



Ángela Nieto, en su laboratorio del Instituto de Neurociencias.

ALEX DOMÍNGUEZ

En busca de las claves para frenar la metástasis

► La investigadora Ángela Nieto estudia en su laboratorio del Instituto de Neurociencias cómo las células tumorales se diseminan por el organismo y colonizan otros órganos, lo que genera el 90% de las muertes por cáncer

PINO ALBEROLA

El 90% de las muertes por cáncer se debe a la metástasis. En el laboratorio de la investigadora Ángela Nieto, en el Instituto de Neurociencias, cerca de 20 personas trabajan en desentrañar los mecanismos que impulsan a las células tumorales a mudar y colonizar otros órganos.

Esta es sólo una de las líneas de investigación en las que trabaja la

doctora Nieto, las más importantes enfocadas al cáncer, y que recientemente le han valido el premio México de Ciencia y Tecnología, el equivalente a los Premios Príncipe de Asturias en Iberoamérica.

La base común de estos trabajos es la biología del desarrollo, cómo se forma el embrión. Hace unos años las investigaciones de Ángela Nieto hallaron una cone-

Los trabajos de Nieto sobre el desarrollo embrionario y su aplicación en cáncer le han valido el premio más prestigioso de Iberoamérica

xión entre el desarrollo embrionario y determinadas enfermedades del adulto, como el cáncer, lo que ha abierto una ventana para conocer los mecanismos de esta enfermedad que cada año mata en la provincia de Alicante a más de 3.000 personas.

La clave, y por lo que Ángela Nieto ha ganado este último galardón, está en el hallazgo de que en determinadas dolencias como

el cáncer se produce una reactivación de genes embrionarios. «Existen genes fundamentales para el desarrollo del embrión y que cuando cumplen su función se apagan», señala la investigadora del Instituto de Neurociencias, un centro mixto del CSIC y la Universidad Miguel Hernández. «Sin embargo en determinadas patologías de la edad adulta se reactivan, pero con efectos muy perjudiciales».

Este mismo proceso está detrás de la diseminación de células tumorales y por tanto de la formación de metástasis. «En el embrión miramos genes cuya función es trasladar células de un sitio a otro para la formación de los órganos y estudiamos los mecanismos de las células para desprenderse de su lugar original y trasladarse a su destino». En el laboratorio de Ángela Nieto estudian actualmente dónde llegan las células a formar la metástasis y qué ocurre en estos órganos



La explicación de por qué el corazón está a la izquierda

► Uno de los últimos hallazgos del grupo de Ángela Nieto ha sido desentrañar por qué el corazón se halla en el lado izquierdo. Según este trabajo, en el embrión, el corazón aparece en un primer momento en la línea media, en el centro. Durante el desarrollo cardíaco dos grupos de células se incorporan desde la derecha y la izquierda. Las de la derecha son mucho más numerosas, por lo que empujan al corazón y acaban desplazándolo a la izquierda. El cuerpo humano es, supuestamente, simétrico, pero solo lo es externamente. Se habla de lado derecho e izquierdo, con dos manos, dos piernas, dos ojos etc. Pero esa simetría es únicamente externa. En el interior, el organismo no se parece tanto. El hombre tiene dos riñones, pero solo un corazón, un hígado o un páncreas y su posición, además, no es aleatoria. «Hasta ahora se pensaba que, para que se crease la asimetría en el embrión, había señales en el lado izquierdo que se reprimían en el derecho. Nosotros hemos descubierto que además, hay genes que se expresan más en el lado derecho, y estos genes son los que provocan los movimientos celulares, más prominentes de derecha a izquierda», detalla Nieto. «Hemos comprobado que al anular la función de dos genes que provocan el movimiento, el corazón no se desplaza y permanece en el centro del cuerpo».

para que las células aniden, lo colonicen y formen metástasis. «Se trata de entender cómo se forma este proceso y prevenirlo», matiza Nieto.

