

Santander, martes 21 de febrero de 2023

Descubren el motivo del fracaso de ciertos compuestos antitumorales

- Investigadores del CSIC hallan la razón del fracaso de una familia de compuestos antitumorales, concebidos como prometedores, y alumbran el mecanismo para hacerlos más efectivos
- Han demostrado que en células de melanoma desprovistas de la proteína IQGAP1, el efecto antitumoral de la molécula APS 2-79 se ve incrementado muy considerablemente

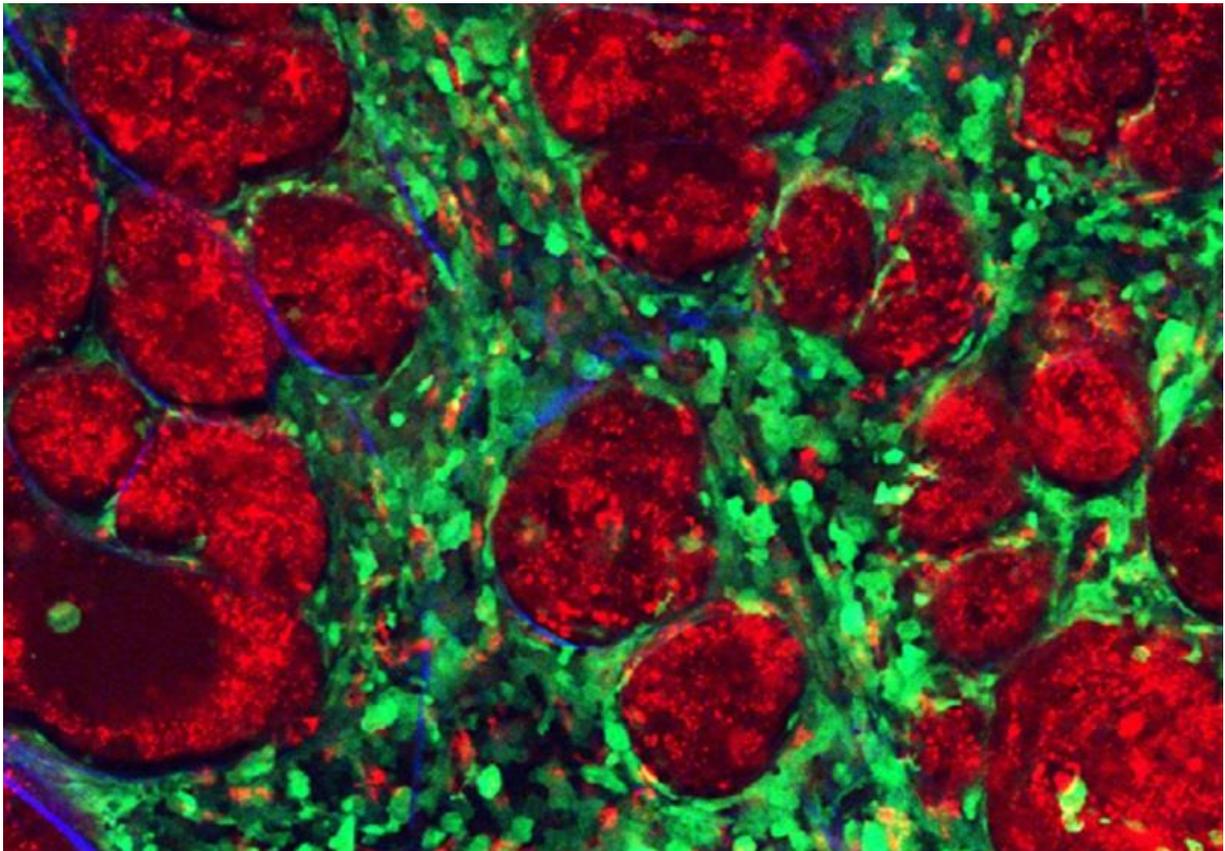


Imagen de los componentes de un tumor. / IBBTEC

Un equipo de investigación internacional ha descubierto la razón del fracaso de una familia de compuestos antitumorales, originalmente concebidos como muy prometedores. El estudio publicado en *Science Advances* ha sido dirigido por Piero

Crespo, jefe de grupo del CIBERONC en el Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC), y Berta Casar, del mismo equipo; en colaboración con el grupo Xosé Bustelo, jefe de grupo del CIBERONC en el Centro de Investigación del Cáncer (CIC-CSIC). También han participado la Universidad de Edimburgo (Reino Unido) y los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) USA.

Aproximadamente el 30% de los tumores humanos portan mutaciones en algún componente de la ruta bioquímica RAS-ERK. Esta ruta, está constituida por cuatro proteínas: RAS, RAF, MEK y ERK, que se activan una a otra, secuencial y sucesivamente, acoplando una cadena de transmisión a través de la cual se ponen en funcionamiento los mecanismos necesarios para la proliferación celular. En las células tumorales, mutaciones en alguna de estas proteínas hacen que dicha cadena de transmisión esté activada de forma aberrante, constantemente, por lo que las células proliferan descontroladamente. La importancia de esta ruta en la carcinogénesis es tal que, en los últimos 25 años, las grandes compañías farmacéuticas han invertido miles de millones de dólares en diseñar compuestos mediante los cuales se pueda atajar la señalización descontrolada a través de la misma. Fruto de este esfuerzo, hoy en día los componentes de esta ruta, constituyen prometedoras dianas moleculares hacia las que se dirigen varios fármacos antitumorales, utilizados exitosamente en la clínica para el tratamiento de tumores como el cáncer de pulmón, el cáncer colorrectal y el melanoma.

La transmisión de señales a través de la ruta RAS-ERK se optimiza mediante la participación de “proteínas de armazón”, encargadas de ensamblar a los cuatro componentes adecuadamente. Hace unas décadas se descubrió que ratones deficientes en una de estas proteínas, denominada KSR, eran extremadamente resistentes a desarrollar tumores, lo que planteaba la hipótesis de que inhibir la actividad de KSR podría suponer una estrategia válida como terapia antitumoral. En este sentido, en 2015 apareció una molécula, APS 2-79, que bloqueaba la actividad de KSR a nivel de su interacción con MEK. Sin embargo, su efecto antitumoral resultó muy decepcionante, por lo que no se continuó con su desarrollo clínico.

En el trabajo publicado en *Science Advances*, los Dres. Crespo y Casar desvelan la razón de este fracaso: en las células existen varios tipos de proteínas armazón, y en las células tumorales, una de éstas, denominada IQGAP1, se une a KSR. Debido a esta interacción, MEK unida a IQGAP1 puede activar a ERK unida a KSR. IQGAP1 sirve así como *puente* molecular a través del cual se evita el efecto inhibitorio de APS 2-79. “Así IQGAP1 actuaría como empalme, restableciendo el flujo de señales a través de KSR” según comentan los investigadores. De acuerdo con esto, los Dres. Crespo y Casar han demostrado que en células de melanoma desprovistas de IQGAP1 el efecto antitumoral de APS 2-79 se ve incrementado muy considerablemente.

“KSR sigue siendo una diana terapéutica muy prometedora. La razón del fracaso de APS 2-79 es que su mecanismo de acción no es el adecuado, para bloquear eficazmente la actividad de KSR, hay que impedir su interacción con ERK, únicamente así se evitarán procesos de *empalme molecular* como los descritos”, argumentan los investigadores. En este sentido, Crespo y Casar ya están en busca de tales tipos de inhibidores.

IBBTEC Comunicación / CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es