

Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” (IIB).  
Laboratorio de Oncología Traslacional.  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

## “Hemos identificado una nueva diana terapéutica en cáncer y diseñado inhibidores que han mostrado actividad antitumoral en animales experimentales”

Juan Carlos Lacal es profesor de Investigación del CSIC, y co-dirige la Unidad de Oncología Traslacional que el Consejo forma junto a la Universidad Autónoma y el Hospital La Paz, ambos de Madrid.

También es miembro de la Asociación Europea de Investigación del Cáncer y editor ejecutivo de la revista *Clinical and Translational Oncology*. Además ha sido promotor de la empresa TCD Pharma, especializada en métodos de diagnóstico y tratamiento del cáncer.

El trabajo del grupo dirigido por el profesor Lacal está centrado ahora mismo en dos líneas de investigación originalmente distantes entre sí, entre las que han conseguido establecer puentes. Una de estas líneas es la investigación de la función de las proteínas Rho en rutas de señalización y en la regulación de la transformación celular. La otra es la identificación de la enzima colinocinasa como una diana terapéutica en cáncer y el desarrollo de sus inhibidores como una novedosa y efectiva estrategia antitumoral.

### Santiago Sánchez Martín

“Estas dos líneas las hemos llevado en paralelo de forma independiente pero no están completamente incomunicadas, hay nexos que hemos descubierto recientemente. Por una parte, hemos demostrado que las proteínas Rho son oncogenes y se sobreexpresan en un número importante de tumores humanos. Las GTPasas Rho activan rutas intracelulares de señalización mitogénica en las que participan otras enzimas relacionadas con la generación de tumores, y eso nos permite elaborar la hipótesis de ver si se pueden convertir en nuevas dianas terapéuticas. Una de estas enzimas es la colinocinasa, un importante regulador de la síntesis de lípidos de las membranas celulares, cuya sobreexpresión constituye uno de los mecanismos por los que se induce la transformación oncogénica” nos resume someramente el profesor.

Las proteínas de la familia Rho constituyen una subfamilia de 22 proteínas, dentro de la superfamilia de proteínas Ras, que cuenta con más de cien miembros identificados. Las proteínas Ras son conocidas por su cualidad de oncogenes, responsables por tanto de la transformación de una célula normal en una maligna, a partir de la cual se desarrolla un cáncer.

“Nuestro grupo ha sido pionero en la identificación de rutas de señalización activadas por proteínas Rho, que las vincula a los procesos de transformación celular, la adquisición de capacidad metastásica y la regulación de la apoptosis”, según Juan Carlos Lacal. La línea de investigación “Importancia de las proteínas Rho en rutas de señalización y su función en la regulación de la transformación celular” del Laboratorio de Oncología Traslacional ha demostrado que esta subfamilia de GTPasas, con las que el profesor Lacal trabaja desde el año 89, es capaz de activar diversos factores de transcripción como NF- $\kappa$ B, SRF, Stat3 y Stat5a, activación necesaria para causar la transformación oncogénica.



Juan Carlos Lacal



Con el “Estudio sistemático de la inhibición de la enzima colinocinasa como estrategia antitumoral” han demostrado la importancia que tiene la alteración que producen los oncogenes en las rutas implicadas en el metabolismo de fosfolípidos, para el proceso de carcinogénesis humana. Dentro del grupo de enzimas responsables en esta metabolización, la colinocinasa se ha mostrado como clave. Juan Carlos Lacal, director de este laboratorio del CSIC, nos explica que “la enzima colinocinasa es el primer paso de la llamada ruta de Kennedy, que regula la síntesis del fosfolípido de membrana más importante que es la fosfatidilcolina, esencial porque si no está no se pueden sintetizar membranas, y por tanto la célula no puede duplicarse. Después de muchísimo trabajo hemos encontrado que es muy importante en carcinogénesis humana pues participa en el proceso de formación de las células tumorales, y que además su expresión aparece incrementada en un porcentaje muy alto de tumores humanos”.

