

CIENTÍFICOS DEL CNIO LOGRAN QUITAR LA INMORTALIDAD AL CÁNCER

- Los investigadores han bloqueado la shelterina TRF1 para desproteger los telómeros de las células cancerosas y evitar su división inmortal
- Esta estrategia frena el crecimiento tumoral en ratones sin generar, en contra de lo que se pensaba, toxicidades graves en los tejidos normales
- El estudio, publicado en la revista ‘EMBO Molecular Medicine’ demuestra por primera vez que los telómeros pueden ser una diana efectiva contra el cáncer
- Los trabajos se han llevado a cabo en modelos animales para cáncer de pulmón, el tipo tumoral con mayores índices de mortalidad en todo el mundo

Madrid, 13 de mayo, 2015. Científicos del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) han descubierto una nueva estrategia para combatir el cáncer, del todo diferente a las ensayadas hasta ahora. El trabajo demuestra por primera vez que los telómeros, las estructuras que protegen los extremos de los cromosomas, pueden ser una diana efectiva contra el cáncer: el bloqueo del gen esencial para los telómeros TRF1 induce drásticas mejoras en ratones con cáncer de pulmón.

“La desprotección de los telómeros emerge como potencial nueva diana terapéutica para el cáncer”, escriben en *EMBO Molecular Medicine* las autoras a igual contribución María García-Beccaria, Paula Martínez y Marinela Méndez, del grupo de Telómeros y Telomerasa del CNIO, liderado por la también firmante María Blasco. El estudio ha contado con

la colaboración del Programa de Terapias Experimentales, el Grupo de Oncología Experimental y las Unidades de Histopatología, Imagen Molecular y Microscopía, del CNIO, además del Departamento de Medicina y Cirugía Animal de la Universidad Complutense de Madrid.

Cada vez que las células se dividen deben duplicar su material genético, el ADN, que está empaquetado en los cromosomas. Sin embargo, por cómo funciona el mecanismo de réplica, el extremo de cada cromosoma no puede ser copiado hasta el final y, como consecuencia, en cada división los telómeros se acortan. Los telómeros excesivamente cortos son tóxicos para la célula, que deja de replicarse y acaba siendo eliminada por los sistemas de limpieza celular.

Este fenómeno se conoce desde hace décadas, como también el hecho de que en las células tumorales por lo general no se produce. Las células de un cáncer proliferan sin control, y por tanto se dividen mucho, sin que sus telómeros se acorten sustancialmente; la clave es que en estas células se mantiene activa la enzima telomerasa, que está *apagada* en la mayoría de las células sanas. La reparación constante de los telómeros con telomerasa es precisamente uno de los mecanismos que permiten a las células tumorales dividirse sin fin.

Así, una estrategia obvia para combatir el cáncer es inhibir la telomerasa en las células tumorales. Esto ya se ha hecho, pero no con el resultado óptimo: los telómeros efectivamente se acortan, pero el acortamiento solo es letal para las células tumorales después de un tiempo —el que se tarda en que los telómeros se erosionen por completo—, algo que podría ser inaceptable en algunos casos.

En el trabajo que ahora se publica los investigadores también atacan los telómeros, pero por una vía completamente diferente a la de la telomerasa.

NUEVO ABORDAJE PARA LA DESPROTECCIÓN INSTANTÁNEA DE LOS TELÓMEROS

Los telómeros están formados por una secuencia de ADN repetida cientos de veces —la que se acorta en cada división celular— a la que se enganchan seis proteínas llamadas shelterinas (del inglés *shelter* o protección), que forman una especie de capuchón protector. La estrategia del equipo del CNIO ha sido bloquear una de las shelterinas, en concreto TRF1, de forma que se destruya el escudo protector.

La idea de atacar las shelterinas no había sido probada hasta ahora por el temor de que actuar sobre estas proteínas —presentes tanto en las células sanas como en las tumorales— generara demasiados efectos tóxicos.

“Nadie había explorado la idea de usar una de las shelterinas como diana contra el cáncer”, explica Blasco. “La dificultad de encontrar fármacos que afecten la unión de proteínas al ADN, y la posibilidad de que estos fármacos fueran muy tóxicos, hizo que nadie lo explorara hasta ahora, aunque es algo que tiene mucho sentido”.

POCOS EFECTOS SECUNDARIOS

El trabajo actual, que lleva por subtítulo *Las shelterinas como nueva diana en el cáncer*, muestra sin embargo que bloquear TRF1 solo genera toxicidades menores que son toleradas por los ratones. En cambio “este bloqueo sí que impide el crecimiento de carcinomas de pulmón ya establecidos”, escriben los autores en *EMBO Molecular Medicine*.

“Cuando se elimina TRF1 se induce una desprotección instantánea de los telómeros, lo que a su vez hace que las células entren en senescencia o mueran. Vemos que esta estrategia mata eficientemente las células del cáncer, frena el crecimiento tumoral y tiene efectos tóxicos tolerables”, explica Blasco.

La inhibición de TRF1 se ha hecho tanto genéticamente —con ratones en los que se elimina el gen— como mediante compuestos químicos buscados ex-profeso en las colecciones de principios activos propiedad del CNIO. Estos compuestos, entre ellos el inhibidor desarrollado por el Programa de Terapias Experimentales del CNIO ETP-47037, pueden servir de base para el desarrollo de fármacos que se puedan usar en humanos.

“Demostramos que es posible encontrar potenciales fármacos que pueden inhibir TRF1 cuando se administran oralmente a los ratones y que tienen un efecto terapéutico”, dice Blasco.

UN TIPO DE CÁNCER PARA EL QUE NO HABÍA DIANAS

Los modelos de ratón con los que los investigadores han trabajado padecían cáncer de pulmón, que es en humanos el tipo de cáncer que más muertes causa en todo el mundo. En concreto, los investigadores crearon

un ratón con un tipo de cáncer de pulmón muy agresivo contra el que no hay aún ninguna diana farmacológica: tumores en los que está activo el oncogen Kras y a los que además les falta el supresor tumoral p53. TRF1 es la primera diana que demuestra potencia en inhibir estos tumores de crecimiento muy agresivo.

Ha sido un trabajo largo. Los investigadores primero seleccionaron TRF1 de entre la familia de shelterinas. TRF1, una de las shelterinas más estudiadas, está exclusivamente en los telómeros y tiene alicientes para ser una buena diana en cáncer —su inhibición afecta también a las llamadas células madre del cáncer, posibles responsables de que los tumores reaparezcan con el tiempo—.

Después el objetivo fue demostrar que efectivamente TRF1 es una diana en cáncer, y para ello los investigadores bloquearon genéticamente su acción en los ratones con cáncer de pulmón y también en ratones sanos, para estudiar la toxicidad del procedimiento.

Una vez establecido que la nueva diana es efectiva en frenar el crecimiento de los tumores y poco tóxica, buscaron compuestos químicos que mostraran acción contra TRF1. Han hallado dos tipos de compuestos. “Ahora estamos buscando socios en la industria farmacéutica para llevar los resultados a estadios más avanzados del desarrollo de fármacos”, dice Blasco.

El estudio ha sido financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad y la Fundación Botín y Banco Santander, a través de Santander Universidades.

