

CADA 4 DE FEBRERO SE CELEBRA EL DÍA MUNDIAL CONTRA EL CÁNCER

## Este investigador español quiere acabar con el cáncer de pulmón más agresivo y letal

El equipo que lidera Israel Cañadas en EE UU acaba de identificar una nueva diana terapéutica frente a los tumores de pulmón de célula pequeña. Hasta ahora, las opciones de tratamiento son limitadas y su tasa de supervivencia a los cinco años del diagnóstico apenas supera el 5 %.

Verónica Fuentes

2/2/2024 09:00 CEST



Israel Cañadas en su despacho del Fox Chase Cancer Center, en Filadelfia (EE UU). / Foto cedida por el investigador

El cáncer de pulmón de células pequeñas o CPCP, que supone el 15 % del total de los tumores de este órgano, es una **neoplasia maligna agresiva** cuya cura resulta difícil de lograr debido a que habitualmente ya se encuentra diseminado en el momento de su detección.

Las opciones de tratamiento son escasas y poco eficaces, y apenas han mejorado en las últimas décadas. De hecho, **la tasa de supervivencia**

general a los cinco años de que los pacientes sean diagnosticados oscila entre el 5 % y el 10 %.

---

Este tipo de cáncer no puede ser detectado por el sistema inmunitario, lo que le permite evadir las defensas naturales del cuerpo y hacer que la inmunoterapia sea ineficaz

Un nuevo estudio, publicado el pasado enero en la revista *Cancer Discovery*, describe una nueva diana terapéutica para **hacer vulnerables al ataque del sistema inmunitario** a estos agresivos tumores.

Además, permite que la **inmunoterapia** —tratamiento que utiliza el sistema inmunitario del cuerpo para reconocer, atacar y eliminar las células cancerosas— sea efectiva en casos previamente resistentes.

“El CPCP está considerado un tipo de tumor inmunológicamente frío, es decir, que no puede ser detectado por el sistema inmunitario”, explica a SINC **Israel Cañadas**, investigador español que trabaja en el Fox Chase Cancer Center, en Filadelfia (EE UU). “Esto no solo les permite evadir las defensas naturales del cuerpo, sino que también hace que la inmunoterapia sea ineficaz”.

Cañadas, que realizó su doctorado en la Universitat Pompeu Fabra y en el Instituto de Investigación del Hospital del Mar (ambos en Barcelona), se marchó en 2015 a EE UU para continuar con sus estudios. Desde el laboratorio que dirige desde 2019, analiza la inmunidad tumoral para superar la resistencia a la terapia: “Mi objetivo final de identificar nuevas oportunidades terapéuticas para mejorar la salud de los pacientes”, añade.

Mediante un cribado genético en líneas celulares humanas de CPCP utilizando la tecnología de **edición genética CRISPR Cas9**, el equipo ha identificado un **gen llamado DHX9**, que está involucrado en la supresión de los niveles intracelulares de ARN de doble cadena (dsRNA).

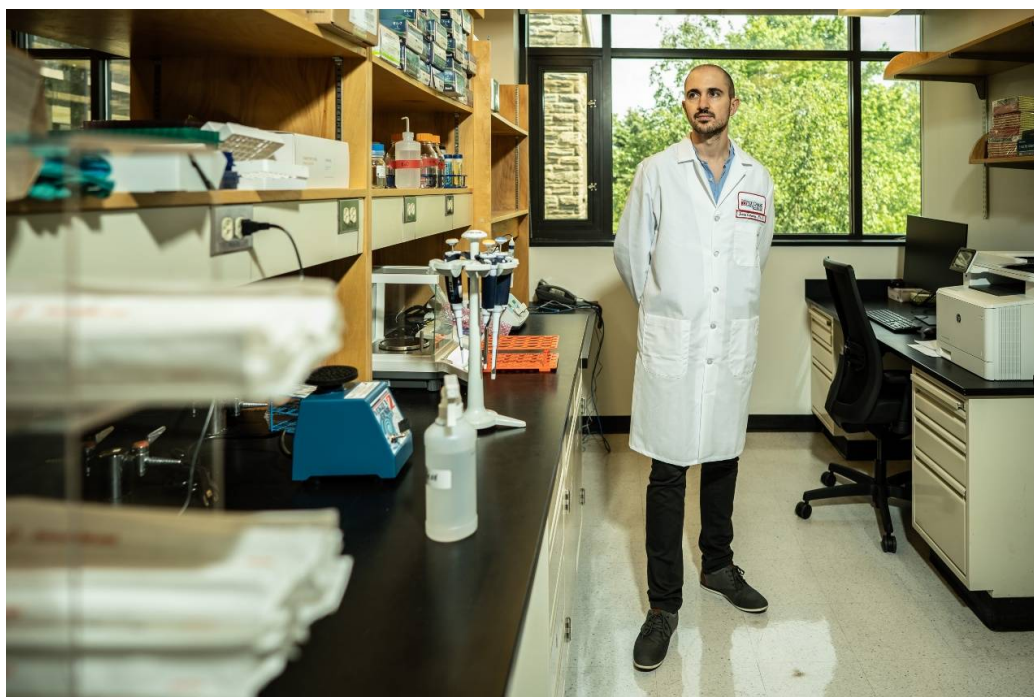
---

“ *Este hallazgo fue especialmente interesante porque convierte al gen DHX9 en una atractiva diana terapéutica para el cáncer de pulmón de células pequeñas* ”

Israel Cañadas (Fox Chase Cancer Center)

El dsRNA es una molécula presente en ciertos virus y que normalmente es reconocida por el sistema inmunitario del huésped infectado por el virus, lo que activa una robusta respuesta para combatir la infección.

