

Combatiendo la adicción a altos niveles de transcripción de la célula cancerosa.

Mario Zurita

Departamento de Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México.

El cáncer es un problema de salud pública a nivel mundial, siendo considerada la segunda causa de muerte. En la actualidad mueren al año aproximadamente 9.6 millones de personas por esta enfermedad, incluso más que las muertes ocasionadas por el VIH/SIDA, malaria y tuberculosis juntas. Se calcula que para el 2030 las muertes por cáncer aumenten a 13 millones al año. México no es la excepción, en nuestro país el cáncer es la tercera causa de muerte, solo precedida por las enfermedades cardiovasculares y Diabetes Mellitus; en el 2017 se registraron aproximadamente 83,813 decesos. En mujeres, el cáncer de mama es la primera causa de muerte con una ocurrencia de 20,444 casos al año y incidencia de 35.4 casos por 100 mil mujeres. A pesar de su evidente relevancia, no se han desarrollado terapias específicas que sean eficientes a la hora de atacar preferentemente células cancerosas del tejido sano.

La quimioterapia sigue siendo una de las armas principales para combatir al cáncer y el descubrimiento de nuevos blancos que puedan ser atacados y maten de manera preferente a la célula cancerosa es altamente atractivo. Se sabe que la célula cancerosa requiere niveles altos de transcripción para sobrevivir y mantener el fenotipo canceroso, de hecho se ha propuesto que son “adictas a la transcripción”, lo que ubica a la maquinaria transcripcional como un excelente blanco terapéutico dirigido específicamente al tejido tumoral. Uno de los factores esenciales para que se lleve a cabo la transcripción, es el factor TFIID, el cual está constituido por 10 subunidades agrupadas en dos subcomplejos el “core” (formados por las proteínas P8, P34, P44, P52, P62, XPB y XPD) y el CAK (formado por CDK7, CYCH y MAT1).

TFIID tiene al menos 2 actividades enzimáticas que lo convierte en un candidato importante para el uso de inhibidores y de ésta manera se pueda afectar el crecimiento de células cancerosas de manera preferencial. De hecho, THZ1, un fármaco desarrollado recientemente, tiene la capacidad de inhibir a CDK7. Por otra parte, desde tiempos ancestrales, la medicina tradicional china ha utilizado infusiones de la raíz de la planta *Tripterygium wilfordii*, que son efectivas para tratar problemas inflamatorios y el cáncer. La molécula que le otorga estas propiedades es conocida como triptolide (TPL). El blanco del TPL es la subunidad XPB de TFIID. A pesar de que hay una gran cantidad de estudios sobre el uso potencial del TPL en el tratamiento del cáncer y en la transcripción, estudios de cómo el TPL afecta la expresión genética de manera global entre una célula cancerosa y su progenitora son escasos. Así mismo no es conocido como el TPL afecta la integridad de TFIID.

MI grupo de investigación se ha enfocado a contestar estas preguntas. A través de un modelo inducible de oncogénesis, hemos descubierto nuevos posibles blancos que tienen el potencial de aumentar el efecto del TPL para matar a la célula cancerosa, lo cual es altamente relevante, para el desarrollo de nuevos fármacos o el uso en cáncer de sustancias ya existentes. Es así como encontramos que las células tumorales exhiben una mayor sensibilidad al TPL y a THZ1 que las células no cancerosas y que la combinación de ambas sustancias tiene un efecto sinérgico. De manera interesante, el TPL causa una reducción en los niveles de las subunidades XPB, P52 y P8 de TFIID, pero no de otros componentes de este complejo, sugiriendo que estas tres proteínas forman un submódulo dentro TFIID. Este descubrimiento tiene una relevancia especial para entender la dinámica del complejo TFIID en la célula. Por medio de experimentos de RNA-seq y de ChIP-seq hemos encontrado que, aunque los niveles de los transcritos de muchos genes son reducidos, un número significativo aumenta después del tratamiento con TPL. Interesantemente, en los genes en los que hay un incremento de sus transcritos, hay una correlación con el mantenimiento o un aumento de la presencia de la RNAPII en sus promotores, indicando que son sobre-expresados a nivel de la transcripción. Varios de estos genes también son sobre-expresados como respuesta a THZ1. Por lo tanto hemos descubierto que el afectar la transcripción se produce una situación de estrés, el cual hemos nombrado como “estrés transcripcional” que induce la sobre-expresión de genes específicos. Este es un concepto nuevo en biología y que estamos proponiendo como resultado de nuestro trabajo. Interesantemente, cuando afectamos la expresión de algunos de estos genes observamos un incremento en la sensibilidad de las células cancerosas al TPL. En conjunto estos descubrimientos contribuyen a entender la respuesta de las células cancerosas a drogas que inhiben la transcripción y revelan nuevos blancos posibles contra el cáncer.