

INHIBIDORES DE CDK4/6 EN LA QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Las quinasas CDK4/6, formando complejos con ciclinas, controlan la entrada en el ciclo celular mediante la fosforilación de la proteína del retinoblastoma, a su vez represora de factores transcripcionales de genes de fase S. Inhibidores de CDK4/6 como el palvociclib se usan terapéuticamente en el tratamiento del cáncer de mama. Sin embargo, su uso conjunto con quimioterápicos antimitóticos como los taxanos puede tener efectos antagónicos reduciendo la citotoxicidad de estos últimos sobre las células cancerosas. Este trabajo, dirigido por investigadores del CNIO con la participación de grupos extranjeros, aborda el efecto de la acción secuencial de inhibidores de CDK4/6 y de antimitóticos en adenocarcinomas

pancreáticos, utilizando tanto xenoinjertos en ratón como cultivos de células tumorales de páncreas humano. En ambos casos se confirma que la administración conjunta de palvociclib y



taxanos tiene efecto antagónico en el desarrollo del carcinoma. En cambio, el uso del inhibidor de CDK4/6 a continuación del antimitótico retarda el desarrollo tumoral. Esto mismo se observa en ratones transgénicos muta-

dos en *Kras* y en un inhibidor de CDK4/6, dos mutaciones frecuentes en adenocarcinomas pancreáticos. El estudio demuestra que la cooperación entre ambos tipos de compuestos es debida a que la inhibición de CDK4/6 impide la reparación de los daños en el DNA causados por el taxano, al inhibir la expresión de genes involucrados en la vía de la recombinación homóloga para eliminar los daños. Es más, el efecto positivo de la inhibición de CDK4/6 también se observa sobre antitumorales que dañan directamente el DNA. En resumen, el estudio remarca el potencial clínico del uso de inhibidores de CDK4/6 combinados secuencialmente con compuestos como los taxanos usados corrientemente en terapia antitumoral.

Salvador-Barbero B, Álvarez-Fernández M, Zapatero-Solana E, El Bakkali A, Menéndez MDC, López-Casas PP, Di Domenico T, Xie T, VanArsdale T, Shields DJ, Hidalgo M, Malumbres M. 2020. CDK4/6 Inhibitors Impair Recovery from Cytotoxic Chemotherapy in Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer Cell*. 37(3):340-53.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2020.01.007.

LA EDICIÓN DE RNA POR ADAR1 ESTÁ INVOLUCRADA EN LA PROGRESIÓN DEL CÁNCER DE TIROIDES

La edición del RNA por enzimas como las adenosina desaminasas activas sobre RNA (ADARs) capaces de convertir residuos de adenosina a inosina ejerce un papel importante en la regulación postranscripcional de la expresión génica. En particular, estudios previos al presente habían mostrado que la edición de microRNAs por ADARs altera la función reguladora de dichos microRNAs en diversos tipos de células cancerosas. Este trabajo, liderado por Pilar Santisteban del Instituto de Investigaciones Biomédicas/UAM, con la colaboración de un grupo de la Harvard Medical School, demuestra que ADAR1 está involucrada en el cáncer humano de tiroides y

caracteriza el mecanismo por el cual la alteración de la capacidad editora de ADAR1 afecta la proliferación de las células tiroideas. El estudio combina los análisis en células derivadas directamente de tumores humanos con el uso de

ADAR1 está involucrada en el cáncer humano de tiroides y abre camino para su tratamiento mediante la inhibición de ADAR1

líneas celulares tiroideas transformadas y cultivadas en dos o tres dimensiones, y la validación en modelos *in vivo* de xenoinjerto en ratón. Con estas aproximaciones se demuestra que el microRNA miB-200b está sobreeditado en tumores de tiroides, que de

ello es responsable la actividad de ADAR1 y que dicha sobreedición resulta en un aumento en los niveles del mRNA de *ZEB1*, cuyo producto es un factor transcripcional marcador de la agresividad de los tumores de tiroides. Es más, el silenciamiento mediante siRNAs de *ADAR1* o la inactivación de la desaminasa reduce la capacidad proliferativa de las células transformadas y el desarrollo del tumor. Por último, el trabajo también demuestra que RAS controla los niveles de ADAR1, y por tanto la actividad reguladora de miB-200b en las células tiroideas, a través de la quinasa PI3K. Así pues, el estudio abre camino para el tratamiento de cánceres de tiroides mediante la inhibición de ADAR1.

Ramírez-Moya J, Baker AR, Slack FJ, Santisteban P. 2020. ADAR1-mediated RNA editing is a novel oncogenic process in thyroid cancer and regulates miR-200 activity. *Oncogene*. doi: 10.1038/s41388-020-1248-x.