Nombre: Silvia Elena Molina Castro

Formación académica: Licenciatura en Microbiología y Química Clínica de la UCR, Especialidad en Inmunología Clínica de la UCR, Maestría en Microbiología de la UCR y Doctorado en Microbiología e Inmunología de la Universidad de Burdeos, Francia.

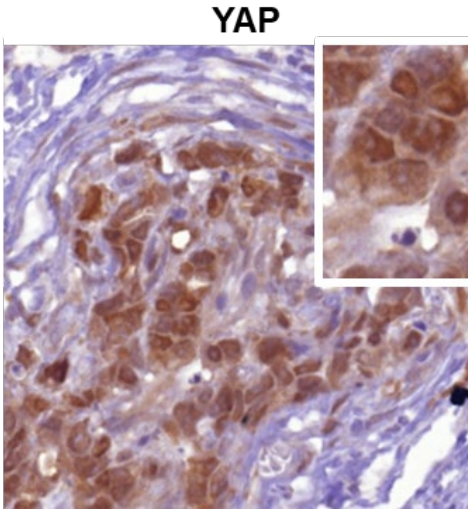
Investigación para Tesis de Doctorado: Estudio de la vía de señalización Hippo/YAP en la carcinogénesis gástrica inducida por *Helicobacter pylori*.

Centro de Investigación: Laboratorio de Infección por Helicobacter, Inflamación y Cáncer, en la Unidad INSERM 1053 Bariton (Bordeaux Research in Translational Oncology)

Investigadores asociados: Camille Tiffon, Julie Giraud, Cathy Staedel, Pierre Dubus, Philippe Lehours, Francis Mégraud y Christine Varon.

Proyecto realizado gracias a una beca conjunta entre la UCR (40%), CONICIT (40%) y el Instituto Francés para América Central (20%), con financiamiento del Instituto Nacional de Cáncer de Francia.

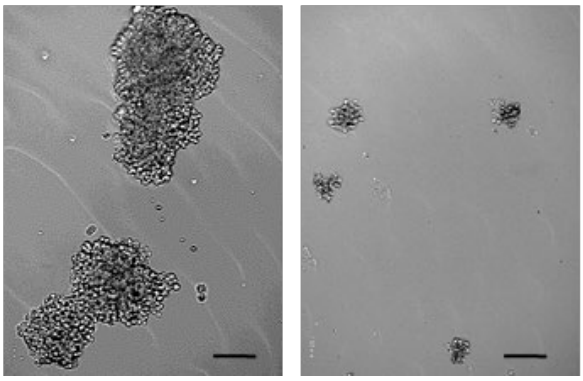
Actualmente, un gran porcentaje de la población mundial está infectado con *Helicobacter pylori*, que es una bacteria que habita en el estómago, muchas veces sin presentar síntomas. En Costa Rica no hay un dato exacto, pero se han encontrado desde 50% de personas infectadas en una muestra de estudiantes universitarios hasta 70%-90% en personas que acuden a los servicios de gastroenterología de los hospitales. La mayoría de las personas infectadas no presentan ninguna enfermedad asociada a la presencia de la bacteria, sin embargo, cerca de un 10% va a presentar síntomas como gastritis o úlcera y un 1% va a evolucionar a cáncer gástrico, después de haber tenido la infección por muchos años. En el mundo y en Costa Rica, el cáncer gástrico es un problema de salud pública ya que además de presentarse con frecuencia, tiene una alta mortalidad y no existen muchas opciones de tratamiento en las etapas tardías, que es donde se suele diagnosticar.



YAP en tumor gástrico

Por todos estos factores, es importante comprender de forma profunda, los factores que favorecen la aparición de este cáncer y los mecanismos involucrados en su desarrollo. Anteriormente, el grupo de investigación a cargo de la Dra. Christine Varon, que fue mi tutora de tesis, había demostrado que la infección persistente con *Helicobacter pylori* hace que surjan en el estómago unas células que tienen propiedades de células madre cancerosas. Esto quiere decir que pueden originar los tumores y hacer que se expandan a otras partes del cuerpo y que resistan al tratamiento. Mi trabajo se trató concretamente de estudiar una vía de señalización que se llama Hippo y como esta vía, o este grupo de moléculas, es afectado por *Helicobacter pylori* e influye en el surgimiento de estas células madre cancerosas. La vía de señalización se llama Hippo porque cuando se bloquea en las moscas de la fruta que sirven de modelo para estudios genéticos, las moscas se vuelven anormalmente grandes,

como un hipopótamo. Esto se debe a que la vía Hippo controla el crecimiento celular, y precisamente el cáncer es un descontrol en el crecimiento de los tejidos.



