

> Síguenos en

 **Diario de Valladolid**

 **@DiarioCyLMundo**

> **LEÓN**

**Una diana terapéutica para reducir la resistencia a la quimio en cáncer de hígado**

PÁGINA 4

> **SORIA**

**El hematólogo Jesús San Miguel se enfrenta como un 'soldado' al mieloma**

PÁGINA 6

> **INNOLID**

**Valladolid busca proyectos para ser una ciudad climáticamente neutra**

PÁGINA 7

## Aliviar el dolor de manera distinta

**Investigadores del IBIOMED** publican un estudio en el que han cuantificado la variabilidad de los resultados clínicos que obtienen diferentes especialistas al aplicar una misma tecnología al dolor de cuello y espalda / Ajustan esa información a las características de los pacientes que influyen en su pronóstico

PÁGINAS 2 Y 3



&gt; LEÓN

# Jaqué al fracaso de la quimio en cáncer

Investigadores del IBIOMED identifican una nueva diana terapéutica que podría reducir la resistencia a la quimioterapia en hepatocarcinoma / Relacionan la alta expresión de FOXO3 con una menor supervivencia en este tipo de tumor. Por **E. Lera**

Es el sexto tipo de cáncer más frecuente y el tercero de mayor mortalidad a nivel mundial. En 2020 se diagnosticaron alrededor de un millón de nuevos casos en el mundo, alcanzándose 830.000 fallecimientos. Junto con los tumores pancreáticos, el cáncer hepático es el de peor pronóstico y menor esperanza de vida de los pacientes. Es verdad que existen varios tipos de tumores diferentes, aunque el mayoritario es el hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular que afecta a los hepatocitos, las principales células del hígado.

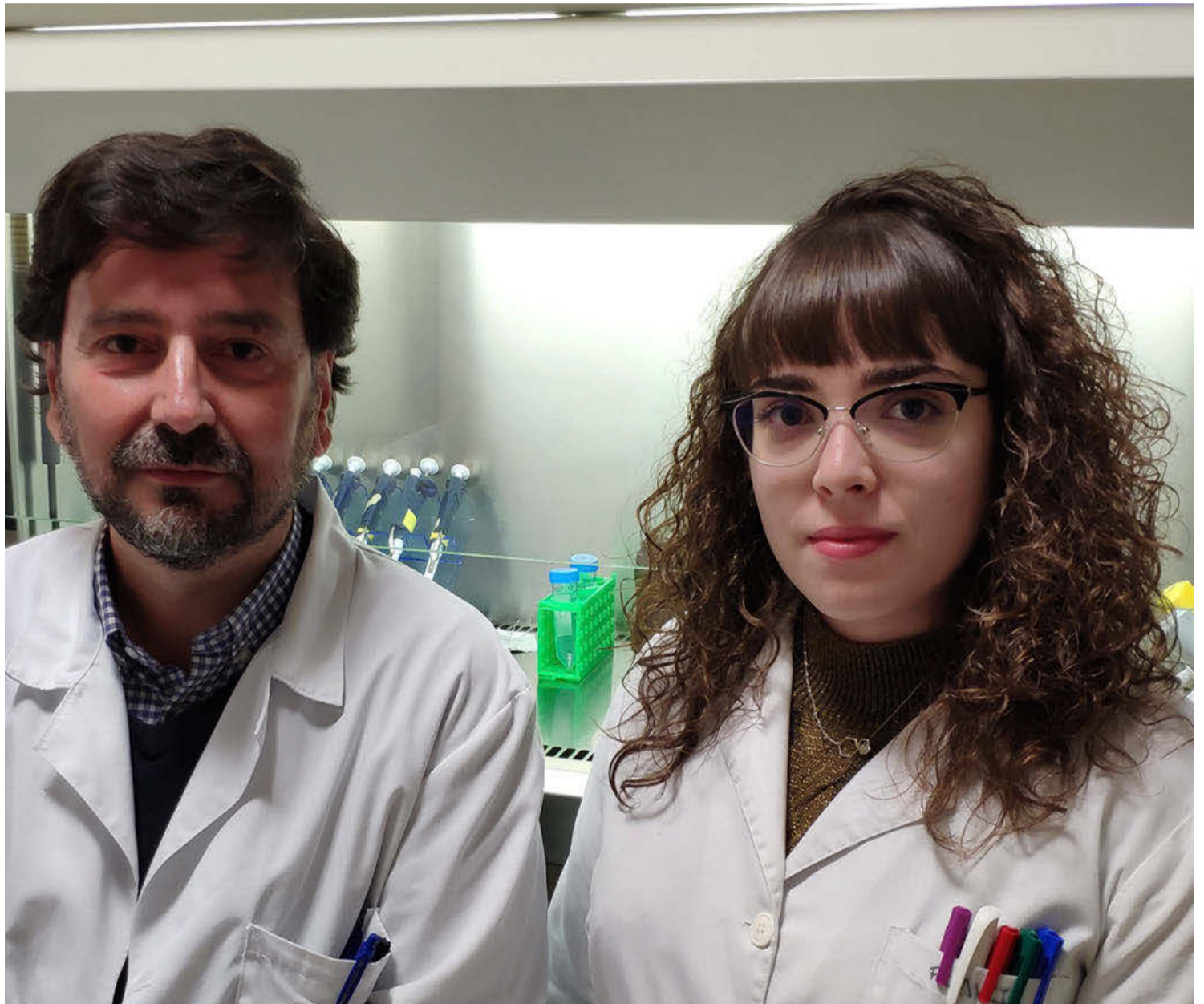
El principal problema asociado radica en que los enfermos son diagnosticados en fases ya muy avanzadas, cuando el tratamiento es más complejo y suele generar resistencias. El diagnóstico tardío es debido a que este tumor tarda en mostrar síntomas y, cuando lo hace, estos son muy inespecíficos, como cansancio, pérdida de peso, dolor abdominal en la zona derecha, ictericia, ascitis, etcétera. Además, es un cáncer con cierto grado de heterogeneidad, lo que hace que los tratamientos no sean siempre eficaces en todos los pacientes.

