



**PRIMER PLANO.** El tipo de cáncer pancreático tiene una tasa de supervivencia de apenas el 8% al cabo de 5 años. Es muy difícil de detectar y de tratar.

## AVANCES EN INMUNOTERAPIA

# Tumores acorralados

Nuevos estudios del científico argentino Gabriel Rabinovich abren la puerta a mejores herramientas para frenar el cáncer de páncreas.

**E**l adenocarcinoma ductal pancreático es el subtipo más frecuente de cáncer de páncreas. Representa el 85% de los casos diagnosticados y es el cuarto en lo que a causante de muertes relacionadas con esta enfermedad se trata. De acuerdo con las estadísticas científicas, la supervivencia con este tipo de tumor es de sólo el 8% al cabo de 5 años, y se calcula que en el año 2030 podría ser la segunda causa de muerte por cáncer en los países desarrollados. No provoca síntomas notorios y no hay métodos de screening, por lo cual no suele ser diagnosticado precozmente, y cuando se lo detecta a menudo ya alcanzó estadios avanzados, con imposibilidad de recurrir a la cirugía para extirpar el tumor.

En medio de un escenario tan complejo, acaba de ser publicado un tra-

bajo científico del que participaron investigadores argentinos, españoles y estadounidenses. Los expertos lograron demostrar (en ratones) que bloqueando una proteína (la Galectina-1) los animales transgénicos con tumores de páncreas lograron vivir más tiempo, mientras que el cáncer progresó con más lentitud, fue menos agresivo e hizo menos metástasis.

La investigación acaba de ser publicada en *Proceedings of National Academy of Science (PNAS)* por el argentino Gabriel Rabinovich, investigador superior del Conicet y director del Laboratorio de Inmunopatología del Instituto de Biología y Medicina Experimental, en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

de la Universidad de Buenos Aires, y la española Pilar Navarro, del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas, de Barcelona.

**ALIMENTAR AL ENEMIGO.** Los tumores ductales de páncreas se desarrollan en un microambiente que resulta favorable a las células tumorales y que las aísla del sistema inmunitario y de los tratamientos. Un tipo de células, los fibroblastos, producen grandes cantidades de Galectina-1 (Gal-1), una proteína que resulta vital

para el crecimiento de los tumores. Los impulsa y protege, los hace más agresivos. Y es que la Gal-1 aumenta la proliferación tumoral, la capacidad de migración de las células dañinas y su potencia invasora. Al mismo tiempo,



mantiene el sistema inmunitario deprimido, lo que posibilita que el tumor permanezca "invisible" ante las defensas naturales del organismo.

Estudios de laboratorio ya habían mostrado que, en diversos tipos de cánceres, las células tumorales producen cerca de diez veces los niveles normales de Galectina-1 y usan esta proteína para desarrollarse, hacer metástasis y evitar que el organismo las elimine. Gabriel Rabinovich tiene mucho que ver con esos hallazgos, y ha venido investigando el tema durante más de veinte 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", resume. Los resultados obtenidos en los trabajos del equipo de Rabinovich (que hace pocos meses fue incluido como miembro de la Academia de Ciencias de los Estados Unidos) permitieron al grupo encarar el desarrollo de anticuerpos que 'neutralicen' a Gal-1 para que sean capaces de frenar el avance de los tumores.

Además de en el cáncer, la Galectina-1 juega un rol fundamental en los mecanismos inflamatorios en enfermedades como la esclerosis múltiple y la artritis reumatoidea.

Volviendo al caso particular del pán-

creas, se había verificado que esa proteína no está expresada en el órgano sano de las personas adultas mientras que sí lo está, y en grandes cantidades, cuando hay un tumor. Sobre esa premisa, los investigadores eliminaron a la Gal-1 para analizar entonces cómo actuaba el tumor. Así fue como confirmaron que inhibir a la proteína Galectina-1 hace más lento el crecimiento del tumor, frena las metástasis y recupera la respuesta inmunológica del organismo.

Pese a que los resultados son muy alentadores, hay que tener en cuenta que se trata de estudios preclínicos y todavía falta mucho camino por andar antes de pensar en que llegue a los enfermos del mundo real. "Ya generamos anticuerpos para la Gal-1 y también hay otros inhibidores químicos que podrían funcionar - explica Pilar Navarro-. Primero vamos a tratar al ratón con estos anticuerpos y luego, si todo va bien, lo trasladaremos a ensayos clínicos. Siendo optimistas, se necesitarán 10 años para verlo en pacientes".

**ATAQUE CONSTANTE.** Gabriel Rabinovich (que en el 2016 fue reconocido por Noticias como uno de Los diez argentinos del año) describe el proceso de la formación de los tumores y la res-



**Gal-1 favorece los mecanismos vinculados con el crecimiento tumoral: les permite escapar del sistema inmune, crear vasos sanguíneos y migrar para formar metástasis."**

puesta defensiva del organismo con una sencillez extrema. "Todos tenemos células malignas que crecen dentro del organismo y que son constantemente vigiladas por nuestro sistema de defensa, por nuestros linfocitos, nuestras células dendríticas. Cuando detectan el crecimiento de un tumor, las células dendríticas toman un trozo de esa formación nueva, se dirigen hacia los

ganglios linfáticos y le avisan a los linfocitos (los soldados defensores) que hay atacantes. El tumor en ciernes es reconocido como invasor y el organismo produce miles de millones de linfocitos que atacan a la masa tumoral. Así es como las células malignas que están creciendo en nuestro organismo son detectadas y eliminadas por el sistema inmunológico". Los problemas surgen cuando un tumor empieza a crecer y produce sustancias que eliminan a esas defensas, las atacan, y escapan.

Sin saber aún cuál era su función, Rabinovich logró identificar a la proteína Galectina-1. "Luego vimos que los tumores producían grandes cantidades de esa proteína, que aumentaba a medida que más malignos y agresivos eran. La proteína mataba a los linfocitos T. Publicamos en la revista de biología molecular Cancer Cell que los tumores de piel producían altos niveles de Galectina-1 para evadir la respuesta inmune". Otros laboratorios verificaron los resultados y demostraron que este proceso también se da con otros cánceres: de pulmón, de cerebro y ahora, de páncreas.

ANDREA GENTIL  
✉ agentil@perfil.com  
🐦 @andrea\_gentil



**TRADICIÓN.** La quimioterapia y la radioterapia, como tratamientos.

vestigador William Coley había advertido algo que le llamó particularmente la atención: cuando sus pacientes sufrían una infección que generaba una respuesta inmunológica pasaban a tener una reducción de sus tumores. Estimular las defensas del organismo para luchar contra los tumores en lugar de solamente matar a las células malignas, la inmunoterapia, comenzaba a insinuarse como camino. Ahora empieza a mostrar su potencial.

**TERAPIAS NUEVO CAMINO**

**A**unque estadísticas como las del cáncer de páncreas asustan, el panorama en el terreno de la oncología cambió (y mucho) en las últimas dos décadas. "La palabra cáncer no tiene el mismo significado que antes - resume Gabriel Rabinovich-. Esto sucede porque hay tecnologías que permiten hacer diagnósticos en etapas más tempranas y porque, además, hay un mayor conocimiento acerca de los efectos adversos que tienen los tratamientos".

Durante muchos años los científicos y médicos pensaron que a los tumores había que atacarlos solo a partir de las herramientas terapéuticas establecidas, léase radioterapia y quimioterapia, enfocándose en el combate contra las células malignas.

Pero ya en el año 1870 el in-