“Este hallazgo fue especialmente interesante porque el gen DHX9 se expresa en gran medida en el cáncer de pulmón de células pequeñas en comparación con otros tipos de tumores, convirtiéndolo en una atractiva diana terapéutica para este tipo tumoral”, puntualiza Cañadas.



Israel Cañadas en el laboratorio. / Foto cedida por el investigador

### Objetivo: detectar y destruir células tumorales

La eliminación genética de DHX9 en líneas celulares de CPCP fue capaz de inducir un incremento significativo de los niveles de dsRNA, activando la señalización inmunitaria intracelular en las células tumorales. Esto lleva a un novedoso proceso llamado **mimetismo viral**.

Este descubrimiento podría ser  
utilizado para desarrollar fármacos  
que hagan efectiva la inmunoterapia  
en tumores letales y difíciles de tratar  
como este

Mediante dicho proceso se produce una activación de la inmunidad innata en las células tumorales, lo que supone una potente estrategia para convertir los tumores fríos (sin presencia de células inmunitarias) en calientes (inflamados e infiltrados por estas). Esto hace posible que se identifiquen y ataquen.

“Cuando evaluamos nuestros hallazgos en modelos de ratón con CPCP, la eliminación genética de DHX9 disminuyó significativamente el crecimiento tumoral en los animales”, indica el investigador español. “Además, se produjo una activación del sistema inmunitario que se tradujo en un incremento de la presencia de células capaces de detectar y destruir las tumorales”.

### **Desarrollo de fármacos efectivos**

Debido a que la presencia de células inmunitarias en el microambiente tumoral se correlaciona con una mejor respuesta clínica a la inmunoterapia, el equipo examinó el efecto de la eliminación de DHX9 en los tumores de ratones tratados con inmunoterapia.

---

El grupo de Cañadas colabora con la  
farmacéutica Accent Therapeutics en el  
desarrollo de un inhibidor del gen DHX9

“Se sensibilizaron dramáticamente los tumores a la inmunoterapia y la supervivencia de los ratones aumento drásticamente”, afirma Cañadas.

“Esto es realmente prometedor, especialmente para el CPCP que es resistente, en general, a cualquier tipo de tratamiento. Es un gran paso hacia encontrar **nuevas opciones** para una enfermedad tan mortal”.

Según los expertos, este descubrimiento podría ser utilizado para desarrollar fármacos que hagan efectiva la inmunoterapia en tumores letales y difíciles de tratar como este tipo de cáncer de pulmón.



Logo del laboratorio que lidera Cañadas. / Fox Chase

## El futuro de la enfermedad

El grupo de Cañadas, en colaboración con la farmacéutica estadounidense [Accent Therapeutics](#), ha desarrollado el primer inhibidor de DHX9 que les permitirá evaluar su actuación en los modelos de laboratorio. Tienen planeado hacer ensayos clínicos a corto plazo.

---

“ *Nuestro sueño es trasladar esta terapia a los pacientes y evaluar si puede funcionar en este y otros tumores inmunológicamente fríos*

Israel Cañadas

”

“Nuestro objetivo y sueño es trasladar esta terapia a los pacientes y evaluar si esta puede funcionar para tratar el agresivo cáncer de pulmón de células pequeñas y otros tumores inmunológicamente fríos”, concluye el científico.

## Un cáncer con muy mal pronóstico

El cáncer de pulmón de células pequeñas o **microcítico** es una enfermedad agresiva con mal pronóstico, estrechamente relacionada con la **exposición al tabaco**. La mayoría de las personas afectadas presenta metástasis en el momento del diagnóstico, y solo un tercio en estadios más tempranos susceptible de tratamiento.

Debido a su baja prevalencia, la información epidemiológica y clínica de los pacientes es escasa. Un estudio publicado en la revista *PLoS ONE* en 2021 muestra la realidad del **panorama terapéutico en España**, con datos de **50 hospitales**. De los casi mil casos analizados, se observó que la edad media de los pacientes es de unos 64,7 años, el 78,6 % eran hombres y el 60,6 % fumadores. A su vez, el 20% de los pacientes presentaban **metástasis cerebrales** en el momento del diagnóstico.

El valor medio de supervivencia global fue de 9,5 meses, con una tasa estimada del 70,3, 38,9 y 14,8 % a los 6, 12 y 24 meses respectivamente. La supervivencia a largo plazo (> 2 años) se confirmó en el 6,6 % de los pacientes.

### Referencias:

Murayama T, Canadas I et al. "Targeting DHX9 triggers tumor-intrinsic interferon response and replication stress in Small Cell Lung Cancer". *CancerDiscov* (2024).

Franco F, et al. "Epidemiology, treatment, and survival in small cell lung cancer in Spain: Data from the Thoracic Tumor Registry". *PLoS ONE* (2021).

Fuente: **SINC**

Derechos: **Creative Commons**

## TAGS

CÁNCER | CÁNCER DE PULMÓN | INMUNOTERAPIA | CÉLULAS PEQUEÑAS |  
TUMOR |

### Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)