Los investigadores también han comprobado cómo este pro-

Trece años en Alicante gracias al empeño de Carlos Belmonte

El exdirector del Instituto de Neurociencias convenció a Nieto y a su marido, Juan Lerma, de que dejaran Madrid

P. A.

■ El 12 de enero Ángela Nieto recogerá de las manos del presidente Peña Nieto el premio México de Ciencia y Tecnología. Uno de los galardones más importantes que ha recibido en su larga carrera como investigadora.

Nieto llegó al Instituto de Neurociencias en el año 2004 tras la insistencia de su entonces director, Carlos Belmonte, para que ella y su marido, el también investigador Juan Lerma, dejaran Madrid y trasladaran sus laboratorios a Alicante. «Estuvo cinco años diciéndonos que viniéramos. Al final nos convenció y nos trasladamos con todos nuestros equipos, yo con 14 personas y Juan con 10». Nieto recuerda con mucho cariño esta etapa. «Fue una mudanza a lo grande porque nos trasladamos todos a la vez. Un camión llevaba los ratones, otro los peces, otro refrigerado para las muestras y en otro iban los muebles de todas las familias. Hubo que buscar guarderías, colegios. Había maridos que dejaron sus trabajos en Madrid para venir a Alicante». Una logística increíble «que no impidió que en 30 horas el primer experimento se pusiera en marcha». Años más tarde, de 2007 a 2016, Lerma sería director del Instituto de Neurociencias, periodo en el que el centro «ha crecido y consolidado e incluso conseguido la distinción de Centro de Excelencia Severo Ochoa, otorgado por el Ministerio de Economía los mejores centros de investigación españoles de todos los campos».

El premio que ahora recoge Nieto supone toda una satisfacción para la investigadora. «Me hace mucha ilusión recogerlo



Ángela Nieto, junto a una escultura del Instituto de Neurociencias que representa una neurona.

ALEX DOMÍNGUEZ

«Nos trasladamos con nuestros equipos enteros de 14 y 10 personas. Los peces, los ratones y las muestras iban en camiones»

porque los científicos premiados con anterioridad son muy importantes en sus respectivos campos». Doble satisfacción teniendo en cuenta el escaso número de mujeres que lo han recibido. Para Nieto, este es un premio a las decenas de personas que conforman su equipo y a las que han pasado por su laboratorio durante todos estos años haciendo tesis y estancias postdoctorales.

La base de los trabajos se centra en entender por qué en algunas enfermedades se activan genes embrionarios

ceso de reactivación de genes embrionarios se da en otras enfermedades como la degeneración de órganos y en concreto la fibrosis de riñón, una patología que aparece en enfermedades renales crónicas como la obstrucción urinaria, los trastornos autoinmunes, la inflamación crónica o el deterioro de trasplantes de riñón.

Las investigaciones llevadas a cabo en ratones revelan cómo la reactivación del gen llamado Snail es determinante en la aparición de la fibrosis.

Otro de los hallazgos que han hecho los investigadores del laboratorio de Ángela Nieto es que la fibrosis renal se puede atenuar si se inhibe la activación del gen, «ya sea usando herramientas genéticas o inhibidores de Snail, incluso después de que la fibrosis se haya desarrollado. Es decir, puede ser una enfermedad reversible», señala Nieto.

Sin embargo, el bloqueo de la reactivación de las células Snail podría ser contraproducente en el cáncer, «porque cuando la mayoría de pacientes son diagnosticados de la enfermedad las células tumorales ya viajan por el torrente sanguíneo. Si se bloquearan se favorecería la metástasis». En el caso de la fibrosis, «las células no viajan, pero fabrican fibra sin parar. Si se bloquea su activación, se atenúa la enfermedad», explica Ángela Nieto.

Estos genes embrionarios también controlan la longitud de los huesos y actualmente, una de las líneas de investigación más prometedoras se centra en estudiar modelos de enanismo «para conocer el mecanismo de la dolencia e intervenir para paliar la enfermedad». Ángela Nieto no desvela más acerca de estos trabajos y promete que en breve habrá una publicación relevante sobre este campo.