

## Del mundo marino a la aplicación clínica: el hallazgo de un veneno de las anémonas de mar para mejorar el tratamiento del cáncer

### Resumen |

Una destacada investigación internacional liderada por el Instituto madrileño IMDEA Nutrición ha descubierto un prometedor enfoque para mejorar el tratamiento del cáncer y reducir el riesgo de recaída. Aunque la quimioterapia es eficaz para destruir muchas células cancerosas, también puede provocar que algunas entren en un estado conocido como senescencia. Estas células dejan de crecer, pero permanecen vivas y, con el tiempo, pueden producir inflamación e incluso contribuir a la reaparición del cáncer.

Para abordar este reto, el equipo científico que encabeza Maria Ikonomopoulou, responsable del Grupo de Venenómica Traslacional en IMDEA Nutrición, ha identificado un compuesto natural llamado esticolisina I (StnI), derivado originalmente de las anémonas del mar (*Stichodactyla helianthus*) y con una toxicidad selectiva capaz de eliminar estas células senescentes dañinas al actuar sobre sus características lipídicas. El equipo lo completan investigadores de otros centros de España y Europa, así como de Estados Unidos, Israel o Australia.

Se ha desarrollado una versión mejorada del compuesto, StnIG, para aumentar su eficacia y seguridad. Estas «senotoxinas» actúan dirigiéndose a las características únicas de las células senescentes, incluidos los cambios en sus membranas externas. Una vez dentro, desencadenan una reacción en cadena que conduce a la muerte celular, sin dañar las células sanas. Cuando se combina con la quimioterapia, StnIG mejora significativamente la remisión tumoral en modelos experimentales.

Los hallazgos, publicados en *Nature Aging*, podrían transformar el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades relacionadas con la edad. Estos avances abren la puerta a una nueva clase de terapias que podrían hacer más eficaces los tratamientos sean y reducir las posibilidades de que el cáncer reaparezca, lo que conlleva mejores resultados y menos efectos secundarios para los pacientes.



### ¿Qué es la senescencia?

La **senescencia celular** es un estado en el que las células dejan de dividirse de forma permanente. Las células suelen entrar en este estado debido a daños en el ADN, el estrés causado por la quimioterapia, el acortamiento de los telómeros o diversas disfunciones metabólicas. Se trata de un mecanismo de protección que detiene la división de las células dañadas o estresadas. Sin embargo, cuando hay una acumulación de células senescentes se vuelven perjudiciales: provocan inflamación crónica, contribuyen a las enfermedades relacionadas con el envejecimiento y, lo que es más importante, crean un microambiente que favorece la aparición de tumores.

Con el tiempo, especialmente con el **envejecimiento** o después de los tratamientos contra el cáncer, las células senescentes pueden acumularse y liberar moléculas inflamatorias del fenotipo asociado a la senescencia (SASP), alterar la estructura de los tejidos, promover la fibrosis, empujar a las células cercanas hacia la disfunción e incluso crear condiciones que permiten que las células cancerosas supervivientes vuelvan a crecer.

Imaginemos el cuerpo como un complejo **ecosistema de tejidos**. Las células sanas son los «ciudadanos» funcionales que garantizan los procesos normales y las células senescentes son como «células zombis»: células viejas y dañadas que han entrado en un estado de detención irreversible del ciclo celular, pero que se niegan a sufrir apoptosis. Estas células persistentes son metabólicamente activas y representan focos de carga crónica.

En lugar de ser inertes, segregan un conjunto de moléculas bioactivas conocido como **SASP (fenotipo secretor asociado a la senescencia)**. Este secretoma es proinflamatorio, actúa sobre los tejidos circundantes y es un factor clave que acelera el envejecimiento, la disfunción orgánica y, en el contexto de la oncología, promueve la progresión tumoral.

Así pues, aunque la senescencia comienza como un mecanismo antitumoral, su persistencia se vuelve protumorigénica y proenvejecimiento. En oncología, esto tiene consecuencias importantes.

La quimioterapia y las terapias dirigidas suelen inducir la senescencia en las células tumorales y estromales, lo que posteriormente puede alimentar la resistencia al tratamiento y la recaída.

### ¿Por qué supone un avance?

El equipo ha descubierto que **la esticolisina I (StnI)**, una proteína formadora de poros de la anémona de mar caribeña *Stichodactyla helianthus*, actúa como un **senolítico altamente selectivo**. Las proteínas del veneno son extremadamente selectivas, eficaces y potentes.

También diseñaron una versión optimizada, **StnIG**, con:

- **Una selectividad excepcional** para las células cancerosas senescentes inducidas por la quimioterapia.



