

## UN ESTUDIO SOBRE LA RESISTENCIA A FÁRMACOS DEL CÁNCER ABRE LA PUERTA A NUEVAS TERAPIAS

Un estudio sobre las mutaciones del cáncer que causan resistencia a los fármacos ha descubierto que se agrupan en cuatro categorías. Además, el estudio ha detallado cada tipo, lo que ayudará a descubrir dianas para desarrollar nuevos fármacos y terapias de segunda línea más eficaces contra el cáncer.

Los autores del estudio, realizado por el Instituto Wellcome Sanger, el Instituto Europeo de Bioinformática del EMBL (EMBL-EBI), y la plataforma de datos genéticos Open Targets, utilizaron la edición genética CRISPR para cartografiar el panorama genético de la resistencia a fármacos

en cánceres, centrándose en los de colon, pulmón y sarcoma de Ewing.

Los tratamientos contra el cáncer intentan acabar con él pero, a su vez, las células tumorales mutan para hacerse resistentes a las terapias. Esa resistencia es uno de los principales problemas para los pacientes.

Cuando el cáncer se vuelve resistente al tratamiento inicial, se recurre a las llamadas terapias de segunda línea, cuyas opciones pueden ser limitadas. Por eso, entender qué cambios moleculares causan la resistencia y qué puede hacerse para atajarlos puede ayudar a descubrir nuevas opciones e

informar sobre las vías clínicas para mutaciones específicas.

Pero los métodos actuales para identificar las mutaciones resistentes a los fármacos exigen múltiples muestras de pacientes recogidas a lo largo de mucho tiempo, lo que lo convierte en un proceso muy extenso y difícil.

Para recopilar información a gran escala sobre las mutaciones del cáncer, el equipo utilizó técnicas punteras de edición genética CRISPR y genómica unicelular para investigar el impacto de múltiples fármacos en líneas celulares de cáncer humano y modelos celulares organoides.

Mediante la combinación

de estas técnicas, los investigadores pudieron crear un mapa que muestra la resistencia a los fármacos en distintos tipos de cáncer, centrándose en los de colon, pulmón y sarcoma de Ewing.

El mapa descubre más sobre los mecanismos de resistencia a los fármacos, destaca los cambios en el ADN que podrían ser biomarcadores de tratamiento e identifica terapias combinadas o de segunda línea prometedoras.

El equipo descubrió que las mutaciones del cáncer se clasifican en cuatro categorías diferentes en función del impacto del cambio en el ADN.

Las mutaciones de resistencia a fármacos son cambios genéticos en la célula cancerosa que hacen que el fármaco sea menos eficaz. Por ejemplo,

cambios que hacen que el fármaco ya no pueda unirse a su diana en la célula cancerosa.

Las mutaciones farmacológicas hacen que algunas células cancerosas utilicen el fármaco para crecer, en lugar de destruirlas. Para estos casos, esta investigación respalda los periodos sin tratamiento, un método que, a su juicio, podría ayudar a destruir las células cancerosas con este tipo de mutación, ya que las células son ahora dependientes del tratamiento.

Las mutaciones impulsoras son cambios genéticos de ganancia de función que permiten a las células cancerosas utilizar una vía de señalización diferente para crecer, evitando la vía que el fármaco puede haber bloqueado.

Por último, las variantes

sensibilizadoras a fármacos son mutaciones genéticas que hacen que el cáncer sea más sensible a determinados tratamientos y podrían significar que los pacientes con estos cambios genéticos en su tumor se beneficiarían de fármacos concretos.

El equipo empleó diez fármacos contra el cáncer que se prescriben actualmente o están en fase de ensayo clínico para ver si alguno de ellos podría reutilizarse o combinarse para hacer frente a la resistencia y reducir el tiempo necesario para que los posibles tratamientos lleguen a la clínica.

Conocer mejor los cuatro tipos diferentes de alteraciones del ADN puede ayudar a tomar decisiones clínicas o explicar por qué los tratamientos no funcionan, subraya el estudio. 