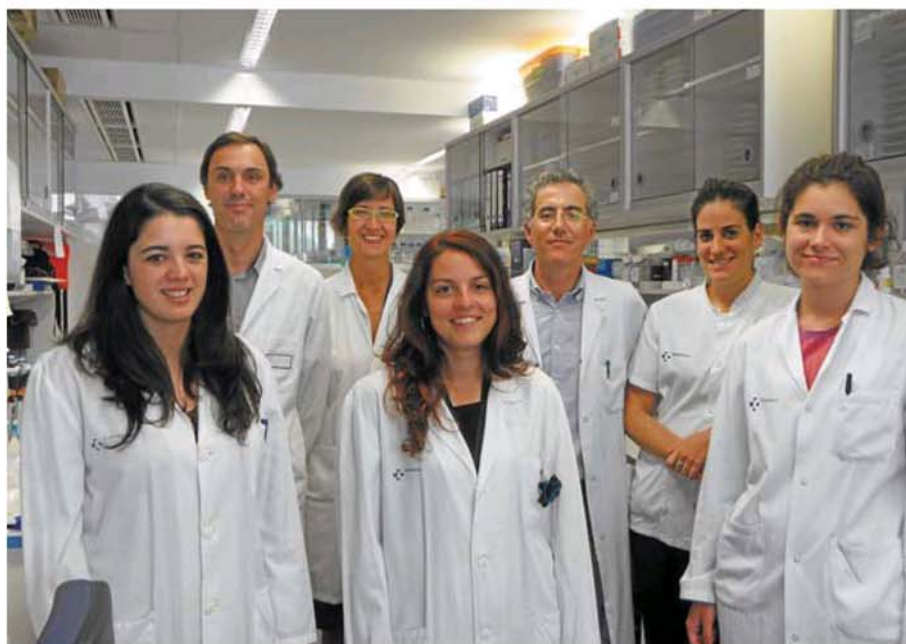




Parte del equipo que ha participado en el estudio.

Investigadores guipuzcoanos identifican un gen clave en la metástasis del cáncer de colon

Un estudio de Biodonostia y la OSI Donostialdea ha concluido que el SOX9 regula la capacidad de migración e invasión de las células cancerígenas

de ANE URDANGARIN

SAN SEBASTIÁN. Se llama SOX9, y es un gen que juega un papel relevante en el desarrollo y mantenimiento de las células madre. Pero a veces se 'descontrola', y es entonces cuando esta proteína pasa a interpretar otro papel, que resulta ser «clave» en los casos de metástasis de cáncer de colon. Es lo que ha concluido un grupo de investigadores del Instituto Biodonostia y médicos de la OSI Donostialdea, autores de un estudio publicado en la revista 'Scientific Reports', perteneciente al prestigioso grupo 'Nature'. Lo que han visto en este trabajo es que hay «niveles más altos de SOX9 en células metastásicas que en las células del cáncer primario del que derivan», explica la investigadora postdoctoral y primera autora del trabajo, Estefanía Carrasco-García. Además, han observado que este gen

participa en la regulación de, entre otros, la capacidad de migración e invasión y la habilidad de auto-renovación «todos ellos procesos necesarios para facilitar la metástasis de las células tumorales». Este hallazgo abre la puerta para identificar nuevos fármacos que puedan ser dirigidos a hacer frente a este gen. De hecho, incluso han hallado una «sólida justificación preclínica» para investigar una estrategia terapéutica en los casos de metástasis de colon basada en la rapamicina, de cuya potencia antienviejimiento ya se venía hablando. El siguiente paso sería trasladar toda esta investigación a un ensayo clínico con pacientes del Hospital Universitario Donostia.

Y en ello están, tratando de poner en marcha este ensayo, cuenta Ander Matheu, coordinador del estudio y jefe del grupo de investigación de oncología celular de Biodonostia. En realidad, el hallazgo no es del todo nuevo. Hace un par de años ya estudiaron este gen SOX9, una proteína que, según comprobaron, está relacionada con el cáncer. «Identificamos que su expresión estaba aumentada en múltiples tipos de cáncer, es decir, que cuando esta proteína estaba activa provocaba

que una célula normal se transformara en cancerígena y facilitaba la progresión del cáncer», explica Matheu.

