



► Aunque el cáncer oral no es tan conocido en Chile, los hallazgos del equipo liderado por el Dr. Daniel Peña (en la imagen) prometen abrir nuevas posibilidades de terapias.

# Estudio chileno identifica moléculas que provocan cáncer oral

**La investigación liderada** por el Dr. Daniel Peña, de la Universidad San Sebastián, está permitiendo el desarrollo de un prometedor fármaco que en sus primeras pruebas ha mostrado una eficacia de 100%.

**Cristina Pérez**

El cáncer oral, un tipo de cáncer de cabeza y cuello, se encuentra entre los 10 más comunes a nivel mundial. Este se presenta principalmente como carcinoma de células escamosas, afectando con mayor frecuencia a hombres mayores de 40 años.

Factores como el consumo de tabaco, alcohol y la infección por el virus del papiloma humano (VPH) están vinculados a su desarrollo. En Chile, aunque el número de casos es menor comparado con otros tipos de cáncer, el diagnóstico tardío complica su tratamiento, haciendo necesario visibilizar esta enfermedad.

En este contexto, el Dr. Daniel Peña, bioquímico y académico investigador de la Universidad San Sebastián, ha centrado sus esfuerzos en estudiar las alteraciones moleculares relacionadas con el cáncer oral. "Mi motivación surge de la gran repercusión económica y emocional que esta enfermedad tiene para los pacientes y sus familias", señala. Peña explica que, en la mayoría de los casos, el tratamiento implica cirugías invasivas, como la remoción parcial o total de la lengua, lo que afecta funciones básicas como el habla y la deglución.

La investigación liderada por el Dr. Peña comenzó en 2020, en colaboración con la Dra. Montserrat Reyes de la Universidad de Chi-

le. Mientras ella estudiaba los efectos del tabaquismo en la formación de cáncer, el Dr. Peña se enfocaba en moléculas alteradas en enfermedades orales como la periodontitis. "Al combinar nuestras experiencias, conformamos un equipo para identificar qué moléculas se alteran durante el desarrollo del cáncer oral", detalla.

El objetivo principal de este trabajo es mejorar la calidad de vida de los pacientes. Según Peña, "buscamos tratamientos que no solo sean efectivos, sino también menos invasivos y tóxicos". Este enfoque podría reducir la extensión de las intervenciones quirúrgicas, promoviendo alternativas que minimicen el impacto físico y emocional de la enfermedad.