En la actualidad, el tratamiento en fases iniciales de la enfermedad pasa por la cirugía, es decir, la extirpación de los tumores cuando es posible, trasplante hepático, radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, cuando el diagnóstico se realiza en fases más avanzadas, el trasplante no es posible y se recurre al tratamiento con moléculas y anticuerpos denominados inhibidores de la tirosina quinasa.

La primera línea en este camino se basa en una molécula denominada sorafenib, y más tarde pueden usarse otros como regorafenib en segunda línea. Sin embargo, el tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa ofrece una ventana terapéutica muy estrecha. No todos los pacientes son sensibles al tratamiento —por presentar resistencias primarias—, y aquellos que sí lo son acaban desarrollando resistencia al cabo de tres o cuatro meses, apareciendo las llamadas resistencias adquiridas.

Por tanto, la comunidad científica avanza con la meta de *jaquear* a estas resistencias para aumentar la supervivencia de las personas que padecen esta enfermedad. Investigadores del Instituto de Biomedicina de la Universidad de León (IBIOMED), coordinados por los doctores Mauriz, González-Gallego y Tuñón, han identificado una nueva diana terapéutica que podría reducir la resistencia a la quimioterapia en el cáncer de hígado.

«Llevamos bastante tiempo estudiando el proceso de hepatocarcinogénesis y también los mecanis-



José Luis Mauriz y Flavia Fondevila Pena, miembros del equipo de investigación y autores principales de los artículos. EL MUNDO

mos ligados a la resistencia al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa. Entre dichos mecanismos aparece la denominada autofagia, un proceso que permite la autodegradación de componentes internos en células dañadas», explica José Luis Mauriz, director del IBIOMED y del Centro de Investigación en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas del Instituto de Salud Carlos III.

En este proyecto han puesto el foco en una proteína ya conocida previamente denominada FOXO3. Así, han demostrado que puede constituir un interesante biomarcador en el diagnóstico y pronóstico del carcinoma hepatocelular. Fruto de este trabajo, han publicado dos artículos internacionales mostrando el papel de dicho factor en el desarrollo del tumor, la pérdida de sensibilidad a los fármacos antitumorales y la supervivencia.

En este camino no están solos. Los leoneses colaboran con diferentes grupos de investigación in-

ternacionales interesados por el tema como, por ejemplo, investigadores de la Universidad de Mainz (Alemania), de la Universidad de Lovaina (Bélgica) o del Instituto Nacional de la Salud e Investigación Médica (INSERM, Francia). A nivel nacional, este equipo forma parte del Centro de Investigación en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, lo que les permite colaborar con grupos de la Universidad de Salamanca, del Hospital Clínico de Barcelona, del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, entre otros. De igual manera, en la actualidad cuentan con financiación de un proyecto del Ministerio de Ciencia e Innovación.

Su trabajo con la proteína FOXO3 se divide en dos partes. En la primera, tal y como detalla Flavia Fondevila Pena, investigadora del Instituto de Biomedicina de la Universidad de León, han realizado una revisión sistemática y metaanálisis sobre la potencial asociación de los niveles de FOXO3 con el de-

desarrollo y el pronóstico del cáncer de hígado. Tras una exhaustiva búsqueda sistemática, se incluyeron datos de 1.059 casos de pacientes con este tumor, han encontrado que la alta expresión de esta proteína se correlaciona de forma significativa con el desarrollo tumoral, una supervivencia reducida y un mayor riesgo de invasión tumoral.

En la segunda parte, añade el doctor Mauriz, han determinado el vínculo existente entre la autofagia, FOXO3 y la resistencia a sorafenib en el cáncer hepático, junto con la modulación ejercida por el fármaco de segunda línea regorafenib. «Las células del carcinoma hepatocelular resistentes a sorafenib exhibieron un incrementado nivel de autofagia, la cual mostró desempeñar un papel citoprotector en los hepatocitos tumorales, algo que favorece la progresión del propio tumor».

De forma curiosa, comenta que se halló una correlación entre la sobreexpresión de FOXO3 en pacientes con esta enfermedad y la expresi-

ón de genes involucrados en la autofagia; mientras que, *in vitro* (utilizando células tumorales en cultivo), el silenciamiento génico de FOXO3 suprimió la autofagia previamente activa y desencadenó la muerte celular. «Estos resultados confirman la participación de FOXO3 en la inducción de la autofagia citoprotectora en los hepatocitos resistentes a sorafenib, mecanismo que el regorafenib, tratamiento de segunda línea, logró abolir», celebra Fondevila Pena.

Los próximos pasos se escriben, según avanza el director del IBIOMED, estudiando la implicación de la autofagia en el desarrollo de este cáncer hepático, y quieren caracterizar lo mejor posible todos los pasos en lo que este proceso participa en la hepatocarcinogénesis. «Esto nos permitirá conocer cuáles son las mejores dianas terapéuticas para atacar al tumor de la forma eficaz, reduciendo en la medida de lo posible la generación de resistencias».