

Desarrollan nuevos modelos de ratón modificados genéticamente para validar una nueva diana farmacológica en cáncer

- Investigadores del Centro de Investigación del Cáncer (CIC-IBMCC, Universidad de Salamanca –CSIC) y del CIBER de Cáncer (CIBERONC), dirigidos por Xosé Bustelo, desarrollan ratones “fármaco-miméticos” que permiten predecir los efectos positivos y negativos que tendría la administración de fármacos dirigidos contra Vav2, una nueva diana terapéutica de interés en cáncer.
- Estos modelos animales demuestran que la inhibición de actividad biológica de la oncoproteína Vav2 permite frenar el crecimiento de tumores sin que se provoquen efectos colaterales negativos en el resto del organismo.
- Esta validación preclínica permite avanzar en el desarrollo de fármacos contra esta nueva diana terapéutica.

Salamanca, 16 de junio de 2020. Un asunto candente en la oncología actual es encontrar, entre todos los genes potencialmente implicados en el desarrollo o las propiedades malignas del cáncer, las mejores dianas terapéuticas posibles. Afrontar este problema implica contestar a dos preguntas independientes. Por un lado, determinar si la inhibición de una diana terapéutica de potencial interés es realmente efectiva para frenar el desarrollo del cáncer. Por otro lado, hay que saber los efectos colaterales negativos que esta inhibición induce en los pacientes tratados. Solo aquellas dianas cuya inhibición afecte negativamente al cáncer sin crear efectos secundarios perniciosos en el organismo serán en última instancia de interés.

Abordar estas dos preguntas a nivel preclínico tiene gran interés para seleccionar adecuadamente las mejores dianas terapéuticas y, con ello, evitar invertir grandes sumas de dinero en el desarrollo de fármacos que al final sean inviables clínicamente por culpa de sus efectos colaterales en los pacientes. Lamentablemente, estos problemas son más frecuentes de lo que se piensa puesto que muchas de las moléculas que son esenciales para el crecimiento de los tumores también lo son para el funcionamiento normal de nuestros órganos. Ello conlleva que muchos fármacos hayan tenido que abandonarse en ensayos clínicos debido los efectos nocivos que inducen en los pacientes.

Una forma de abordar este problema a nivel preclínico es desarrollar modelos animales que mimeticen lo más exacto posible los efectos positivos y nocivos asociados con la administración de un fármaco contra las dianas tumorales de interés.

Esta vía de investigación ha sido abordada recientemente por el equipo del **Dr. Xosé R. Bustelo**, perteneciente al Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca y del CIBER de Cáncer, para determinar el valor terapéutico de Vav2, una proteína implicada en distintos tumores como los de cabeza y cuello, mama y adrenocorticales. Para ello, este grupo de investigación utilizó técnicas de manipulación genética para generar ratones que, en vez de la forma completamente activa de la proteína Vav2, expresasen versiones de Vav2 con niveles más bajos de actividad biológica.

Estudios previos basados en el uso de ratones modificados genéticamente en los que se eliminaba completamente la expresión de Vav2 en todo el organismo habían mostrado las luces y sombras de esta oncoproteína como posible diana terapéutica. Como indica el **Dr. Francisco Lorenzo Martín**, primer autor del trabajo publicado en *Oncogene*, “por un lado se vio que la eliminación total de Vav2 sí eliminaba el crecimiento de los tumores que se inducían en los ratones lo que era, por tanto, muy positivo desde un punto de vista de interés terapéutico. Lamentablemente, estos estudios también mostraron que la eliminación de Vav2 conllevaba un alto precio a pagar: el desarrollo de problemas cardiovasculares, renales y oculares muy serios en estos ratones. Esto, en principio, parecía indicar que Vav2 debería ser abandonada como posible diana terapéutica”.

Sin embargo, como apunta la Dra. **Sonia Rodríguez Fernández**, coautora de este artículo, “estos modelos de ratón no recapitulan bien lo que pasa con la administración de fármacos, puesto que se basan en la eliminación, no la inhibición de la actividad biológica de las moléculas en estudio que es lo que pasa cuando se administra un fármaco. Por lo tanto, los modelos animales clásicos no sirven para predecir adecuadamente los efectos de la administración de un fármaco en la clínica”.

