



Parte del equipo del grupo de investigación de Patología Molecular y Farmacogenética del IMIB y de la UCAM.

Estudian un fármaco antifascina para tratar el cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más común en todo el mundo, ya que representa el 10% de los casos. En 2020 se estimaron más de 1,9 millones de nuevos casos y 930.000 muertes, unas cifras que en 2040 se prevé que aumenten a 3,2 millones de casos nuevos y 1,6 millones de muertes, y la mayoría de ellos ocurrirán en países con un índice de desarrollo humano alto o muy alto, como es el caso de España. Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), los cánceres más frecuentemente diagnosticados en España en 2024 serán los de colon y recto (44.294 nuevos casos), mama (36.395), pulmón (32.768), próstata (30.316) y vejiga urinaria (22.097). Además, según el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos hay un aumento alarmante de casos de este tipo de cáncer en adultos jóvenes, lo que muestra que se trata de un problema de salud de primer orden.

Ante esto, la investigación es fundamental para ofrecer soluciones a esta afección a nivel mundial. Conscientes de este he-

cho, el grupo del IMIB de Investigación de Patología Molecular y Farmacogenética del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena ha puesto en marcha el 'Estudio preclínico con un nuevo fármaco antifascina para el tratamiento del cáncer colorrectal'. En su labor de investigar estrategias de medicina para aplicar el medicamento adecuado a cada paciente, ha incluido el estudio de la fascina, ya que se encuentra en gran cantidad en un

Medicina. La Fundación Séneca respalda al grupo de Investigación de Patología Molecular y Farmacogenética del Hospital Santa Lucía de Cartagena en la creación de un tratamiento que use este agente para hacer un abordaje efectivo de la enfermedad

LYDIA MARTÍN



subtipo de cáncer colorrectal de mal pronóstico, denominado adenocarcinoma serrado. La fascina es una proteína clave en la organización del citoesqueleto (el andamiaje de la célula), ya que participa en la formación de estructuras que permiten el movimiento celular.

Debido al papel fundamental de la fascina en el avance de las células tumorales, esta proteína se convierte en una diana para el bloqueo de la capacidad de mo-

vimiento de los tumores que la contienen en gran cantidad, disminuyendo el riesgo de desarrollar metástasis. «La fascina aparece en alta cantidad en el cáncer colorrectal, pero también en otros de mal pronóstico como el cáncer de mama triple negativo, por lo que la estrategia de bloquear esta proteína podría ser útil en varios tipos de cáncer», indica el coordinador de la Investigación, Ginés Luengo Gil.

En este contexto, las estrategias dirigidas a inhibir a la fascina con compuestos químicos pueden constituir una terapia farmacológica efectiva en numerosos tipos de cáncer. Ante esta realidad, el proyecto surge como fruto de años de investigación básica y traslacional realizada por este equipo y colaboradores como el grupo que lidera el doctor Horacio Pérez Sánchez en la UCAM y la doctora Irene Luque en la Universidad de Granada, además del doctor José Manuel Villalgorido Soto, CEO de la empresa murciana Eurofins Villapharma Research. «Tras un cribado con una librería de 10.000 compuestos, descubrimos que tanto el antidepresivo imipramina como el antirretroviral raltegravir muestran

Apoyo en fase preclínica

El respaldo de la Fundación Séneca está siendo clave para poder realizar la prueba de concepto para que el compuesto descubierto llegue a poder utilizarse en pacientes. Eso requiere una extensa fase preclínica en la que se ensaya exhaustivamente el compuesto seleccionado para evaluar la seguridad de su administración en humanos y su actividad farmacológica. Esta fase es posible gracias al apoyo de la Fundación Séneca, que incluye modelos computacionales ('in silico'), ensayos en células o tejidos ('in vitro'), pruebas físico-químicas ('in chimico') y en organismos vivos ('in vivo'), con la finalidad de conocer la actividad farmacológica y la toxicología del medicamento seleccionado. «Todo estos pasos son necesarios e imprescindibles para que, si todo sale bien, podamos llevar en el futuro el compuesto a ensayos clínicos», indica el coordinador, Ginés Luengo Gil.



Ana Belén Arroyo Rodríguez, en el laboratorio.

Gracias a este proceso de investigación, ya tienen compuesto de síntesis suficiente para empezar a desarrollar sus objetivos

Están haciendo uso de estudios 'in vitro', 'in vivo' e 'in silico' para llegar finalmente a los ensayos clínicos

capacidad de bloquear a la fascina. De hecho, algunos de los compuestos con actividad antifascina, como la imipramina, están ya en ensayos clínicos, siendo uno de estos ensayos clínicos liderado por el grupo de investigación. De este cribado de compuestos hemos encontrado resultados muy prometedores con otro de ellos, un compuesto que comparte propiedades de unión a fascina similares a la imipramina», añade el coordinador.

En este proyecto también participan el doctor Pablo Conesa Zamora como co-IP, y los investigadores doctores José García Solano, Ana María Hurtado López, Silvia Montoro García, Begoña Alburquerque González y Ana Belén Arroyo Rodríguez; y como colaboradores Fátima Postigo Corrales, Ana Albaladejo González y Daniel Torres Moreno.

