

Según la investigación realizada por el Grupo de Oncología Experimental que dirige Mariano Barbacid en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) y que se publica en el último número de la prestigiosa revista *Cancer Cell*

INVESTIGADORES DEL CNIO ABREN UNA NUEVA VÍA DE TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE PULMÓN

Es conocido que el 25% de los adenocarcinomas de pulmón, un tumor cuya supervivencia a cinco años no alcanza el 15%, están causados por el oncogén K-Ras.

Estas nuevas investigaciones demuestran que al inhibir en estos tumores el enzima Cdk4, una quinasa implicada en el ciclo celular, se ocasiona la muerte selectiva de las células cancerosas.

Basados en estos resultados, pronto se pondrán en marcha ensayos clínicos para probar el efecto de inhibidores de Cdk4 en tumores de pulmón.

Madrid, 18 de julio de 2010 - Inhibir o eliminar el enzima Cdk4 causa la muerte de células tumorales de pulmón portadoras del gen mutado K-Ras. Esta es la principal conclusión de la investigación realizada por el Grupo de Oncología Experimental que dirige Mariano Barbacid en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) y que se publica en el último número de la prestigiosa revista *Cancer Cell*.

Letalidad sintética

Se trata de un fenómeno al que se conoce como *letalidad sintética* -traducción literal de *synthetic lethality*-, un término con el que se conoce a aquellas situaciones en las que dos mutaciones o alteraciones que por sí solas no ocasionan daño al organismo tienen efectos letales al combinarse entre sí. “Si se aplica este concepto a las células tumorales”, explica Mariano Barbacid, “se trata de encontrar alteraciones secundarias que unidas a la mutación oncogénica ya existente en dichas células, les cause la muerte. Esta segunda alteración, según el concepto de *letalidad sintética*, no ha de causar efectos negativos por sí sola y podría existir en las células normales. En la práctica clínica, esta *segunda alteración* consistiría en la inhibición de una determinada actividad celular (ej. una diana terapéutica), sin causar daño a las células normales”.

El descubrimiento: Letalidad sintética entre el oncogén K-Ras y la eliminación o inhibición del enzima Cdk4

Precisamente, la importancia del descubrimiento realizado por los investigadores del CNIO radica en que esta segunda alteración, la que causa la “letalidad sintética” de las células tumorales portadoras del oncogén K-Ras, es la eliminación del enzima Cdk4, para el que es posible el desarrollo de inhibidores selectivos con potencial terapéutico.

En el trabajo que publica la revista *Cancer Cell*, el equipo del Dr. Barbacid describe cómo en un modelo murino de adenocarcinoma de pulmón, la eliminación del enzima Cdk4 por métodos de manipulación genética causa una senescencia inmediata en las células tumorales que no permiten el subsiguiente desarrollo del tumor. Por el contrario, la eliminación del enzima Cdk4 no causa ningún daño a las células normales del pulmón, es decir, no causa efectos adversos.

Inhibidores de Cdk4

Una vez establecida esta inesperada conexión *-letalidad sintética-* entre el oncogén K-Ras y el enzima Cdk4 en adenocarcinomas de pulmón, el equipo del Dr. Barbacid probó el efecto antitumoral de un inhibidor selectivo de Cdk4 desarrollado por la multinacional Pfizer. Al igual que sucedía con la eliminación del enzima Cdk4, su inhibición también tenía un efecto antitumoral muy pronunciado, si bien no completo, quizás debido a que la inhibición de Cdk4 causada por este compuesto no es total. Curiosamente, este inhibidor ya ha sido probado sin éxito en ensayos clínicos contra linfomas y tumores de mama. Ninguno de estos tumores es portador de oncogenes K-Ras, un hecho que muy posiblemente explique su falta de actividad en la clínica.

Una vez conocidos estos resultados, se están poniendo en marcha varios ensayos clínicos, incluidos ensayos coordinados desde el Programa de Investigación Clínica del CNIO dirigido por el Dr. Manuel Hidalgo, para probar este inhibidor de Cdk4, así como otros inhibidores más potentes que están siendo desarrollados por otras multinacionales farmacéuticas.

Implicaciones futuras

A pesar del interés despertado por estos resultados, el Dr. Barbacid quiere dejar bien claro que “estos resultados representan tan sólo una indicación de un fenómeno biológico no predecible con los conocimientos existentes, pero en ningún momento **garantiza** que estas observaciones puedan ser reproducidas en pacientes con adenocarcinoma de pulmón por muy sofisticados que sean los modelos murinos en los que se han llevado a cabo estas investigaciones”.

Además, el Dr. Barbacid advierte que “los tumores utilizados en este trabajo científico son menos agresivos que los tumores que suelen presentar los pacientes de cáncer de pulmón. Por lo tanto es muy probable que para poder observar un efecto terapéutico con los inhibidores de Cdk4 en ensayos clínicos sea necesario combinarlos con otras terapias”.

En cualquier caso, es importante recordar dos aspectos claves de este estudio. El primero es que sin investigación experimental esta *letalidad sintética* entre el oncogén K-Ras y la inhibición del enzima Cdk4 no se hubiera podido descubrir en la clínica. El segundo es que la aplicación

sistemática de esta tecnología en otros modelos tumorales puede poner de manifiesto muchas más interacciones aún no sospechadas que permitan un abordaje al tratamiento del cáncer, cada vez menos empírico y más dirigido contra dianas moleculares, basado en un mejor conocimiento de los mecanismos moleculares del cáncer.

TÍTULO DEL TRABAJO: *A Synthetic Lethal Interaction between K-Ras Oncogenes and Cdk4 Unveils a Therapeutic Strategy for Non-small Cell Lung Carcinoma.*

AUTORES: Marta Puyol, Alberto Martín, Pierre Dubus, Francisca Mulero, Pilar Pizcueta, Gulfaraz Khan, Carmen Guerra, David Santamaría y Mariano Barbacid.

REVISTA CIENTÍFICA: *Cancer Cell.*