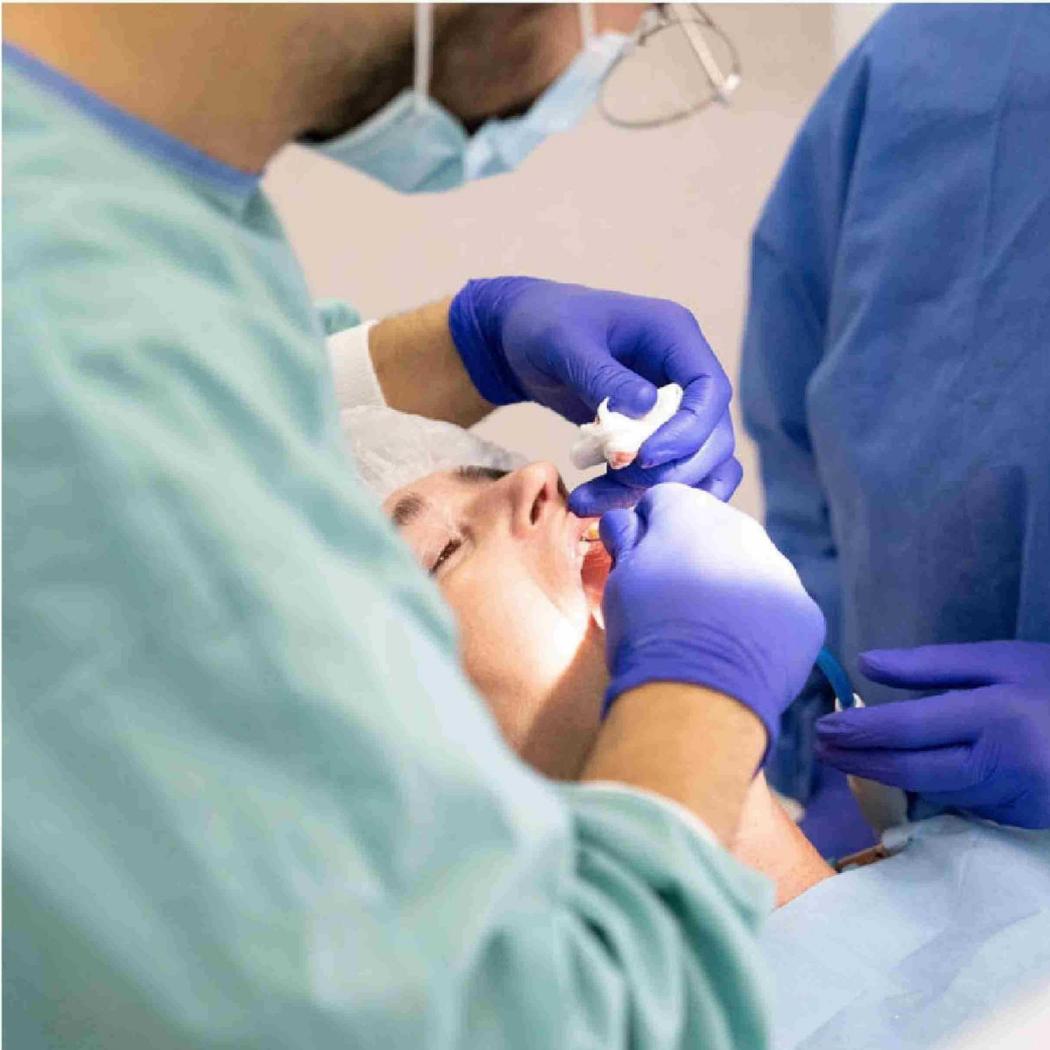
Aunque el cáncer oral no es ampliamente conocido en Chile, los hallazgos de este equipo prometen abrir nuevas posibilidades en el diseño de terapias. El avance en la comprensión de la biología de esta enfermedad representa una esperanza para quienes enfrentan

un diagnóstico que, tratado a tiempo, podría tener un pronóstico más favorable.

"Es importante contar con tratamientos nuevos contra el cáncer oral porque los tratamientos actuales se limitan a la resección quirúrgica y la quimio/radioterapia, los que en muchos casos no resultan efectivos. Se estima que en promedio el 50% de los pacientes diagnosticados con cáncer oral muere después de 5 años, lo que implica que el cáncer oral es un cáncer particularmente agresivo y de avance muy rápido", señaló el Dr. Peña.

## Estrategias para frenar la evolución

Peña y Reyes han enfocado sus investigaciones en las moléculas WNT, fundamentales en el desarrollo y la regeneración de tejidos, pero que, en exceso, pueden provocar la proliferación descontrolada de células y, eventualmente, la aparición de cáncer.



► Una de las claves del avance científico radica en la intervención sobre una molécula conocida como "porcupina".

"Las moléculas WNT son esenciales para la renovación de tejidos como el hígado, los pulmones y los huesos, pero cuando su producción se descontrola, facilitan la evolución del cáncer", explica el Dr. Peña. A través de sus estudios, los investigadores han comprobado que estados precancerosos en la cavidad oral presentan un aumento significativo en la liberación de estas moléculas, marcando el inicio de la progresión hacia un cáncer oral.

Una de las claves del avance científico radica en la intervención sobre una molécula conocida como "porcupina", esencial para la liberación de WNT desde células alteradas. "Hemos utilizado compuestos como C-59 y LGK974 para inactivar porcupina, reduciendo la liberación de WNT y frenando el avance de la enfermedad en modelos celulares, in vivo y en muestras humanas", detalla Peña.

Estos compuestos, desarrollados por la far-

macéutica Novartis y actualmente en fase clínica I, han mostrado resultados prometedores. Según el Dr. Peña, "el efecto farmacológico ha sido impresionante, previniendo en un 100% la evolución de un estado precanceroso a cáncer oral en los modelos estudiados, especialmente en casos relacionados con el consumo de cigarro". Este hallazgo podría abrir la puerta a tratamientos específicos para pacientes con riesgo elevado.

