



ONCOLOGÍA PROSIGUE LA BÚSQUEDA DE FÁRMACOS FRENTE AL DAÑO EN EL ADN

El estrés replicativo podría desempeñar un papel clave en el desarrollo de cáncer y en el envejecimiento

■ **Javier Granda Revilla** Barcelona El diseño de fármacos que ataquen la respuesta al daño en el ADN sólo en células tumorales, sin afectar a las sanas, y obteniendo mayor eficacia contra el tumor con menos efectos secundarios, continúa siendo uno de los retos de la investigación. En este contexto, el estrés replicativo podría tener un importante papel en cáncer y en el envejecimiento. Este ha sido uno de los aspectos debatidos en la conferencia *La respuesta al daño del ADN en la enfermedad humana*, organizada por el Instituto de Investigación Biomédica (IRB, en Barcelona) junto con la Fundación BBVA.

El estrés replicativo es el daño que sufren las células cada vez que replican su ADN. Aunque está presente en cada replicación, la célula tiene mecanismos que la protegen. Sin embargo, hay

situaciones que pueden exacerbar el estrés replicativo, como ciertos tumores.

"El tratamiento de tumores ha sido siempre muy complicado, porque es muy difícil diseñar un fármaco que lo elimine respetando el tejido sano. Durante muchos años se han tratado de identificar propiedades específicas del tumor y no del resto del organismo y utilizarlas para matar selectivamente el tumor", ha descrito Óscar Fernández-Capetillo, jefe del grupo de inestabilidad genómica del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.

Así, el manejo pasaría por la utilización de la presencia de estrés replicativo en cantidades altas para definir un fármaco que eliminara la protección contra este tipo de estrés. "Hemos utilizado esta estrategia en cáncer y conseguimos describir va-

rios compuestos con la propiedad de desproteger a la célula, inhibiendo las proteínas que nos protegen del estrés replicativo. Las pruebas iniciales demostraron su validez en determinados tumores, como los linfomas de Burkitt", ha recordado.

Fuente del daño

En cuanto al envejecimiento, está muy consolidada la idea de que su causa es el daño acumulado de forma progresiva en el ADN. Pero, según Fernández-Capetillo, el debate continúa abierto respecto a qué fuente de daño es la que nos hace envejecer y si sólo es una. "El estrés replicativo es una de estas fuentes. Estamos explorando si también es capaz de hacer envejecer a un organismo vivo. Publicamos en 2009 un artículo que lo demostró, con un ratón que envejeció muy rápidamente

cuando sufrió cantidades muy altas de estrés replicativo". Los trabajos se centran ahora en lo que ocurre en humanos.

El futuro terapéutico pasa por encontrar interacciones de letalidad sintética, es decir, mutaciones que puedan existir en los tumores junto a genes que puedan ser muy tóxicos en el contexto de esa mutación en particular.

En el nivel básico, se trata de entender cómo las células se encargan de segregarse sus cromosomas si han tenido algún problema. Según el investigador, "si se quedan pegados al llegar a la mitosis y tienen que separarse, usan elementos moleculares que permiten que la célula pueda dividirse sin problema".

Travis Straker, coorganizador de las jornadas e investigador del IRB, ha explicado los esfuerzos para comprender los mecanismos



Travis Straker y Óscar Fernández Capetillo.

moleculares de enfermedades como la anemia de Fanconi: "Quedan por responder preguntas como cuál es la lesión que desencadena la enfermedad. Podría deberse a los aldehídos procedentes del metabolismo, que cau-

san daño en el ADN".

La dificultad viene por la estrecha relación entre aspectos del ciclo celular, reparación del ADN, programas de transcripción y, en algunos casos, apoptosis y senescencia.