El grupo del profesor Lacal ha convertido estos resultados en una estrategia de diseño y síntesis de moléculas con potente actividad antitumoral, es decir, inhibidores de la enzima colinocinasa pueden utilizarse como estrategia para curar tumores. En células de tumores en cultivo, estas moléculas ejercen una potente actividad antiproliferativa; in vivo, muestran una efectiva actividad antitumoral. Estos resultados son novedosos y muy alentadores, hasta el punto que han despertado el interés de empresas farmacéuticas nacionales e internacionales, y las patentes generadas por el grupo han sido transferidas a una empresa para su desarrollo. El camino hasta este punto ha sido muy largo, y durante muchos años, solitario. En los últimos tiempos, la colaboración con varios grupos de química médica ha favorecido algunos hallazgos importantes. Este grupo del CSIC ya ha encontrado “al menos cuatro familias de estructuras muy distintas entre sí, que inhiben de una manera muy potente la enzima, tanto en tubos de ensayo, como en células enteras, y que manifiestan una actividad antitumoral en ratones muy importante.”

#### **Aplicación en terapia humana.**

En concreto, con los hallazgos con la colinocinasa como nueva diana terapéutica en cáncer, han logrado interesar a un grupo de excelentes profesionales dedicado a financiar proyectos incipientes que pueden tener una aplicación en terapia humana y que ha conducido a la formación de una empresa, TCD Pharma, para el desarrollo de inhibidores de colinocinasa. “Hemos creado una empresa dedicada a desarrollar este conocimiento desde la investigación básica que se ha desarrollado en nuestro laboratorio, hasta llevarlo a la clínica. Ése ha sido nuestro sueño y después de un gran esfuerzo estamos muy cerquita de conseguirlo”. En este momento, una de las cuatro familias investigadas está muy desarrollada, con todos los elementos analizados en la fase preclínica, y se encuentra en la fase de designar el mejor candidato para la fase de investigación clínica. Las candidatas son dos moléculas con cuyo “currículo” Juan Carlos Lacal se muestra muy esperanzado.

En la misma área, y también con vista a la aplicación, el grupo está inmerso en otra investigación para tumores muy concretos, que por cuestiones de publicación científica no puede nombrarnos. Nos anuncia, no obstante, que en el medio y largo plazo nos van ayudar mucho. “Hemos visto que algunos marcadores de tumores en los que estamos trabajando son de mucha utilidad en el diagnóstico y el pronóstico de tumores humanos, y probablemente a lo largo de este año vamos a desarrollar unos kits que se van a poder comercializar en 2008, con los que vamos a aportar algo muy interesante: permitir al clínico tomar decisiones basadas en marcadores tumorales nuevos. Uno de ellos ya lo tenemos validado y sólo nos falta poner en

marcha el proceso de diseño y producción del kit, demostrar cómo va a ser útil, y después cumplir todos los requisitos que son obvios a nivel de agencias nacional, europea y americana.”

Por todo esto, el profesor Lacal se muestra muy ilusionado en lo científico, ya que después de varias décadas de un esfuerzo iniciado a finales de los 80, en los que su grupo demostró las primeras conexiones de la enzima con la formación de tumores, la identificación de inhibidores con actividad antitumoral abre la posibilidad real de su utilización en la clínica frente a tumores humanos. De todas formas, para ver cumplido este deseo, quedan todavía algunos meses y muchísimo dinero, nos advierte el investigador, pues el desarrollo clínico de un nuevo fármaco es muy costoso. Sin embargo, también advierte que “cuando tienes una molécula ya identificada como diana terapéutica y dispones de mecanismos para seleccionar qué pacientes son susceptibles del tratamiento por tener esta enzima elevada, las posibilidades de éxito son mucho mayores”. Concluye que su grupo ha desarrollado técnicas de diagnóstico con un anticuerpo monoclonal frente a la enzima, y técnicas genéticas y enzimáticas que permiten cuantificar los niveles de la enzima en los tumores, y por tanto identificar qué pacientes se beneficiarían de este nuevo tratamiento una vez aprobado para su uso en humanos. Esta capacidad puede facilitar el desarrollo del fármaco en un tiempo mucho más corto.

Son las ventajas que tiene la terapia dirigida, conocer la diana y tener herramientas para cuantificar el tumor del paciente. “Hemos hecho un cribado sobre diferentes tipos de tumores, y podemos identificar aquellos tumores a los que podemos dirigir la terapia con mucha precisión. Con la colaboración de los químicos médicos, hemos diseñado, sintetizado e identificado los fármacos más potentes, y mejorado hasta 2.000 veces su potencia antitumoral, eliminando la toxicidad. Ya los tenemos. Solo tenemos que llevar a la fase clínica los compuestos ya preseleccionados que carecen de toxicidad. Nuestra ventaja es que tenemos más de una familia, y herramientas para detectar muchos más...”

