

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Validación de un aptámero frente a MNK1 como potencial agente antitumoral en cáncer de mama

La investigación es la base del conocimiento. Gracias a la investigación tenemos más y mejores tratamientos contra el cáncer de la mujer. Sin embargo, todavía muchos cientos de miles de mujeres fallecen cada año como consecuencia de esta enfermedad. **Sólo con más y mejor investigación seremos capaces de poner freno al cáncer femenino.**

Actualmente, estamos trabajando en diferentes proyectos de investigación clínica para optimizar el tratamiento de las mujeres diagnosticadas de algún tipo de cáncer femenino. Seguimos avanzando, pero nos queda mucho.

Los proyectos de investigación clínica se coordinan desde los servicios de oncología del Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid) y el Hospital Quirón (Barcelona), bajo el liderazgo y supervisión de un **equipo médico-sanitario de primer nivel**, reconocido a nivel nacional e internacional.

1. LOS ANTECEDENTES

Los **aptámeros** son ácidos nucleicos de cadena sencilla, ADN o ARN, que poseen una estructura tridimensional particular que les permite unirse con afinidad y especificidad altas a su molécula diana, de forma análoga a como un anticuerpo reconoce su antígeno. Muchos aptámeros que reconocen proteínas son también capaces de interferir en su función biológica.

En los últimos años, se han descubierto técnicas que facilitan la entrada de los aptámeros en las células y su uso como moduladores *in vivo* de la fisiología celular. Todas **estas propiedades convierten a los aptámeros en potenciales candidatos como agentes antitumorales.**

2. EL DESAFÍO

Aptámeros desarrollados en nuestro laboratorio frente a la proteína quinasa MNK1 son capaces de modular su actividad oncogénica en ensayos in vitro. En este proyecto pretendemos **validar la actividad de los aptámeros en modelos animales y estudiar su efecto en terapias combinadas con inhibidores de la vía PI3K/AKT/mTOR.**

De confirmarse los resultados, **estas moléculas constituirían nuevas herramientas terapéuticas en el tratamiento del cáncer de mama.**

3. EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: EL ALCANCE Y LOS OBJETIVOS

El **cáncer de mama** es uno de los cánceres más comúnmente diagnosticados en las mujeres. Existen multitud de proteínas que se han caracterizado como potenciales dianas terapéuticas. Entre ellas, destacan las proteínas implicadas en la cascada de señalización PI3K/AKT/mTOR, que juega un papel clave en la proliferación, supervivencia y desarrollo de las células tumorales. La desregulación de esta vía está, por tanto, muy relacionada con la tumorigénesis y con la sensibilidad y la resistencia a las terapias contra el cáncer.

Por esta razón, muchos de los inhibidores de las proteínas implicadas en esta cascada de señalización están actualmente en ensayos preclínicos y clínicos y uno de ellos ya se utiliza en la clínica (everolimus).

Objetivos específicos

1. Optimización del aptámero apMNKQ2 para favorecer su entrada en las células y estudio de su actividad.
2. Análisis de la actividad antitumoral del aptámero, individualmente o en combinación con fármacos inhibidores de la vía PI3K/AKT/mTOR, en líneas tumorales de mama sensibles y resistentes a estos fármacos.
3. Estudios de eficacia del aptámero, en monoterapia o terapia combinada, en modelos animales de cáncer de mama

En los últimos años, se han publicado resultados que apoyan el papel de la fosforilación de eIF4E en la tumorigénesis. Esta proteína que tiene un papel muy importante en la síntesis de proteínas, está sobre expresada en múltiples tipos de cánceres y actualmente es considerada un oncogén. Su fosforilación por las proteínas quinasas MNKs es un requisito absoluto para su acción oncogénica.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Validación de un aptámero frente a MNK1 como potencial agente antitumoral en cáncer de mama

Aunque algunos estudios van encaminados al uso de eIF4E como diana terapéutica, el hecho de que esta proteína tenga un papel biológico fundamental en la síntesis de proteínas en células normales es un obstáculo para estas estrategias. Sin embargo, se ha comprobado que la fosforilación de esta proteína parece ser dispensable para el desarrollo normal del organismo, por lo que inhibidores farmacológicos dirigidos contra MNK parecen proporcionar una estrategia anti-tumoral efectiva y no perjudicial para las células no tumorales, lo que **evitaría posibles efectos indeseados**.

Por último, se ha observado que las dos rutas PI3K/AKT/mTOR y MNK/eIF4E están interconectadas, de manera que la inhibición de una de las vías provoca la activación de la otra, lo que consecuentemente generaría **resistencia al tratamiento en monoterapia**. De hecho, se ha descrito que las proteínas quinasas MNKs están implicadas en la resistencia a fármacos inhibidores de mTOR (temsirolimus, everolimus, etc) y otros antitumorales (Imatinib, cytaribine, trastuzumab, etc).

Por todo esto, este proyecto busca establecer el **uso de los aptámeros frente a MNK1, sólo o en combinación con otros fármacos, como una terapia eficaz contra el cáncer de mama, y especialmente para aquellos casos en los que se genera resistencia a fármacos**.

4. EQUIPO

Investigadores principales:

- Hospital Universitario Ramón y Cajal: Dres. Javier Cortés*, Víctor M. González, M. Elena Martín y Esther Holgado*
- IOB Institute of Oncology: Dr. José Manuel Pérez

* Investigadores también del IOB

5. PRESUPUESTO

Síntesis de aptámeros y sistemas de vehiculización	12.000 €
Líneas celulares y material de cultivos celulares	15.000 €
Reactivos para ensayos de actividad tumoral (proliferación, migración, invasión, etc.)	12.000 €
Estudios de eficacia en animales	40.000 €
Material general de laboratorio	6.000 €
Gatos indirectos FIBio-HRC	17.000 €
TOTAL	102.000 €

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Validación de un aptámero frente a MNK1 como potencial agente antitumoral en cáncer de mama



Desde **CONTIGO contra el cáncer de la mujer** queremos mejorar el presente y, ante todo, la calidad de vida de todas las mujeres que sufren esta enfermedad. Puedes colaborar con un donativo. **Sólo CONTIGO podremos lograrlo.**

Cuando colaboras poniendo freno al cáncer de la mujer, eres parte de la investigación que lucha contra el cáncer. **CONTIGO estamos cada día más cerca de vencer el cáncer de la mujer.**

GRACIAS

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Validación de un aptámero frente a MNK1 como potencial agente antitumoral en cáncer de mama