

### **Un estudio revela una limitación de ciertos fármacos contra el cáncer**

- El trabajo, realizado en modelos animales, constata que los compuestos que impiden la formación de nuevos vasos sanguíneos son efectivos al principio pero posteriormente promueven un aumento de la capacidad de invadir tejidos y de hacer metástasis
- Según el estudio, que se publica en *Cancer Cell*, los tumores resisten la restricción de sangre y nutrientes volviéndose más agresivos
- La combinación de estos compuestos inhibidores de la angiogénesis con otros fármacos podría ofrecer el beneficio de los primeros sin desencadenar la posterior invasión o metástasis

En los últimos años se ha desarrollado una nueva generación de compuestos contra el cáncer, denominados inhibidores de la angiogénesis, que tienen la función de impedir el suministro de sangre y nutrientes a las células cancerígenas. Con esto se pretende "matar de hambre" el tumor.

Estos fármacos son efectivos al principio, pero después promueven un crecimiento del cáncer más invasor e incluso aumentan la probabilidad de metástasis, según ha visto en modelos animales un estudio que se ha publicado en el último número de la revista *Cancer Cell*. En la búsqueda, codirigida por Oriol Casanovas, del Instituto Catalán de Oncología-IDIBELL, también han participado Marta Páez y Francesc Viñals, del mismo equipo. El otro coautor es Douglas Hanahan, de la Universidad de California en San Francisco.

"La capacidad de los inhibidores de la angiogénesis para matar de hambre a los tumores ha supuesto una mejora en el tratamiento de ciertos cánceres, pero inevitablemente estos desarrollan alguna forma de resistencia para adaptarse a la terapia y seguir creciendo", explica Oriol Casanovas.

#### **Resistencia al tratamiento**

Los investigadores han estudiado el efecto de dos fármacos inhibidores de la angiogénesis -un anticuerpo bloqueando del receptor 2 de VEGF y un inhibidor químico denominado sunitinib- en ratones afectados por tumores neuroendocrinos pancreáticos y por tumores cerebrales del tipo glioblastoma multiforme.

En los dos modelos los tumores se reducían o estabilizaban pero no desaparecían durante las primeras semanas del tratamiento. Después de este beneficio inicial, se detectaba una respuesta de adaptación del tumor a la terapia, donde los glioblastomas aumentaban la invasión en el tejido normal adyacente, y los tumores neuroendocrinos además hacían metástasis en el hígado.

“Hemos demostrado que cuando se impide la formación de vasos en ciertos tumores, estos se adaptan e incrementan la capacidad de invasión -y en algunos casos también la de hacer metástasis- para resistir la terapia”, añade Casanovas. En opinión de Hanahan, “un tumor bien vascularizado está alimentado y contento. No tiene la necesidad de ser más agresivo. Nuestra hipótesis a partir de este estudio en modelos animales es que al cortar el suministro de sangre se impulsa el tumor a ser más invasor para acceder al oxígeno y nutrientes que le faltan”.

### **Ensayos clínicos**

Los resultados del estudio coincide con los obtenidos en varios ensayos clínicos: mientras que en ciertos tipos de cáncer los fármacos antiangiogénicos son efectivos y mejoran la supervivencia de los pacientes, a menudo sus efectos no perduran más allá de algunos meses. Ahora el estudio publicado en Cancer Cell podría explicar el porqué.

Los resultados de otros ensayos clínicos demuestran que los glioblastomas humanos también se adaptan a los fármacos antiangiogénicos. En un estudio reciente, un grupo de pacientes desarrolló posteriormente el tumor en diferentes localizaciones.

Los científicos instan a nuevos estudios preclínicos y ensayos clínicos en los que se combinen los fármacos inhibidores de la angiogénesis con otros compuestos que bloquean la capacidad de invasión y metástasis. Algunas estrategias de tratamiento que combinen los inhibidores de la angiogénesis con otros inhibidores químicos o con cierta quimioterapia podrían proporcionar el beneficio de los primeros sin desencadenar la consiguiente invasión o metástasis.