### **Los frutos del trabajo en equipo.**

El profesor Lacal ha creado la Unidad de Oncología Traslacional, junto con otros investigadores del CSIC, el Hospital La Paz y la UAM, con la que han podido abordar de una manera más precisa todos los factores que van desde la investigación básica hasta la aplicación clínica. Esta unidad ha sido fundamental para la validación de los hallazgos de su grupo en tumores humanos.

Por otra parte, y gracias a la Comunidad de Madrid, a través del programa regional PRICYT de Biociencias, el grupo del profesor Lacal coordina una red con tres de los hospitales más importantes de Madrid: La Paz, el 12 de Octubre, y el Clínico.

También se integra en esta red la empresa TCD Pharma y varios colaboradores de centros nacionales fuera de la Comunidad de Madrid, y de USA y UK. La finalidad de esta red es el desarrollo clínico de los inhibidores de colinocinasa. “Queremos entrar en la fase clínica uno (Fase I), y necesitamos a los oncólogos para poder seguir adelante. Como biólogo, yo no lo puedo hacer, no estoy cualificado. Ellos ayudan en el diseño de las pautas terapéuticas, en el reclutamiento de pacientes y en el seguimiento del tratamiento. Por otro lado, la empresa aportará los medios necesarios incluyendo los reactivos y el fármaco necesarios. Hay que recordar que la media del coste del desarrollo de un fármaco nuevo desde que se tiene la idea hasta que se aprueba su uso en clínica supone una inversión de 1.200 millones de dólares”, resume el profesor Lacal.

En el paso intermedio entre el trabajo de investigación básica y la aplicación clínica

existe un escalón fundamental: la empresa farmacéutica. A veces, los propios científicos crean una empresa biotecnológica, que aunque tienen recursos limitados, éstos permiten llevar el proyecto hasta el punto de desarrollo en el que los resultados son lo suficientemente interesantes y atractivos para que se puedan transferir a las grandes empresas farmacéuticas. Solo las grandes multinacionales disponen de los recursos necesarios para terminar el desarrollo de los nuevos fármacos con vistas a la comercialización. En el caso del profesor Lacal, la empresa TCD Pharma realiza esta importante labor de hacer posible la validación y desarrollo inicial de los inhibidores de la colinocinasa. “Así que la posibilidad de constituir estas redes es una magnífica idea, porque, en mi caso, hubiera sido imposible llegar hasta aquí de no existir esta plataforma en la que están laboratorios, hospitales y empresas”.

### **Futuro y pasado.**

Si este doctor en Biología está en un momento ilusionante en lo científico, no se corresponde con su grado de satisfacción con el funcionamiento administrativo o de gestión del CSIC. “El Consejo no es nada ágil y nos hace perder mucho tiempo y recursos. Por poner un ejemplo reciente, nuestro grupo participa como único grupo español en un programa europeo junto con otros ocho grupos de varios países (UK, Francia, Suiza, Chequia, Suecia y Grecia). A pesar de haber comenzado el programa el pasado mes de noviembre, no he podido contratar al personal encargado de la realización del proyecto hasta cinco meses después de iniciarse por una pésima gestión en recursos humanos. La situación se repite con los contratos de las redes RETICS o del programa de Biotecnología de la CAM, de los que ya hemos perdido varios meses de contratación. Por otra parte, la gestión de los espacios de laboratorios disponibles también es muy deficiente.

En nuestro grupo, en este momento, disponemos de un laboratorio de sesenta metros cuadrados, y cuando pueda terminar el tedioso proceso de los nuevos contratos seremos dieciocho personas. Y no me caben. Sin embargo la política de mi Instituto es la de poner trabas a la ampliación de espacio del laboratorio, ni tan siquiera pagando por ello. Esta situación ha provocado que tengamos que buscar más espacio en otros centros para poder desarrollar una posible nueva terapia contra el cáncer. Sin duda la envidia tiene mucho que ver con esta política”.

