

## **INVESTIGADORES DEL CNIO PROPONEN UNA NUEVA TERAPIA COMBINADA PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER**

- La combinación del fármaco etopósido con compuestos que interfieren en el ciclo celular podría aumentar la especificidad y mejorar la ventana terapéutica de los tratamientos en oncología
- Los resultados se publican hoy en la revista *Cell Reports*

**Madrid, 6 de febrero, 2014.** Gran parte de los esfuerzos de la investigación oncológica están dirigidos hacia la búsqueda de combinaciones de fármacos existentes, muchos de ellos ya introducidos en la práctica clínica, que permitan una mayor supervivencia global y una mejora en la calidad de vida del paciente con cáncer.

El investigador del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) Marcos Malumbres y su equipo ha descubierto cómo un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer de pulmón, testicular, leucemias o tumores cerebrales, el etopósido, podría aumentar su eficiencia y especificidad en combinación con otros compuestos que interfieren en la división celular. Los resultados se publican hoy en la revista *Cell Reports*.

El trabajo se ha realizado en colaboración con los grupos de Óscar Fernández-Capetillo y Javier Muñoz del CNIO, y el equipo de Hiroyuki Yamano del Instituto del Cáncer de la Universidad de Londres.

El etopósido, un compuesto que se obtiene de variantes de la planta de la mandrágora, bloquea una proteína necesaria para la reparación del ADN mientras las células se dividen: la enzima topoisomerasa 2 (TOP2). Este bloqueo aumenta el daño en el material genético y la muerte celular.

Según indica Malumbres, “El etopósido afecta a las células tumorales, que son las que más se dividen y necesitan de TOP2 para reparar su ADN, pero

también a las células sanas” y sostiene que “esta falta de especificidad provoca alteraciones en tejidos sanos que se traducen en enfermedades secundarias y toxicidad para el organismo”.

Los investigadores apuntan que “el reto ahora es mejorar la ventana terapéutica del fármaco, de forma que el rango de dosis gane efectividad sin un aumento en la toxicidad y efectos secundarios asociados al tratamiento”.

## **TRATAMIENTOS DIRIGIDOS HACIA LAS CÉLULAS TUMORALES**

Hasta la fecha, los datos sobre las rutas moleculares que gobiernan los niveles de topoisomerasa en las células eran muy escasos y poco esclarecedores.

Ahora, Manuel Eguren, investigador del equipo de Malumbres, ha relacionado por primera vez, en modelos animales de ratón y células humanas, TOP2 con la proteína reguladora de la división celular Cdh1, de forma que una disminución en la actividad de Cdh1 aumenta los niveles de TOP2 en las células.

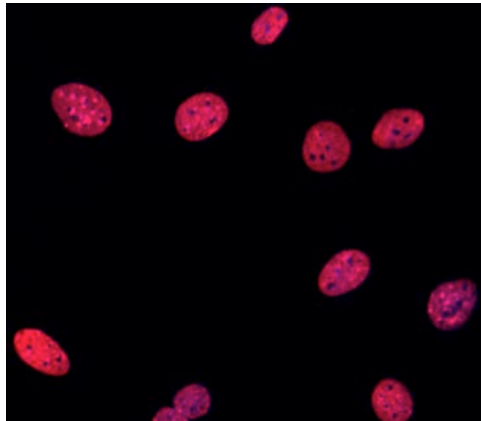
Este trabajo permite identificar la fórmula para incrementar los niveles de TOP2 en las células. Así, el equipo investigador propone una nueva modalidad de tratamiento efectivo en tumores: la combinación de inhibidores de Cdh1 (entre los que se encuentra una sustancia llamada proTAME) con el etopósido.

“proTAME, que se encuentra en ensayos preclínicos para inhibir la división de las células tumorales, podría aumentar la efectividad del etopósido en células cancerígenas, aquellas que más se dividen y que por lo tanto tienen una mayor dependencia de TOP2 para mantener la integridad del ADN”, indican los investigadores. Esta combinación de fármacos podría maximizar el efecto antineoplásico del etopósido e implicaría una reducción de dosis y una disminución en la toxicidad.

Por otra parte, trabajos anteriores indican que Cdh1 está inactiva en algunos pacientes debido a diversas mutaciones oncogénicas. “Nuestros datos sugieren que una estratificación de los pacientes en base al estado de Cdh1 en el tumor podría mejorar el efecto del etopósido en el tratamiento de esos pacientes”.

El siguiente paso del equipo de Malumbres es estudiar este nuevo cóctel de fármacos en muestras de pacientes e investigar los tumores en los que esta nueva estrategia terapéutica podría ser más eficiente.

El proyecto ha sido financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad, la Unión Europea y la Comunidad de Madrid.



Células tumorales con daño en el ADN celular (rojo) después del tratamiento con etopósido. /CNIO



Los investigadores del CNIO Manuel Eguren (izquierda) y Marcos Malumbres (derecha). / Malumbres

#### Artículo de referencia:

***A synthetic lethal interaction between APC/C and Topoisomerase poisons uncovered by proteomic screens.*** Manuel Eguren, Mónica Álvarez-Fernández, Fernando García, Andrés J. López-Contreras, Kazuyuki Fujimitsu, Hiroko Yaguchi, José Luis Luque-García, Oscar Fernández-Capetillo, Javier Muñoz, Hiroyuki Yamano, y Marcos Malumbres. *Cell Reports* (2014). DOI: 10.1016/j.celrep.2014.01.017