

PRIMERA TERAPIA EFICAZ FRENTE AL GLIOBLASTOMA ATACANDO LOS TELÓMEROS

El grupo de la Dra. Blasco, investigadora de la Fundación Botín, publica que el bloqueo de TRF1 consigue frenar el crecimiento tumoral y aumentar la supervivencia en modelos de ratón

El Grupo de Telómeros y Telomerasa del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) ha logrado frenar el crecimiento del glioblastoma humano y murino en modelos de ratón bloqueando TRF1. Esta proteína es un componente esencial de la estructura que protege a los telómeros, también conocida como *shelterina* (del inglés “shelterin” o estructura protectora). El trabajo, publicado en la revista *Cancer Cell*, describe una nueva y prometedora forma de combatir este tumor cerebral, uno de los más letales y difíciles de tratar.

La esperanza de vida media de los pacientes con glioblastoma es de alrededor de 14 meses. Este tumor cerebral (el más común) es capaz de esquivar y sobreponerse a las escasas opciones terapéuticas que existen hoy en día frente a él. En especial, es conocido por su capacidad para regenerarse, ya que entre las células que lo componen hay una población con características similares a las células madre, llamadas células madre del glioblastoma, que pueden reproducir el tumor completo a partir de una de ellas.

Estas células progenitoras son la piedra angular del glioblastoma y una de sus señas de identidad. Una de sus características es que tienen niveles muy elevados de la proteína telomérica TRF1, que además de ser esencial para la protección del telómero, es necesaria para mantener la capacidad de estas células para regenerar el tumor.

“Sabemos que TRF1 se expresa especialmente en las células madre o *stem* así que pensamos que sería interesante ver qué ocurría en los tumores con muchas células *stem* al bloquear TRF1”, explica Maria A. Blasco, jefa del Grupo de Telómeros y Telomerasa, principal autora del trabajo e investigadora colaboradora de la Fundación Botín. El glioblastoma es, por excelencia, uno de estos tumores que podría beneficiarse del bloqueo de TRF1.

BLOQUEAR TRF1 DISMINUYE EL CRECIMIENTO DEL TUMOR

“Lo primero que vimos es que TRF1 está sobreexpresado tanto en glioblastoma de ratón como en muestras humanas, lo cual nos indicaba que bloqueándolo tal vez podríamos conseguir algún resultado”, señala Leire Bejarano, miembro del grupo de Blasco y primera firmante del trabajo.

Visto esto, Blasco y Bejarano pasaron a trabajar con modelos de ratón. Trabajaron tanto eliminando TRF1 durante la iniciación tumoral, como bloqueándolo una vez que los glioblastomas estaban formados. “Con ambas estrategias –explica Bejarano– hemos conseguido un aumento de la supervivencia de los ratones”.

En el primer caso, aumentaba un 80% y en el segundo 33%. Al estudiar el mecanismo por el cual los tumores crecían menos, comprobaron que la inhibición de TRF1 resultaba en una caída de la proliferación y de las propiedades *stem* de las células, y al aumento del daño en el ADN, que resultaba en la destrucción de los telómeros del glioblastoma. En definitiva, impedían que las células del tumor pudiesen seguir multiplicándose.

Tras el éxito en ratón, pasaron a trabajar con células de tumores humanos. Para ello, injertaron células madre del glioblastoma derivadas de dos pacientes en ratones y los trataron con una serie de compuestos desarrollados en el CNIO que inhiben TRF1 –cuyo mecanismo de acción se ha descrito recientemente–. En comparación con los animales tratados con placebo, aquellos que recibieron este tratamiento con el inhibidor de TRF1 mostraron una reducción del crecimiento y tamaño del tumor, acompañada de una disminución del 80% en los niveles de TRF1 en los tumores y un aumento de la supervivencia.

NUEVA VENTANA TERAPÉUTICA

Además de las propiedades antitumorales observadas, el bloqueo de TRF1 parece ser seguro ya que su administración no afectó a las capacidades olfativas, neuromusculares o a la memoria de los ratones. Esto refuerza la idea de que estamos ante una nueva ventana terapéutica para el manejo de este tumor cerebral.

“Es un efecto terapéutico importante en glioblastoma”, subraya Blasco. “La inhibición de TRF1 es una estrategia efectiva para el tratamiento del glioblastoma tanto de forma aislada como en combinación con las terapias actuales con radiación γ y temozolomida”, explican las autoras, que han contado con la colaboración del Grupo de Tumores Cerebrales Fundación Seve-Ballesteros, dirigido por Massimo Squatrito, el Programa de Terapias Experimentales, dirigido por Joaquín Pastor, y la Unidad de Microscopía Confocal, dirigida por Diego Megías.

El siguiente paso en el que ya están inmersos es comprobar la eficacia de los inhibidores de TRF1 desarrollados en el CNIO en combinación con otros fármacos que ya se utilizan en la clínica.

Esta investigación ha sido posible gracias al apoyo del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (SAF2013-45111-R), Worldwide Cancer Research la Fundación Botín y Banco Santander, a través de Santander Universidades.



Leire Bejarano (izquierda) y Maria A. Blasco (derecha), investigadora y jefa del Grupo de Telómeros y Telomerasa del CNIO, respectivamente./ **CNIO**

Más información: [enlace a la nota original de CNIO]

Vídeo: <https://www.youtube.com/watch?v=5zAMDcaLluk>

Press Kit: <ftp://cnioftp.cnio.es/ftpvirtual/www/49099> [ftp.cnio.es.zip](ftp://cnioftp.cnio.es/ftp.cnio.es.zip)