

NOTA DE PRENSA

Publicado en la revista Hepatology

Descubren una nueva diana terapéutica para combatir el cáncer de hígado

- *Investigadores del Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias, CIC BioGune (Bizkaia) liderados por la Dra. Maria Luz Martinez Chantar, han hallado una estrecha relación entre los altos niveles de la proteína HuR, y la malignidad del Carcinoma Hepatocelular, por medio de un proceso molecular novedoso en la investigación de esta patología, la nedilización.*
- *El estudio publicado en la revista Hepatology y ha obtenido una mención en la sección de Cáncer de la prestigiosa publicación Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.*
- *El proyecto abre nuevas oportunidades para avanzar en la búsqueda de posibles aplicaciones terapéuticas personalizadas en el tratamiento del Carcinoma Hepatocelular.*

(Bilbao, 13 de enero de 2012).- El Carcinoma Hepatocelular (CHC), responsable de la mayoría de los cánceres del hígado, es el quinto cáncer más frecuente en el mundo y la tercera causa de muerte después del cáncer de pulmón y del cáncer gástrico. El CHC es un tumor de mal pronóstico incluso en los países desarrollados; su incidencia es similar a su tasa de mortalidad, lo que indica que la mayoría de los pacientes fallecen en pocos meses, a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos. Es un tumor muy heterogéneo por lo que la comunidad científica está redoblando sus esfuerzos de cara a establecer dianas terapéuticas muy dirigidas y personalizadas.

Investigadores de la Unidad de Metabólica de **CIC bioGUNE**, liderados por la Dra. Martinez Chantar, han dado un paso más en este tipo de tumor y ha desvelado un mecanismo molecular, hasta ahora desconocido, implicado en el desarrollo del CHC comprobando cómo la malignidad de dicha enfermedad puede estar relacionada con la alta expresión de una proteína, denominada HuR.

El estudio, publicado en la revista **Hepatology**, y que ha obtenido una mención en la sección de Cáncer de la prestigiosa revista **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, ha desvelado la

relación entre los niveles elevados de la proteína HuR, y la malignidad del Carcinoma Hepatocelular a través de un mecanismo molecular totalmente novedoso en este tipo de tumores como es la nedilización, abriendo en definitiva nuevas oportunidades de cara al desarrollo futuro de potenciales aplicaciones terapéuticas para pacientes con esta patología. La ruta desvelada también tiene aplicación en el cáncer de colon, debido a la alta correlación entre ambos tipos de tumores.

“La nedilización es una reacción enzimática que evita en el contexto biológico, la degradación de las proteínas modificadas con la molécula NEDD8. Así como la ubiquitinación marca las proteínas para enviarlas a degradar, la nedilización las marca para estabilizarlas y estas proteínas en teoría son importantes para que el tumor proliferen y se desarrollen”, explica la Dra Mari Luz Martínez Chantar, investigadora del Laboratorio de Metabolómica de Biogune y responsable del proyecto.

En este sentido, la estrategia seguida ha sido mantener la proteína HuR en altos niveles de expresión a través de su modificación por nedilización promoviendo de esta manera la proliferación y la malignidad del CHC, de tal manera que, “cuando bloqueamos la nedilización o regulamos los niveles de la proteína HuR, en los tumores hepáticos y en las líneas de hepatomas in vitro e in vivo, se induce la muerte celular y la regresión del tumor”, afirma Martínez Chantar.

Las opciones de tratamiento oncológico convencional son limitadas en el Carcinoma Hepatocelular, ya que es un tumor muy quimiorresistente, que se desarrolla habitualmente sobre un hígado cirrótico. Aproximadamente el 40% de los pacientes se diagnostican con CHC en fase avanzada, cuyo pronóstico a corto plazo es reservado (supervivencia de 1 año en el 29% de los casos, y de 2 años, en el 16%). Esta neoplasia constituye una situación única en oncología ya que, a pesar de su elevada incidencia y mal pronóstico, hasta fechas recientes no ha tenido una opción terapéutica eficaz. Una posible explicación a este hecho es la gran heterogeneidad en los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de este tumor.

El siguiente paso dentro de este largo y complejo proceso de investigación es encontrar algún potencial de aplicación terapéutica a la fórmula encontrada, para lo que la Dra Martínez Chantar en convenio con la empresa farmacéutica, Millenium The Takeda Oncology Company aplicará nuevos inhibidores de nedilización comercializados por dicha compañía y testados actualmente en otro tipo de tumores, en modelos de Carcinoma Hepatocelular in vivo (ratones) explorando esta nueva solución terapéutica.

“Ahora que hemos descubierto que la nedilización puede jugar un papel importante en el desarrollo y progresión del CHC, el siguiente paso es profundizar sobre las posibles aplicaciones terapéuticas”, concluye Martínez Chantar.

▪ **Referencias del estudio:**

[Mdm2 regulates HuR stability in human liver and colon cancer through neddylation.](#)

Embade N, Fernández-Ramos D, Varela-Rey M, Beraza N, Sini M, de Juan VG, Woodhoo A, Martínez-López N, Rodríguez-Iruretagoyena B, Bustamante FJ, de la Hoz AB, Carracedo A, Xirodimas DP, Rodríguez MS, Lu SC, Mato JM, Martínez-Chantar ML.

Hepatology. 2011 Nov 16. doi: 10.1002/hep.24795. [Epub ahead of print]

[Cancer: **Mdm2**-regulated stabilization of **HuR** by neddylation in HCC and colon cancer-a possible target for therapy.](#)

McLarnon A.

Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011 Dec 13. doi: 10.1038/nrgastro.2011.241. [Epub ahead of print] No abstract available.

PMID: 22158377