

15 de mayo de 2013

IBYME

Del laboratorio al tratamiento: Galectina-1, una molécula clave en cáncer

La proteína es producida en grandes cantidades por tumores para formar nuevos vasos sanguíneos y eliminar defensas para crecer y propagarse. Bloquearla podría tornarse en una alternativa terapéutica que inhibe la angiogénesis y potencia las defensas.

Las evidencias se acumulan en su contra. En un gran número de cánceres se encontró que las células tumorales producen cerca de diez veces los niveles normales de Galectina-1 (Gal-1) y usan esta proteína para desarrollarse, hacer metástasis y evitar que el organismo las elimine.

“Durante los últimos diez años encontramos que, a grandes rasgos, Gal-1 favorece todos los mecanismos que tienen que ver con el crecimiento tumoral: les permite escapar del sistema inmune, crear vasos nuevos – angiogénesis – y migrar para formar metástasis”, explica Gabriel Rabinovich, investigador principal en el Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME, CONICET-FIBYME), y director del equipo de investigaciones.

Los resultados obtenidos en sus trabajos permitieron al grupo encarar el desarrollo de anticuerpos que ‘neutralicen’ a Gal-1 y, de esta forma, frenar el avance del tumor (ver **Anticuerpos monoclonales: ¿una respuesta terapéutica?**).

Para actuar, la proteína se une a las moléculas de azúcares que recubren las células blanco y, a través de esta interacción, activa diferentes respuestas dentro y fuera de las células. “Gal-1 actúa sólo como una suerte de mensajero: cuando se une a los azúcares de ciertas células las ‘duerme’ mientras que a otras las ‘activa’. Pero no es quien decide el efecto que causa, sino que esa información está codificada en los azúcares de membrana”, grafica Rabinovich.

J. Silvio Gutkind, jefe del departamento Cáncer Oral y Faríngeo del Instituto Nacional de Salud (NIH) de Estados Unidos, explica que los estudios muestran que “estos azúcares no ‘decoran’ la superficie celular, sino que funcionan como un código que usan las células para comunicarse y que es leído y descifrado por diferentes moléculas, como las galectinas”.

Por ello, conocer que proteínas como Gal-1 van a tener diferentes efectos según con qué azúcar de membrana interactúe permite diseñar diferentes propuestas de tratamiento. En todo el mundo, la glicobiología –el estudio de la estructura y función de los azúcares y sus proteínas de unión – está adquiriendo cada vez mayor relevancia (Ver **¿Qué es la glicobiología?**).

Gal-1 y Sarcoma de Kaposi: aprendiendo sobre angiogénesis tumoral

Cuando un grupo de células cancerígenas comienza a proliferar demandan más nutrientes y oxígeno, y necesitan crear nuevos vasos sanguíneos – un proceso llamado angiogénesis – para que transporten los insumos necesarios.

En octubre de 2012 el equipo de Rabinovich publicó en la tapa de *The Journal of Experimental Medicine*, un estudio donde se describe el rol de Gal-1 en la angiogénesis asociada al Sarcoma de Kaposi, un tipo de tumor vascular frecuente en pacientes inmunosuprimidos o con HIV.

“Gal-1 se une a los azúcares de superficie de las células endoteliales – aquellas que recubren la cara interna de los vasos – y al activarlas las hace proliferar y ramificarse para crear nuevos vasos”, comenta Diego Croci, becario Postdoctoral del CONICET en el IBYME y primer autor del trabajo.

Así, el tumor logra nutrirse y recibir oxígeno para seguir creciendo. Pero hay un aspecto más: las células tumorales utilizan también estos nuevos vasos para ingresar al torrente circulatorio y migrar a otras zonas del cuerpo para hacer metástasis.

Gal-1 y melanoma: aprendiendo sobre supresión de la respuesta inmune

En 2004 una investigación publicada por el grupo de Rabinovich en *Cancer Cell* demostró que los tumores expresan y liberan Gal-1 a medida que se hacen más invasivos, más metastáticos y que los niveles producidos eran muy superiores a los de una célula normal.

En otros dos trabajos publicados en *Nature Immunology* en 2007 y 2009 el mismo equipo demostró los mecanismos íntimos de este efecto pro-tumoral y observó que Gal-1 actúa “uniéndose en forma específica a los azúcares en la superficie de los linfocitos Th1 y Th17, células que atacan específicamente al tumor. Pero además se adhiere a las células dendríticas, que son la primer barrera de defensa y esto evita que se active la respuesta de células T”, dice Rabinovich.

Sumados, estos efectos llevan a que se desencadene una cascada de señales que mata a los linfocitos en el momento que están más activados y decididos a atacar al tumor. Así, las células cancerígenas reducen o eliminan la respuesta del organismo orientada a destruirlas y el tumor puede crecer sin ser atacado por el cuerpo.

Gal-1 y cáncer de próstata y mamas: aprendiendo sobre potenciales tratamientos

Además del trabajo de *Journal of Experimental Medicine*, dos trabajos del equipo fueron portada de la revista *Cancer Research* de enero y febrero de este año, donde se analiza el papel de Gal-1 en cáncer de próstata y de mama, respectivamente.

