

UNA NUEVA ESTRATEGIA PARA LA QUIMIOTERAPIA

Madrid, 28 de noviembre, 2011- La prestigiosa revista *Nature Structural and Molecular Biology* publica hoy el último trabajo del Grupo de Inestabilidad Genómica del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), dirigido por el Dr. Óscar Fernández-Capetillo.

Esta publicación, en la que también han colaborado los grupos de los Dres. Mariano Barbacid y Manuel Hidalgo del CNIO, y el grupo del Dr. Bruno Amati en el centro oncológico italiano IFOM, describe una nueva estrategia que permite matar selectivamente a las células tumorales, siempre y cuando estas presenten una determinada propiedad. A día de hoy, una de las limitaciones principales a la hora de tratar el cáncer es que si bien los fármacos utilizados son muy tóxicos para el tumor, también lo son para el tejido sano, siendo esto la causa principal de la mayoría de los efectos colaterales de la radio y la quimioterapia. Así, muchos de los esfuerzos en la actualidad se están dedicando a encontrar fármacos que sean particularmente tóxicos para aquellas células que porten mutaciones cancerosas, de modo que se pueda matar al tumor de manera más selectiva. Sin embargo, la presencia de mutaciones no es la única característica que diferencia a los tumores del tejido sano.

En el año 2005, varios grupos revelaron que algunos tumores presentan un tipo de estrés conocido como *estrés replicativo*, y que se genera por una replicación deficiente del ADN en estos tumores. Durante los últimos 5 años, el grupo del Dr. Fernández-Capetillo ha venido investigando sobre la naturaleza del estrés replicativo, y sobre los mecanismos que las células utilizan para protegerse de este tipo de estrés. En lo que se refiere al cáncer, la idea sobre la que el grupo ha estado trabajando estos últimos años es conceptualmente simple. Si es cierto que algunos tumores tienen tasas muy altas de estrés replicativo, quizás estos tumores sean muy sensibles al tratamiento con fármacos que inhiban a las proteínas que las células tienen para protegerse de este tipo de estrés.

Ahora, en un trabajo en el que la primera firmante es la Dra. Matilde Murga, el equipo del Dr. Fernández-Capetillo ha descubierto que los tumores que presentan estrés replicativo, son efectivamente especialmente sensibles al tratamiento con inhibidores de las proteínas ATR y Chk1. Estas dos proteínas son las principales responsables de proteger a las células de estrés replicativo, lo que explicaría la gran sensibilidad de estos tumores hacia este tipo de fármacos. Como prueba de concepto, el grupo demostró que la inhibición de Chk1 es muy eficaz para el tratamiento de linfomas de Burkitt, un tipo de linfoma asociado a niveles muy altos de estrés replicativo. Por el contrario, este tratamiento no es eficaz en aquellos tumores que no presentan este tipo de estrés. El descubrimiento viene además reforzado por la observación de que niveles bajos de la proteína ATR, y por lo tanto una respuesta deficiente a estrés replicativo, previenen por completo el desarrollo de linfomas y tumores pancreáticos iniciados por el oncogen Myc, ambos tumores que presentan niveles muy altos de este tipo de estrés.

Parte de la relevancia de este trabajo se debe a que algunas de estas moléculas, como por ejemplo los inhibidores de Chk1, ya están siendo testados en la clínica para el tratamiento del cáncer. Sin embargo, estos inhibidores se estaban testando de forma genérica, sin identificar aquellos tumores podrían ser particularmente sensibles, lo que estaba dando resultados muy modestos. El trabajo de Fernández-Capetillo permite definir un uso más eficaz de estos fármacos, ya que describe una estrategia para identificar a aquellos pacientes que se

beneficiarían especialmente de este tipo de tratamiento.

En esta misma línea de trabajo, el grupo del Dr. Fernández-Capetillo describió recientemente inhibidores de la proteína ATR, desarrollados íntegramente desde el CNIO, y que mostraban interesantes propiedades antitumorales *in vitro* (Toledo *et al. Nat Struct Mol Biol*, 2011). Ahora, y en combinación con el Programa de Terapias Experimentales del CNIO, se está tratando de desarrollar estas moléculas hasta poder finalmente testar su potencial como fármacos antitumorales.

Referencias:

- 1.- Murga, M., Campaner, S., Lopez-Contreras, A.J., Toledo, L.I., Soria, R., Montaña, M.F., D'Artista, L., Scheckler, T., Guerra, C., Garcia, E., Barbacid, M., Hidalgo, M., Amati, B., Fernandez-Capetillo, O. Exploiting oncogene-induced replicative stress for the selective elimination of Myc-driven tumors. *Nat Struct Mol Biol*. 10.1038/10.1038/nsmb.2189
- 2.- Toledo, L.I., Murga, M., Zur, R., Soria, R. Rodriguez, A., Martinez, S., Oyarzabal, J., Pastor, J., Bischoff, J.R., Fernandez-Capetillo, O. A cell-based screen identifies ATR inhibitors with synthetic lethal properties for cancer-associated mutations. (2011) *Nat Struct Mol Biol*. **18(6)**:721-7.