

RASTREOS GENÓMICOS CON CRISPR/CAS9 IDENTIFICAN UN NUEVO MECANISMO DE RESISTENCIA A LA QUIMIOTERAPIA

El estrés replicativo (ER) es una característica frecuente en las células cancerosas y responsable de gran parte de su inestabilidad genómica. En mamíferos, la quinasa ATR es la encargada de detectar, señalar y suprimir el ER. Así, inhibidores de ATR (ATRi) como los previamente desarrollados por el grupo de Óscar Fernández-Capetillo en el CNIO se han mostrado especialmente tóxicos en tumores con niveles elevados de ER. Ahora, el grupo ha explorado los posibles mecanismos de resistencia a estos compuestos. Utilizando la tecnología CRISPR/Cas9 se generó una colección genómica de mutantes en células madre

embrionarias de ratón. Esta colección fue tratada con dosis letales de ATRi, permitiendo aislar clones resistentes al tratamiento. Una fracción importante de los mismos portaba mutaciones en el gen *Cdc25A*, fosfatasa

que provoca la fragmentación del genoma y posterior muerte celular. Esta entrada prematura no ocurre en células sin *CDC25A*, lo que explica su resistencia a los ATRi. Consecuentemente, forzar la entrada en mitosis mediante inhibidores de WEE1, supera esta resistencia. Si bien la deficiencia en *CD-C25A* confiere resistencia a los ATRi, su sobreexpresión (frecuente en tumores) aumenta la sensibilidad al tratamiento.

La deficiencia en el gen *Cdc25A* confiere resistencia a los ATRi, su sobreexpresión (frecuente en tumores) aumenta la sensibilidad al tratamiento.

involucrada en la entrada en mitosis. El estudio permitió además clarificar el mecanismo de acción de los ATRi. Estos compuestos promueven la entrada en mitosis en células que aún no han completado la replicación, lo

Con los ATRi entrando en la clínica, este trabajo identifica a *CDC25A* como un biomarcador para optimizar su eficiencia y revela combinaciones terapéuticas que permitirían superar posibles resistencias.

Ruiz S*, Mayor-Ruiz C*, Lafarga V, Murga M, Vega-Sendino M, Ortega S, Fernández-Capetillo O. A Genome-wide CRISPR Screen Identifies *Cdc25A* as a Determinant of Sensitivity to ATR Inhibitors. *Molecular Cell* (2016) 62, 307-313. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2016.03.006>. *Igual contribución.

UNA NUEVA MOLÉCULA PARA EL TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS FAMILIAR

Mutaciones en la proteína Transtiretina (TTR) dan lugar a la Amiloidosis Familiar (ATTR). En esta enfermedad, la proteína TTR forma agregados tóxicos que se depositan en órganos como el cerebro, el riñón, los nervios, el ojo y el miocardio. La ATTR se transmite como un rasgo autosómico dominante y se considera que la disociación del tetrámero de TTR en monómeros es el paso determinante de la patogenia. Las opciones terapéuticas para paliar el progreso de la enfermedad son el trasplante de hígado o el trasplante combinado de hígado y corazón. El uso de agentes estabilizantes de la estructura de TTR está emergiendo como un nuevo método terapéutico

no invasivo para detener el curso de la enfermedad. Así, el equipo liderado por Salvador Ventura de la Universidad Autónoma de Barcelona, en colaboración con la empresa SOM Biotech, ha descrito cómo la aplicación de una estrategia de reposicio-

hormona tiroxina, uniéndose fuertemente a la proteína, conectando sus subunidades proteicas, de modo que funciona como un inhibidor del inicio del proceso de agregación. Estudios in vitro con variantes de TTR implicadas en polineuropatía, cardiomiopatía y amiloidosis sistémica senil han demostrado que tolcapone es hasta cuatro veces más potente que el único fármaco disponible para tratar ATTR. Además, puesto que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica podría suponer el primer tratamiento para las variantes de TTR que afectan al sistema nervioso central. El compuesto se ha testado ya con éxito en ensayos clínicos con personas afectadas por la variante neuropática de TTR.

Estudios in vitro de TTRs implicadas en polineuropatía, cardiomiopatía y amiloidosis sistémica senil han demostrado la efectividad de tolcapone.

namiento de fármacos ha culminado en el descubrimiento de tolcapone, un fármaco utilizado en la enfermedad de Parkinson, como una potente molécula para tratamiento farmacológico de la ATTR. Tolcapone imita el ligando natural de TTR, la

Sant'Anna R, Gallego P, Robinson RL, Pereira-Henriques A, Ferreira N, Pinheiro F, Esperante S, Pallares I, Huertas O, Almeida MR, Reixach N, Insa R, Velazquez-Campoy A, Reverter D, Reig N and Ventura S. Repositioning Tolcapone as a Potent Inhibitor of Transthyretin Amyloidogenesis and Associated Cellular Toxicity. *Nature Communications* (2016) 7:10787.