Lo relevante de estas moléculas, C-59 y LGK974, es su capacidad para inhibir la enzima porcupina, elemento clave en la síntesis de las moléculas WNT. Al detener su acción, se limita la producción de WNT, frenando así la progresión de la enfermedad. "El propósito de nuestras investigaciones es acumular evidencia suficiente para que estos compuestos puedan ser utilizados en el tratamiento del cáncer oral en el futuro cercano", comenta Peña.

El uso potencial de estas estrategias farmacológicas no se limita únicamente a etapas

precancerosas. "C-59 y LGK974 también serían útiles para personas en estadios tempranos de cáncer oral, como los estadios I y II", asegura el investigador. Este enfoque podría representar una alternativa menos invasiva y más eficaz frente a los tratamientos actuales.

Con estos avances, el equipo de investigadores no solo busca mejorar las perspectivas de los pacientes, sino también abrir nuevas líneas de tratamiento para un cáncer cuya prevalencia, aunque baja en comparación con otros tipos, puede tener un impacto devastador si no se detecta y trata a tiempo.

#### Vitamina D: una posible aliada

El equipo de investigación liderado por el Dr. Daniel Peña ha identificado el calcitriol, la forma activa de la vitamina D, como un compuesto natural con potencial para prevenir la liberación de moléculas WNT en células alteradas de la cavidad oral. Estas moléculas, esenciales para la regeneración de tejidos,

pueden desencadenar la aparición de cáncer oral cuando se liberan en exceso. Sin embargo, el equipo aún no ha determinado si el calcitriol puede frenar de forma efectiva la progresión desde un estado precanceroso a cáncer oral.

"De acuerdo a nuestros estudios, el calcitriol cumple un rol similar al de los compuestos farmacológicos que hemos investigado, como C-59 y LGK974, en el control de las moléculas WNT. Sin embargo, aún no podemos concluir que su uso prevenga la transformación de un 'pre-cáncer' oral en cáncer oral", afirma el Dr. Peña. Estos hallazgos, 100% desarrollados en Chile, han sido destacados internacionalmente, incluyendo la portada de enero de 2024 de la revista *Clinical Cancer Research*.

El calcitriol se presenta como una alternativa natural prometedora, aunque su uso debe ser manejado con cautela. "La suplementación de vitamina D debe ser indicada por un médico, especialmente en pacientes con cáncer oral, ya que un exceso puede provocar hipercalcemia y daño renal", advierte Peña. Este aspecto resalta la necesidad de estudios adicionales para determinar su efectividad y seguridad en el tratamiento del cáncer oral.

Los descubrimientos del equipo chileno marcan un avance significativo en la investigación del cáncer oral, destacando la posibilidad de tratamientos menos invasivos y accesibles. Con más estudios en curso, el calcitriol podría convertirse en una herramienta clave para controlar la liberación de moléculas WNT y mejorar el pronóstico de los pacientes en el futuro.

#### Siguientes fases clínicas

El uso de los compuestos C-59 y LGK974 para tratar el "pre-cáncer" oral avanza hacia un nuevo horizonte. Aunque ambos compuestos ya se encuentran en fase clínica I, su aplicación específica en esta condición requerirá estudios adicionales en las fases II y III, que podrían extenderse hasta ocho años. "La fase II puede tomar entre dos y tres años, mientras que la fase III podría tardar hasta cinco años más. Hemos establecido un acuerdo con Novartis, la empresa propietaria de la patente, para realizar estudios adicionales sobre su uso en 'pre-cáncer' oral", explica el investigador.

El desarrollo de esta investigación es fruto de una colaboración entre la Facultad de Odontología y Ciencias de la Rehabilitación de la USS y la Facultad de Odontología de la U. de Chile. Ambos equipos han trabajado en Chile, contribuyendo a la creación de conocimiento de relevancia mundial en la aplicación de fármacos para prevenir el avance del cáncer en sus etapas iniciales.

Con reconocimiento internacional, estas investigaciones representan un paso significativo en la búsqueda de terapias menos invasivas para distintos tipos de cáncer. El trabajo conjunto de instituciones chilenas y su alianza con Novartis abren la posibilidad de avanzar hacia tratamientos más efectivos y accesibles para pacientes en todo el mundo. ●