Niveles más altos

Como los investigadores ya sabían que este gen era importante en fases tempranas del cáncer, lo han estudiado en etapas más avanzadas. El trabajo actual aporta más luz para entender la incidencia del SOX9 y el mecanismo de la metástasis, que consiste en la propagación de un tumor a otro órgano. «En la investigación hemos visto que dentro de que los niveles que la célula tumoral estuvieran altos, un tumor primario de colon tenía niveles más altos de SOX9 que una célula normal, pero moderadamente más altos; mientras que una célula metastásica proveniente del mismo paciente tenía todavía niveles más altos. Hay un incremento superior en las células metastásicas», añade el investigador.

Para llegar a esta conclusión, han manipulado la actividad del gen mediante una serie de técnicas de laboratorio, bien silenciando, anulando su expresión en células metastásicas y, de manera paralela, aumentando su expresión en una célula tu-

moral. «Y hemos concluido que cuando eliminamos el gen SOX9 de una célula metastásica pierde precisamente las características que le hacen ser metastásica: las capacidades de migración, invasión y auto-renovación».

La investigación se ha llevado a cabo con células primarias de pacientes y también metastásicas derivadas del mismo enfermo. «Hemos hecho ensayos en laboratorio, en cultivos celulares, y también en animales para ver si realmente los resultados que estábamos observando tenían un impacto en modelos en vivo», añade el investigador de Biodonostia.

Todo el estudio se ha centrado en

Tienen «una sólida justificación» preclínica para plantear un ensayo con rapamicina

En ratones y moscas se ha testado su capacidad antienviejimiento, ya que alarga la supervivencia

un cáncer concreto, el de colon, debido a que es «uno de los más comunes y más metastásicos» cuando no se detecta a tiempo. Si se diagnostica en estadios muy tempranos tiene un porcentaje muy alto de curación, subraya Matheu. Y a ello contribuye sobremanera el plan de cribado de sangre en heces del Departamento Vasco de Salud. No obstante, cuando se diagnostica en fases más tardías y ya se ha propagado, el porcentaje de curación desciende de forma considerable.

Aplicación clínica

Luis Bujanda, médico especialista del servicio de gastroenterología de la OSI Donostialdea y coautor del trabajo, asegura que «la identificación de los genes clave promotores de la diseminación de las células tumorales a tejidos distantes puede tener un impacto en la clínica, ya que la mayor parte de las muertes que se producen debido al cáncer de colon son causadas por la metástasis».

El hecho de haber identificado este gen lleva al siguiente paso, que es el intentar buscar un compuesto que pueda ser efectivo frente a las células metastásicas con altos niveles de SOX9. En esa búsqueda los investigadores han puesto sus ojos en la rapamicina y han visto que inhibe de manera «más eficiente» esas células. «La rapamicina se usa en algunos tipos de cáncer, pero tiene también beneficios antienviejimiento. No está testado en humanos pero en distintos modelos, como ratón o mosca, ya se ha comprobado que alarga la supervivencia», señala Matheu.

Precisamente, ese es el «atractivo» de la rapamicina, que puede que no solo sea beneficiosa frente al cáncer, sino que también puede aportar beneficios a niveles superiores, contrarrestando el envejecimiento.

El camino lógico de la investigación guipuzcoana sería ahora el de avanzar hacia un ensayo clínico en el que se trataría a pacientes. Para hacer este tipo de ensayo es preciso recabar financiación. De lo que si ya se dispone, algo fundamental en estos estudios, es el equipo clínico. En el grupo de trabajo que ha participado en la investigación hay profesionales del Hospital Universitario Donostia. Además de Bujanda, están también, por ejemplo, las oncólogas Sara Arévalo y Larraitz Egaña. Lidia López, Paula Aldaz, Juncal Aldareaga, Larraitz Egaña, Martín Cheung, Nicolas Sampron e Idoia García han participado también en esta investigación que puede tener continuidad.

«Nos gustaría llegar a hacer un ensayo clínico, porque consideramos que tenemos el equipo clínico adecuado», reconoce Matheu, quien recuerda que «ese es uno de los objetivos del Instituto Biodonostia, que los resultados que se puedan generar en laboratorio tengan su traslación a los pacientes».