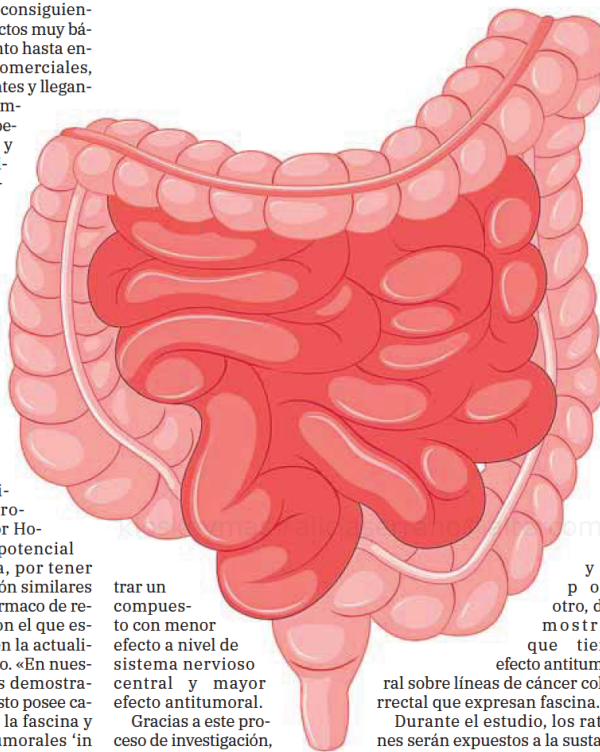
El proceso

Este grupo de investigación lleva muchos años caracterizando esta proteína en el contexto del

cáncer colorrectal, consiguiendo llegar desde aspectos muy básicos de conocimiento hasta ensayos clínicos no comerciales, desarrollando patentes y llegando a licenciarlas a empresas. «Nuestra experiencia en el campo y la cohesión del equipo inter y multidisciplinar nos permite obtener un alto rendimiento con esta estrategia de 'screening' y estudios 'in silico', 'in vitro' e 'in vivo', para llegar finalmente a los ensayos clínicos», indica Gil.

El compuesto que quieren ensayar, sintetizado por la empresa murciana Eurofins Villapharma, fue propuesto por el doctor Horacio Pérez como potencial agente antifascina, por tener propiedades de unión similares a imipramina, un fármaco de reposicionamiento con el que están desarrollando en la actualidad el ensayo clínico. «En nuestro grupo ya hemos demostrado que este compuesto posee capacidad de unión a la fascina y propiedades antitumorales 'in vitro' gracias a colaboraciones con el Centro de Resonancia Magnética (CERM) de Florencia, el Instituto Leibniz de Farmacología Molecular de Berlín y con el Instituto de Genética y de Biología Molecular y Celular (IGBMC) de Estrasburgo», añade. Con esta aproximación, buscan encontrar un compuesto con menor efecto a nivel de sistema nervioso central y mayor efecto antitumoral.

Gracias a este proceso de investigación, ya tienen compuesto de síntesis suficiente para empezar a desarrollar los dos objetivos preclínicos que tiene la prueba de concepto: por un lado, demostrar que el compuesto es seguro en ratones escalando la dosis hasta concentraciones similares a las de la imipramina



levantes. Al final del período de exposición, se realizará una evaluación detallada de los órganos y tejidos para determinar cualquier efecto tóxico, de manera que este estudio proporcionará información fundamental sobre la toxicidad a corto plazo del compuesto, lo que puede ayudar a establecer la dosis de referencia y niveles seguros de exposición en seres humanos. Por tanto, los datos obtenidos en este estudio podrán ser de utilidad en la evaluación de riesgos y en la toma de decisiones regulatorias relacionadas con el uso y la exposición al compuesto.

Por otra parte, el estudio del efecto antitumoral 'in vivo' incluye grupo de prueba y grupo control con seguimiento del crecimiento o regresión del tamaño tumoral al menos dos veces en semana, midiendo el tamaño del tumor y una medida semanal por imagen de luminiscencia.

Actualmente ya se han realizado los estudios de 'balance de masas': absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME). El objetivo con estos estudios es comprender y caracterizar el perfil farmacocinético (FC) del medicamento en investigación, conociendo cómo procesa el fármaco el organismo. «Queremos empezar las pruebas en el modelo murino en las próximas semanas. Esperamos que el compuesto sea seguro en el modelo animal y, dado que hemos demostrado efecto antitumoral 'in vitro', esperamos también que tenga efecto antitumoral 'in vivo', aunque no podemos adelantar mucho más por el momento», concluye Gil.

Actualmente ya se han realizado los estudios de 'balance de masas': absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME). El objetivo con estos estudios es comprender y caracterizar el perfil farmacocinético (FC) del medicamento en investigación, conociendo cómo procesa el fármaco el organismo. «Queremos empezar las pruebas en el modelo murino en las próximas semanas. Esperamos que el compuesto sea seguro en el modelo animal y, dado que hemos demostrado efecto antitumoral 'in vitro', esperamos también que tenga efecto antitumoral 'in vivo', aunque no podemos adelantar mucho más por el momento», concluye Gil.