

Valencia, 7 de marzo de 2018

## **Científicos del Instituto de Neurociencias estudian nuevas terapias con menos efectos secundarios para la leucemia linfoblástica aguda pediátrica**

- **El laboratorio de María Domínguez, investigadora del Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH), ha logrado mostrar por primera vez que un factor importante en el desarrollo de este tumor pediátrico es la inflamación**
- **La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más frecuente en edad pediátrica y representa aproximadamente el 25 % de los diagnósticos en niños menores de 15 años**

Un grupo de científicos del Instituto de Neurociencias (IN), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández, coordinado por la investigadora María Domínguez, lleva 6 años trabajando para conseguir fármacos contra la leucemia linfoblástica aguda pediátrica con la misma efectividad que los disponibles actualmente, pero con menos efectos secundarios. El trabajo está dando sus frutos, tal y como se publica en un artículo de la revista especializada *Cell Reports*.

Esta investigación ha permitido descubrir aspectos nuevos del tumor y el desarrollo de una plataforma de cribado que permitirá avanzar más rápido en la búsqueda de fármacos más eficientes y seguros para esta patología, que podrá también extenderse a otros tipos de cáncer.

La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más frecuente en edad pediátrica y representa aproximadamente el 25 % de los diagnósticos en niños menores de 15 años. Aunque la tasa de supervivencia es alta, aproximadamente del 90%, los efectos secundarios del tratamiento pueden persistir durante meses o años una vez superado este cáncer de la sangre. Además, aproximadamente un 20 % de los casos no responden a los tratamientos.

Según Domínguez, que dirige el Departamento de Neurobiología del Desarrollo del Instituto de Neurociencias (IN, CSIC-UMH), “faltaba un tipo de cribado para testar miles de moléculas que a la vez permitiese ver su impacto sobre el tumor y sobre las células sanas, y validar también que lo que se observa en un modelo animal puede estar relacionado con la enfermedad en humanos. Ahora que hemos optimizado

considerablemente el sistema y hemos hecho la prueba de concepto, para demostrar que esto es posible, se podrá avanzar más rápido en la búsqueda de fármacos eficientes pero más seguros y aplicarlo a otros oncogenes y otros cánceres”.

“La mayoría de los tratamientos en uso y muchos fármacos experimentales están diseñados para atacar células que se dividen. Por eso estos fármacos logran disminuir el crecimiento de las células tumorales, pero también frenan el de las otras células sanas del organismo y causan secuelas importantes sobre el crecimiento o la memoria, por ejemplo”, explica María Domínguez.

El gen Notch, descubierto en 1917, forma parte de una de las vías más complejas en cáncer, y también tiene un papel fundamental en el desarrollo normal de la mayoría de los tejidos del organismo, como la piel, el intestino o el sistema inmunológico. De ahí que los fármacos contra la vía Notch provoquen efectos adversos en las células sanas en su lucha contra el tumor. En la actualidad se hacen esfuerzos en todo el mundo para mejorar los fármacos experimentales contra Notch y reducir sus efectos secundarios o bien se desarrollan estrategias alternativas a esos inhibidores.

### **Optimizar medicamentos ya ensayados en niños**

“Una alternativa es optimizar medicamentos que ya se han ensayado en niños para otros usos, con conocida seguridad, para reutilizarlos en tratamientos contra el cáncer. Para ello, un requisito importante era disponer de un sistema biológico que permita testar miles de fármacos de forma rápida, barata y predictiva, como el que hemos puesto a punto, que permite ver su eficacia frente a las células tumorales y los posibles efectos adversos sobre las células sanas. Nuestro trabajo nos ha permitido identificar posibles nuevas terapias para la leucemia linfoblástica aguda pediátrica y a la vez descubrir aspectos no conocidos de este tumor”, explica Domínguez, que lidera el trabajo.