Para solventar este problema, el grupo de investigación **Dr. Bustelo** desarrolló nuevos modelos animales que mimetizaban de forma mucho más fidedigna los efectos positivos y negativos provocados por la aplicación de fármacos que bloqueasen la actividad biológica de Vav2 con distintos niveles de eficiencia. Como indica el **Dr. Bustelo**, “el análisis de estos ratones fármaco-miméticos nos permitió investigar si la inactivación de la actividad biológica de Vav2 era suficiente para el crecimiento de los tumores, determinar los niveles de inhibición de Vav2 mínimos que conseguir para dicho efecto y, también, predecir los efectos secundarios causados por dicha inhibición en los órganos sanos. Estos ratones nos ayudaron también a contestar otra pregunta importante de posible interés clínico: si existen ventanas terapéuticas en las que es posible obtener efectos antitumorales positivos sin generar al mismo tiempo efectos colaterales negativos”.



Los resultados obtenidos en este trabajo demuestran que es posible obtener efectos antitumorales bastante eficaces incluso cuando la actividad biológica de Vav2 no se inhibía al 100%. “Solo con inhibir aproximadamente un 70% la actividad de Vav2 es suficiente para parar el crecimiento tumoral”, indica el **Dr. Lorenzo Martín**. El trabajo también demostró que, dependiendo del nivel de inactivación de la actividad biológica de Vav2, es posible detener el crecimiento del cáncer sin que se observe ningún efecto negativo en el sistema cardiovascular, los riñones o los ojos de estos ratones.

Estos datos indican, por tanto, que Vav2 sí puede ser una diana terapéutica de interés para determinados tipos de tumores. Esto sugiere que se puede iniciar con pasos firmes al desarrollo efectivo de fármacos contra esta diana terapéutica.

El grupo del Dr. Bustelo está compuesto por miembros pertenecientes al **CSIC**, la **Universidad de Salamanca**, la **Fundación para la Investigación del Cáncer de Salamanca** y el **CIBER de Cáncer**.

La financiación de este trabajo ha sido posible gracias a proyectos financiados por la **Worldwide Cancer Research** del Reino Unido, el **Ministerio de Ciencia e Innovación**, el **Instituto de Salud Carlos III**, la **Asociación Española contra el Cáncer (AECC)** y la **Junta de Castilla-León**. La investigación se enmarcó dentro de los objetivos del proyecto de investigación del Programa de Mecanismos de Progresión Tumoral del CIBER de Cáncer, uno de cuyos objetivos precisamente es la identificación y validación preclínica de nuevas dianas antitumorales.

El salario de uno de los autores de este trabajo, el **Dr. Javier Robles Valero**, está financiado por un **Contrato de Investigador Sénior de la AECC**.

Referencia del artículo:

Vav2 pharmaco-mimetic mice reveal the therapeutic value and caveats of the catalytic inactivation of a Rho exchange factor

L. Francisco Lorenzo-Martín, Sonia Rodríguez-Fdez, Salvatore Fabbiano, Antonio Abad, María C. García-Macías, Mercedes Dosil, Myriam Cuadrado, Javier Robles-Valero, and Xosé R. Bustelo

Oncogene Junio 12 2020

Enlace: <https://www.nature.com/articles/s41388-020-1353-x>

Sobre el CIC

El Centro de Investigación del Cáncer es un centro mixto del CSIC y la Universidad de Salamanca que se caracteriza por el desarrollo de líneas de investigación multidisciplinares que permitan avances en el conocimiento del cáncer y su traslación al ámbito clínico. Ofrece también plataformas tecnológicas y diagnóstica de utilidad para centros académicos e industrias pertenecientes tanto a Castilla y León como del resto de España. Muchos de sus integrantes están integrados en el CIBERONC y dirigen Unidades de Investigación Cooperativa reconocidas por la Junta de Castilla y León. Recientemente, ha sido reconocido como **Centro de Excelencia por la Junta de Castilla y León**.

Sobre el CIBER de Cáncer

El Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) es un consorcio dependiente del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Economía, Industria y Competitividad) y cofinanciado con fondos FEDER. Su área temática de Cáncer (CIBERONC) está formada por 50 grupos de investigación pertenecientes a 27 instituciones consorciadas entre hospitales, universidades y centros de investigación. Estos grupos multidisciplinares trabajan conjuntamente en seis grandes Programas de Investigación: Cáncer de colon y tracto digestivo, Cáncer de mama, Cáncer de pulmón y vías respiratorias, Tumores hematológicos, Tumores de baja prevalencia y Mecanismos moleculares de la progresión tumoral. Éste último es al que pertenece el grupo del Dr. Xosé R. Bustelo. Esta área CIBERONC fue creada de forma específica para ofrecer una plataforma colaborativa óptima con la que integrar la excelente investigación básica que se realiza actualmente en España en la realidad clínica.