- **Una diferencia de más de 30 veces** en potencia entre las células senescentes y las proliferativas.
- **Un índice senolítico mayor** que el navitoclax, un compuesto senolítico líder en el cáncer.
- **Efectos seguros y bien tolerados in vivo.**
- **Fuerte sinergia con la inhibición de CDK4/6 (palbociclib)** que conduce a la regresión tumoral.

Dado que este mecanismo es distinto de todos los senolíticos conocidos hasta ahora, los autores definen una nueva categoría:

**Senotoxinas = compuestos que aprovechan la remodelación lipídica y la vulnerabilidad de la membrana en las células senescentes.**

*«Las senotoxinas revelan que las células senescentes llevan una huella molecular distinta en su superficie. Al aprender a leer y a dirigirse en este sentido, podemos eliminar las células dañinas con una precisión sin precedentes. Este trabajo abre la puerta a una nueva generación de senoterapias que pueden transformar tanto el tratamiento del cáncer como el envejecimiento saludable».*

– **Dra. Maria Ikonopoulou, investigadora principal**

## Mirando al envejecimiento saludable

El estudio también ha identificado que las senotoxinas reducen la producción de moléculas inflamatorias liberadas por las células senescentes, conocidas como fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). Esto significa que las senotoxinas pueden **eliminar las células dañinas y reducir la inflamación sistémica**, lo que las convierte en una opción prometedora para las enfermedades inflamatorias crónicas y relacionadas con la edad.

Las células senescentes liberan, entre otras:

- IL-6
- IL-1 $\beta$
- CCL5
- CXCL10

## Lo que revelan los estudios en animales

Para comprender si las senotoxinas podrían algún día servir de apoyo a tratamientos médicos reales, los investigadores las probaron en dos modelos animales bien establecidos: el pez cebra y el ratón.



Los resultados fueron sorprendentes: las senotoxinas fueron capaces de eliminar las células senescentes dañinas con gran precisión, sin dañar el tejido sano.

### **Peces cebra: prueba rápida y clara de selectividad y seguridad**

En el modelo avatar de pez cebra, que ha permitido al equipo científico visualizar las células cancerosas en tiempo real, las senotoxinas mostraron efectos excepcionalmente alentadores:

- Eliminaron eficazmente las células de melanoma senescentes que circulaban por el torrente sanguíneo.
- No se observó toxicidad para el desarrollo ni daños fuera del objetivo.

### **Un prometedor potencial clínico**

Cuando los investigadores pasaron a dos modelos de ratón (melanoma y cáncer de hígado), las senotoxinas volvieron a producir resultados notables.

La combinación de **StnIG + palbociclib**, un fármaco contra el cáncer que ya se utiliza en la clínica, dio lugar a:

- Una clara reducción del tumor e incluso su regresión completa.
- Ningún daño detectable en el corazón, el hígado, los riñones, el cerebro o el bazo.

Los análisis de laboratorio respaldaron estas observaciones:

- Los marcadores de senescencia, como SA- $\beta$ -gal y BCL2, disminuyeron drásticamente.
- Las citocinas inflamatorias relacionadas con el SASP (IL-6, IL-1 $\beta$ , CCL5) se redujeron significativamente.
- No se observaron signos de efectos tóxicos o adversos.

Estos resultados sugieren que las senotoxinas pueden lograr lo que muchos senolíticos no han conseguido: **una eliminación eficaz de la senescencia sin toxicidad peligrosa**

## **¿Cómo se comparan las senotoxinas con los senolíticos existentes?**

Para contextualizar, los investigadores probaron el navitoclax en los mismos modelos. El contraste fue espectacular:

- el navitoclax causó una grave toxicidad hematológica en el modelo animal hepático,
- varios animales tuvieron que ser retirados del estudio antes de tiempo.



Esta comparación pone de relieve por qué las senotoxinas son tan interesantes porque combinan una alta potencia con un perfil de seguridad que los senolíticos actuales aún no han podido alcanzar.

### **Una nueva frontera en la lucha contra el cáncer y el envejecimiento**

Las senotoxinas podrían abrir un nuevo capítulo en la medicina, que abarca desde la terapia contra el cáncer hasta el envejecimiento saludable. En oncología, se muestran prometedoras para potenciar los efectos de la quimioterapia, reducir el riesgo de recaída y combatir tanto las células tumorales como las estromales que se vuelven senescentes después del tratamiento.

Más allá del cáncer, su capacidad para eliminar las células senescentes dañinas podría beneficiar a enfermedades relacionadas con la edad, como la fibrosis o el deterioro renal, e incluso arrojar luz sobre síndromes raros de envejecimiento prematuro al aliviar la inflamación crónica.

En el ámbito farmacéutico, las senotoxinas ofrecen una nueva diana molecular, con residuos de unión conocidos que facilitan enormemente el diseño de fármacos más inteligentes. Con el potasio sérico como posible marcador de la senólisis, se abre ahora la puerta a senoterapéuticos de nueva generación más precisos y potentes.