Con esta investigación han logrado ver por primera vez “que un factor importante en el desarrollo de tumores causados por este oncogén es la inflamación, que se sabía que estaba asociada a otros tumores como el cáncer de estómago, pero no a estos tumores pediátricos. Hemos identificado una vía inflamatoria cuyos niveles se incrementan por la quinasa PI3K y hemos demostrado que contribuye a crear un ambiente propicio para el crecimiento de las células cancerosas y para que el sistema inmune deje vía libre al tumor”, detalla la doctora Domínguez.

El sistema inmune está siempre patrullando en busca de células dañadas o anómalas y es capaz de detectar y destruir las células tumorales incipientes que aparezcan. Sin embargo, la inflamación que induce la quinasa PI3K, oculta totalmente a esas células, las dota de una especie de “manto de invisibilidad” que impide que el sistema inmune las detecte. En estas condiciones favorables, la activación de un segundo oncogén, Notch, es suficiente para inducir el desarrollo del tumor.

“Esta inflamación protumoral se había visto en etapas avanzadas de los tumores, pero nuestros estudios, gracias al nuevo método de cribado que hemos desarrollado, sugieren que también está en el origen del tumor”, resalta María Domínguez.

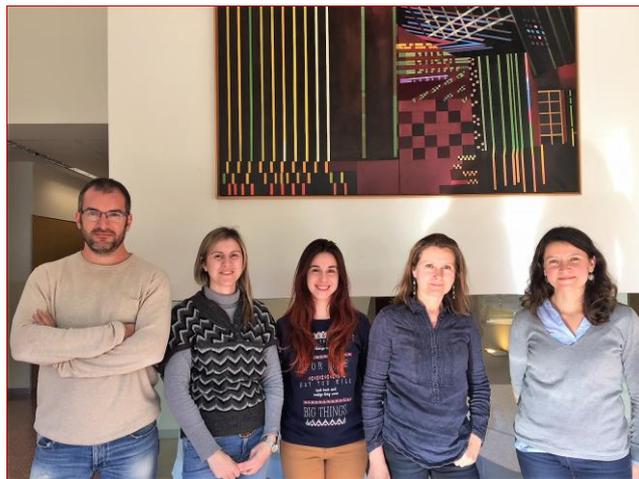
### Nuevo sistema de cribado

El nuevo sistema de cribado, desarrollado en el laboratorio de María Domínguez, ha servido también para comprobar que muchos de los fármacos testados actuaban revertiendo esa inflamación. “En análisis de células de leucemias pediátricas hemos validado que esa vía inflamatoria está efectivamente elevada y que los fármacos son capaces de matar las células leucémicas sin afectar a las células sanas”, puntualiza.

“La idea ahora, en un proyecto conjunto con la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer, es profundizar en los mecanismos moleculares y sistémicos de quinasa PI3K, y en otros fármacos identificados en este estudio de uso clínico en enfermedades inflamatorias. Estas evidencias previas pueden acelerar la translación de los resultados y ensayos de los nuevos fármacos”, apunta María Domínguez.

Hay evidencia de que tratamientos para procesos inflamatorios como el asma pueden ser beneficiosos en la leucemia linfoblástica crónica en adultos. No obstante, advierte la doctora Domínguez, dado que los niños tienen diferencias en el sistema inmunitario y características fisiológicas diferentes a los adultos, aún se tardará en poder aplicar estos hallazgos a pacientes pediátricos.

Santiago Nahuel Villegas, Rita Gombos, Lucía García-López, Esther Ballesta-Illán, József Mihály y María Domínguez. **PI3K/Akt Cooperates with Oncogenic Notch by Inducing Nitric Oxide-Dependent Inflammation**. Cell Reports. DOI.org/10.1016/j.celrep.2018.02.049.



De izquierda a derecha: Manuel Villegas, Esther Ballesta-Illán, Lucía García-López, María Domínguez y Diana Vallejo.

**Más información:**  
**Javier Martín López**  
Tel.: 96.362.27.57  
Fax: 96.339.20.25

<http://www.dicv.csic.es>  
jmartin@dicv.csic.es