pacientes que han recibido un trasplante hematopoyético. Según se publica en el número del *New England* de hoy, los pacientes que tras el injerto de células madre fueron tratados con el fármaco CMX001 presentaron menos infecciones que el grupo de enfermos que recibió el placebo.

El estudio clínico, coordinado por Francisco Marty, del Instituto del Cáncer Dana-Farber y del Hospital Brigham and Women, reclutó a 230 receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas de 27 centros estadounidenses.

Los participantes recibieron bien el fármaco por vía oral, o placebo, entre nueve y once semanas.

Sólo el 10 por ciento de los pacientes que recibieron el tratamiento sufrieron la infección por CMV; en cambio, el patógeno apareció en el 37 por ciento de los trasplantados a los que se administró placebo. El efecto secundario más común del tratamiento fue la diarrea.

"Los resultados demuestran la eficacia de CMX001 en la prevención de infecciones por CMV; puesto que este fármaco también se ha mostrado eficaz frente a virus del herpes y adenovirus, podría emplearse como terapia preventiva de este tipo de infecciones tras el injerto", concluye Marty.