Juan Carlos Lacal llegó al Consejo Superior de Investigaciones Científicas en el año 1989, después de hacer su tesis doctoral en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, y de “curtirse” internacionalmente en los Estados Unidos, en el National Cancer Institute, de Bethesda, Maryland, durante seis años. Del otro lado del Atlántico, volvió con temas sobre los que investigar, como los oncogenes de la familia ras, y con temas sobre los que reflexionar, como la gestión de la investigación. “Cuando vine en el 89 esto era un páramo absoluto, algunos españoles habían contribuido en la investigación molecular en cáncer, pero éramos muy poquitos. Ahora estamos a años luz de aquel momento. Por el camino, hubo lo más importante, una nueva generación formada, que trabajó mucho, hubo una política para que los investigadores que estaban en España salieran afuera, y hubo una concentración en oncología por la referencia que suponían grandes científicos españoles en esta área”

Juan Carlos Lacal es el editor ejecutivo de la publicación “Clinical & Translational Oncology”, que es la voz de la Federación de Sociedades Españolas de Oncología, en la están representadas cinco sociedades y 2.500 profesionales. Precisamente en

el volumen 8 número 12, el del pasado mes de diciembre, Juan Carlos Lacal escribe un editorial en el que analiza este desarrollo exponencial de la ciencia oncológica española y el momento en el que nos encontramos. “Ahora mismo se necesita dar el siguiente paso, y el siguiente paso está en seguir los ejemplos de otros países punteros, como Estados Unidos, que nos lleva más de 30 años de ventaja. Es un paso que depende de los políticos y que lo tienen que dar ahora. No hay un ejemplo sino varios ejemplos de investigación en oncología de gran calidad distribuidos por toda España, tanto básica como clínica, con un reconocimiento internacional excelente. Hay que garantizar que todos los centros que lo merecen por su calidad y resultados, reciben la financiación adecuada para mantener y mejorar este esfuerzo de investigación. Pero falta coordinación y un sistema de evaluación objetivo y con garantías. Para ello es preciso crear una comisión asesora en cáncer y clasificar los diferentes centros en centros de investigación básica, de investigación clínica y centros que aúnan básica y clínica en lo que se denomina investigación traslacional. Una vez clasificados y evaluados, sería necesario dotar a los mejores de los recursos que garanticen su viabilidad y un óptimo funcionamiento.

Nosotros hemos creado la Unidad de Oncología Traslacional con el Hospital La Paz y la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma, pero hay otros centros en España en los que también existe esta asociación. La finalidad es intentar mejorar la calidad de los resultados científicos y hacer posible la mejora de la asistencia al paciente oncológico mediante la transferencia de los resultados en el diagnóstico y tratamiento de los tumores en el menor tiempo posible. Hay recursos humanos, hay cultura de colaboración, hay resultados, y esto se traduce en una sinergia muy positiva”.

En su opinión, en España hay más dinero para investigación que hace cinco años, y eso se nota, pero todavía hace falta afinar, coordinar y mejorar la gestión. Él valora la apuesta decidida tanto de la Comunidad de Madrid, como del Gobierno Central, que se traduce en más planes, más recursos, con cantidades ya significativas. No está tan de acuerdo ya con su distribución, ya que en su opinión se prioriza demasiado a algunos centros, como el joven Centro Nacional de Investigación Oncológica (CNIO), al cual, por supuesto, no quiere que le quiten recursos, sino que se valore también el trabajo de los demás.

En cualquier caso, el panorama científico español es otro muy distinto al páramo de los 80. “Cuando volví de USA, lo hice con mi salario y un laboratorio vacío en el que sólo había una nevera y un incubador. Ahora los grupos jóvenes vuelven con otras condiciones. Por otra parte, los grupos consolidados tenemos acceso a más recursos, aunque esto te puede hacer morir de éxito”, concluye.

## **FICHA TÉCNICA**

**Centro:** Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” (CSIC-UAM)

**Investigador:** Juan Carlos Lacal

**Dirección:** C/Arturo Duperier, 4

**Teléfono:** 915854420

**Email:** jclacal@iib.uam.es

**Página web:**

**Líneas de investigación:** identificación de nuevas dianas terapéuticas en cáncer y desarrollo de fármacos antitumorales.