Efecto del tratamiento con sustancia inhibidora de YAP in vitro (Imagen de la izquierda: células sin tratar, imagen de la derecha: células tratadas)

Nuestro estudio se dividió en dos partes. Primero, estudiamos lo que sucede en el origen del cáncer gástrico, es decir, cuando la infección persistente con *Helicobacter pylori* provoca cambios malignos en las células del estómago. Encontramos que, efectivamente, la infección altera la vía Hippo, favoreciendo la actividad de una proteína que se llama YAP. La actividad de esta proteína es muy importante para que aparezcan esas células madre cancerosas en respuesta a la infección con *Helicobacter pylori*. Se vio que esta actividad aumenta con la infección y se va incrementando conforme avanza la gravedad de las lesiones precancerosas, es decir, conforme nos acercamos al cáncer.

Además, se encontró que no todos los tipos de *Helicobacter pylori* alteran la vía Hippo, sino que depende de la presencia de una proteína de la bacteria que se llama CagA, que fue identificada como carcinógeno tipo I (causa directa de cáncer) desde 1994. Por lo tanto, pudimos concluir que la aparición y persistencia de estas células madre cancerosas en el estómago, debido a las variedades de Helicobacter pylori que presentan CagA, pasa al menos de forma parcial, por modificaciones de la vía Hippo y concretamente de la actividad de la proteína YAP. Esto lo pudimos comprobar mediante el uso de células humanas gástricas *in vitro* y la evaluación de tejidos de ratones infectados con *Helicobacter pylori* en el laboratorio y de pacientes positivos por *Helicobacter pylori* que presentaban lesiones precancerosas como gastritis o metaplasia.

Efecto del tratamiento con sustancia inhibidora de YAP in vivo (Grupo de la izquierda: tumores sin tratar, grupo de la derecha: tumores tratados)

La segunda parte del estudio se trató de estudiar la vía Hippo y la proteína YAP cuando el cáncer gástrico ya está desarrollado. Para esto, analizamos más de 400 casos de cáncer gástrico y observamos que la proteína YAP está aumentada en un gran porcentaje y que este aumento se asocia con una menor sobrevida de los pacientes. También observamos que *in vitro*, YAP se expresa en mayores cantidades en las células que tienen características de células madre cancerosas, como la capacidad de formar nuevos tumores y de resistir el tratamiento con los medicamentos que se usan en quimioterapia convencional. En vista de estos resultados, quisimos estudiar si el bloqueo de YAP mediante una sustancia que impide su actividad tenía algún efecto negativo sobre las células

madre cancerosas, y así fue. Tanto en células humanas *in vitro* como en tumores humanos inducidos en un modelo de ratones, observamos que, al tratar las células con esta sustancia, estas morían o al menos perdían sus propiedades de células madre cancerosas. En el caso de los tumores inducidos en los ratones, se observó que, en el grupo tratado, el crecimiento tumoral no solo era más lento, sino que en algunos casos se detenía completamente y hasta se observaron disminuciones en el tamaño del tumor. Al extraer los tumores residuales y analizarlos, se observó una cantidad disminuida de células madre cancerosas y aquellas que quedaban, tenían estas propiedades disminuidas. Lamentablemente, por las características químicas de la sustancia usada, aún no hay una forma efectiva de hacerla llegar al sitio del cáncer y utilizarla como tratamiento en los pacientes con cáncer, pero este estudio sirvió como prueba de concepto: si se interrumpe la actividad de la proteína YAP en el cáncer, se interfiere con las células madre cancerosas y esto podría eventualmente convertirse en una opción terapéutica como coadyuvante a los tratamientos tradicionales.