

**Título:** Investigación de nuevos blancos terapéuticos en oncología molecular

**Integrantes:** Albertó, Marina; Armando, Romina; Capobianco, Carla; Cardama, Georgina; Cuello, Héctor; Farías, Silvina; Farina, Hernán; Gabri, Mariano R; Garona, Juan; González, Nazareno; Gulino, Cynthia; Lorenzano, Menna Pablo; Mengual, Diego; Pifano, Marina; Ripoll, Giselle V; Segatori, Valeria.

**Resumen:** En las últimas décadas se han dilucidado mecanismos y se han identificado muchos determinantes moleculares del comportamiento de las células cancerosas. Este hecho ha producido un cambio de paradigma en el proceso de descubrimiento de agentes antitumorales, que ha llevado a la identificación de nuevas terapias selectivas para combatir el cáncer. En el pasado, se arrancaba de observaciones empíricas obtenidas con compuestos químicos naturales o sintéticos, que inhibían el crecimiento de las células cancerosas in vitro y/o in vivo. En muchos casos, los mecanismos precisos de acción de estos compuestos antitumorales eran poco conocidos y eventualmente se dilucidaban mucho tiempo después de haberse introducido su uso clínico. Buena parte de los agentes quimioterápicos convencionales fueron descubiertos a través de este “paradigma empírico”. Por el contrario, el nuevo paradigma se focaliza en blancos moleculares que determinan o sostienen el comportamiento aberrante de las células cancerosas. Los distintos tipos de cáncer comparten ciertos atributos que resultan cruciales para el fenotipo de los tejidos tumorales: proliferación en ausencia de estímulos externos, mecanismos alterados de señalización intracelular, replicación indefinida y ausencia de mecanismos de apoptosis, pérdida de diferenciación, fenómenos de glicosidación aberrante, escape de la respuesta inmune, formación de nuevos vasos sanguíneos y capacidad de invadir tejidos vecinos, entre otros. Conceptualmente, la oncología molecular toma como punto de partida la identificación, caracterización y validación de nuevos blancos terapéuticos, por lo general mutados o sobreexpresados en las células cancerosas, que juegan un papel clave en la carcinogénesis y la biología tumoral.

Los objetivos específicos del Programa pueden resumirse en: (1) evaluar mecanismos de señalización intracelular en modelos de enfermedad mínima residual en cáncer; (2) estudiar la diferenciación en tumores con características neuroendócrinas; (3) investigar los fenómenos de glicosilación aberrante en células cancerosas; (4) diseñar y evaluar la efectividad de inhibidores de la telomerasa; (5) encarar el desarrollo preclínico de inhibidores de Rho-GTPasas con actividad antitumoral; y (6) estudiar el receptor V2 de vasopresina y los mecanismos antitumorales de análogos peptídicos agonistas del mismo. Estos seis objetivos específicos, a su vez, dan forma a los respectivos seis proyectos científico-técnicos delineados en esta propuesta. No obstante, es evidente que estas líneas de trabajo no funcionarán como compartimientos estancos y existirán interrelaciones científicas, tecnológicas y biomédicas entre los objetivos, enriqueciendo los alcances del Programa en su conjunto.

Los estudios celulares/moleculares de laboratorio y los esfuerzos médicos en el paciente con frecuencia han habitado mundos separados. La “medicina traslacional” justamente pretende “traducir” los desarrollos o hallazgos científicos obtenidos en la mesada del laboratorio en productos o métodos aplicables a la resolución de problemas médicos cotidianos. Uno de los mayores problemas en el tratamiento del cáncer es definir el mejor momento para la intervención terapéutica. Los compuestos antitumorales de nueva generación y las nuevas inmunoterapias tienen una acción selectiva y son bien tolerados por el paciente. No obstante, suelen desplegar una efectividad limitada cuando la carga tumoral residual en el paciente es muy grande y, por lo tanto, deberían combinarse apropiadamente con tratamientos convencionales más drásticos -cirugía, quimioterapia, radioterapia- capaces de actuar sobre grandes masas tumorales. En este escenario, el profundo conocimiento de la biología tumoral y la utilización de modelos animales preclínicos “clínicamente relevantes”, aporta uno de los caminos principales para desarrollar nuevos protocolos terapéuticos en oncología, combinando lo mejor del abordaje clásico y de los nuevos compuestos antitumorales.

De tal manera que la generación de conocimientos científicos y tecnológicos de base molecular en cáncer no viene a competir con las estrategias ya conocidas de tratamiento de la enfermedad. Muy por el contrario, los nuevos conocimientos vendrán a mejorar los logros ya consolidados, actuando como complemento de la cirugía, quimioterapia y radioterapia para permitir un verdadero salto cualitativo en el manejo del cáncer. Se considera que, para muchas variantes tumorales, los abordajes convencionales han llegado a una meseta respecto de los logros terapéuticos, y sólo será posible seguir mejorando día a día las perspectivas de los pacientes con cáncer a través de la introducción paulatina de nuevas estrategias surgidas del nuevo paradigma molecular.

El presente Programa busca consolidar el desarrollo de nuevos compuestos selectivos y/o inmunoterapias, identificando, caracterizando y validando los blancos terapéuticos en variantes tumorales de interés. El conjunto de las líneas de trabajo podría integrarse en el objetivo general de prevenir, detectar o combatir la enfermedad tumoral residual, en una visión del cáncer más cercana a la de una dolencia crónica. Con ese objetivo y buscando un enfoque propio de la medicina traslacional, nos proponemos enfocar nuestra investigación a la identificación, caracterización y validación de blancos terapéuticos, que podrán ser atacados mediante compuestos selectivos y/o inmunoterapias en desarrollo en el Programa. De esta forma, emergen en principio distintos blancos de interés, en el ejemplo de distintas kinasas de la señalización intracelular, marcadores de diferenciación neuroendócrina, elementos de la glicosilación aberrante, telomerasa y otros componentes del complejo telomérico, Rho GTPasas y receptores de vasopresina, por citar los más destacados de las distintas líneas de trabajo del Programa.