Relacionan el uso de nuevos fármacos contra el cáncer con problemas cardiovasculares

10/07/2017

Los inhibidores de Plk1 han recibido recientemente el reconocimiento de “Terapia Innovadora en leucemias” por la Agencia Reguladora del Medicamento de EEUU (FDA). Sin embargo, un estudio publicado esta semana en la revista *Nature Medicine* por investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), en colaboración con investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), sugiere que el uso prolongado de estos inhibidores puede producir no solo problemas de hipertensión arterial sino también rotura de vasos sanguíneos y problemas cardiovasculares severos.

La promesa de la medicina personalizada está basada en conocer la función de cada uno de nuestros genes y proteínas y seleccionar los fármacos adecuados contra esas proteínas según las alteraciones de cada paciente. En los últimos años, los inhibidores de reguladores del ciclo celular –el proceso que controla la proliferación de las células tumorales– han mostrado su utilidad en diversos tumores como cáncer de mama. Entre los nuevos fármacos que usan esta estrategia se encuentra *volasertib*, un inhibidor de la proteína Plk1 que ha mostrado resultados muy prometedores en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda y ha recibido recientemente el reconocimiento de “Terapia Innovadora” por la FDA por su eficacia contra este tumor en ensayos clínicos.

“Uno de los problemas con los que nos encontramos al ensayar con nuevos fármacos en pacientes es que conocemos muy poco todavía de la función real de las proteínas a las que van dirigidos”, explica Marcos Malumbres, coordinador del estudio y jefe del Grupo de División Celular y Cáncer del

CNIO. Su equipo quiso estudiar la función real de la proteína Plk1 en mamíferos usando como modelo ratones de laboratorio. “Muchas de las proteínas que se prueban en ensayos clínicos han sido estudiadas sobre todo en organismos como levaduras o moscas o en células humanas en cultivo. Sin embargo, estos estudios son insuficientes para conocer la relevancia que una proteína puede tener en un órgano u otro”, indica Malumbres.

Para estudiar la función de Plk1, los investigadores generaron una variante de ratón con niveles disminuidos de esa proteína. “Fue sorprendente, la mitad de los ratones fallecían de hemorragias torácicas debidas a la rotura de las arterias”, indica Guillermo de Cárcer, investigador del CNIO y primer autor del artículo. “Uno de los resultados más llamativos fue que los machos morían la primera noche que pasaban con hembras en la misma caja. Una de las situaciones que provoca la mayor subida de tensión arterial en machos jóvenes”.

Plk1 había sido inicialmente caracterizada como una proteína que controla cómo las células se multiplican, lo que captó la atención de las compañías farmacéuticas que vieron en ella una nueva diana terapéutica para frenar el crecimiento tumoral. Varios inhibidores de esta proteína se encuentran en ensayos clínicos para diversos tipos de tumores. Uno de estos inhibidores, el volasertib, ha sido recientemente reconocido como una de las mejores terapias contra leucemias mieloides agudas. Como la mayor parte de los fármacos de quimioterapia, volasertib provoca algunos efectos secundarios todavía bajo estudio.

En este trabajo, el equipo de investigación de Juan Miguel Redondo, del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, ha participado en la caracterización de los defectos cardiovasculares que presentan los ratones con niveles de Plk1 disminuidos, así como en los efectos que la deficiencia, o la inhibición de Plk1, producen alterando homeostasis vascular. Junto con científicos del Centro de Investigación del Cáncer (CIC) en Salamanca, de la Universidad de Salamanca y del London Research Institute, pudieron determinar que los ratones con niveles bajos de Plk1 o tratados con volasertib no presentaron problemas de crecimiento, pero mostraron rotura de arterias y problemas cardiacos secundarios. Estos resultados indicaban que las arterias son incluso más sensibles a la inhibición de Plk1 que otros tejidos en organismos adultos. De hecho, el trabajo muestra que Plk1 es una proteína esencial para la contracción de las células que decoran la pared de las arterias, un movimiento celular que es responsable de mantener la presión arterial en niveles adecuados.

Los problemas cardiovasculares y el cáncer son principales causas de morbi-mortalidad en las sociedades avanzadas. La implicación de Plk1 en el control de ambos procesos tendrá repercusiones importantes en desarrollos biomédicos futuros. “Nuestros datos no van en contra del uso de inhibidores de Plk1 en la clínica”, alerta Malumbres. “Desgraciadamente, todos los fármacos tienen un efecto secundario u otro. El problema es no conocerlo. Tenemos que estudiar muy bien y en modelos adecuados la función biológica de las proteínas antes de emplearlas como dianas terapéuticas en pacientes. Sólo así podremos diseñar protocolos de uso adecuados a los pacientes y con un menor número de efectos secundarios”, concluye el investigador del CNIO.

de Carcer, G., Wachowicz, P., Martinez-Martinez, S., Oller, J., Mendez-Barbero, N., Escobar, B., . . . Redondo J.M & Malumbres, Malumbres, M. (2017). Plk1 regulates contraction of postmitotic smooth muscle cells and is required for vascular homeostasis. *Nature Medicine*. doi:10.1038/nm.4364

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, CENIT, la Red de Investigación Cardiovascular cofinanciada por FEDER, el Centro de Investigaciones Biomédicas en Red Cardiovascular (CIBER CV), la Fundació La Marató TV3, la Comunidad de Madrid, la Worldwide Cancer Research y la Comisión Europea.

Source URL:https://www.cnic.es/en/node/9010