En el primero Diego Laderach, Daniel Compagno y Lucas Gentilini encontraron que en este tipo de tumores es la galectina más producida por las células cancerígenas, que aprovechan su función angiogénica para crecer y promover la progresión del tumor.

En el segundo, Mariana Salatino y Tomas D’Alotto mostraron que al ‘silenciar’ el gen de Gal-1 reducía significativamente el crecimiento del tumor y el número de metástasis en pulmón a través de la modulación de un tipo celular llamado células T regulatorias.

Anticuerpos monoclonales: ¿una respuesta terapéutica?

Los resultados de más de 10 años de investigación en Gal-1 y cáncer del laboratorio de Rabinovich permiten orientar la búsqueda y desarrollar nuevos fármacos o mecanismos que bloqueen a la proteína. Los datos preliminares muestran que, cuando se inhibe su síntesis o se remueve del sistema, los tumores frenan su crecimiento y dejan de hacer metástasis.

“El estudio que realizamos con Sarcoma de Kaposi es el primero que plantea como herramientas anticuerpos monoclonales específicos para poder bloquear a Gal-1. Y los resultados son muy alentadores”, explica Rabinovich, “aunque no lo cura, logramos mantener a raya al tumor, suprimir su crecimiento, e inhibir la angiogénesis en un 85 por ciento de los casos”.

Para Gutkind, el desarrollo de este tipo de anticuerpos monoclonales supone un avance terapéutico en dos sentidos. “Tendría una acción dual: por un lado inhibiría la angiogénesis y por el otro aumentaría el número de linfocitos T antitumorales, que pueden reconocer y potencialmente eliminar diferentes tipos de células cancerosas”, concluye.

¿Qué es la glicobiología?

El estudio de los azúcares que forman parte de las células y la matriz extracelular, su participación en la biología celular y su rol en diferentes enfermedades está cobrando cada vez mayor relevancia en el escenario científico mundial.

“Si logramos comprender la información codificada por los azúcares de superficie en células tumorales, y cómo las galectinas interpretan esos mensajes, podríamos bloquear estas interacciones en procesos asociados a la progresión tumoral como el escape del sistema inmune, formación de nuevos vasos sanguíneos y la diseminación de metástasis”, enfatiza Gutkind.

Croci comenta que, a su vez, los azúcares pueden constituir una suerte de ‘bitácora de vida’ de la célula. “Los azúcares no tienen un ‘molde’ como el ADN o las proteínas”, explica, “sino que se forman a medida de que la célula va viviendo y su conformación depende mucho del contexto en el que esté inmersa”.

Según analiza, que una célula se haga tumoral no sólo de las mutaciones en su ADN sino su ambiente de vida. “Y ese contexto se va a ver reflejado en los azúcares que expone en la membrana”, asegura, “ahí hay mucha información que todavía no sabemos decodificar y creo que por eso hay una especie de explosión del estudio de los azúcares, porque se está encontrando que realmente tienen variadísimas funciones”, concluye.

Acerca del CONICET

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

Con 55 años de existencia, el CONICET trabaja junto al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación en la transferencia de conocimientos y de tecnología a los diferentes actores que componen la sociedad y que se expresan en ella.

Su presencia nacional se materializa en:

Presupuesto: con un crecimiento de 12 veces para el período 2003 - 2013, pasó de \$236.000.000 a \$2.889.000.000.

Obras: el Plan de Obras para la Ciencia y la Tecnología contempla la construcción de 90 mil m² en nuevos institutos, laboratorios y la modernización de instalaciones en diferentes puntos del país.

Crecimiento: en poco más de 5 años se duplicó el número de investigadores y cuadruplicó el de becarios, con una marcada mejoría de los estipendios de las becas y los niveles salariales del personal científico y técnico, en sus diferentes categorías.

Carrera de Investigador: actualmente cuenta con 7.485 investigadores, donde el 49% son mujeres y el 51% hombres. Este crecimiento favoreció el retorno de científicos argentinos radicados en el exterior.

Becas: se pasó de 2.378 becarios, en 2003, a 9.076 en 2012. El 80% del Programa de Formación se destina a financiar becas de postgrado para la obtención de doctorados en todas las disciplinas. El 20% restante a fortalecer la capacidad de investigación de jóvenes doctores con becas post-doctorales, que experimentó un crecimiento del 500% en la última década.

Para más información de prensa comuníquese con:

prensa@conicet.gov.ar

(+ 54 11) 5983-1214/16

Contacto de prensa
prensa@conicet.gov.ar
+ 54 11 5983-1214/16

Estemos en contacto
www.conicet.gov.ar
[www.twitter.com/conicetdialoga](https://twitter.com/conicetdialoga)
www.facebook.com/ConicetDialoga
www.youtube.com/user/ConicetDialoga



Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
Av. Rivadavia 1917 (C1033AAJ) República Argentina Tel. + 54 115983 1420