

Resumen en castellano del artículo publicado en la revista Oncogene sobre el trabajo que se está realizando en la quinta línea de investigación:

WEE1 accumulation and deregulation of S-phase proteins mediate MLN4924 potent inhibitory effect on Ewing sarcoma cells.

Mackintosh C, García-Domínguez DJ, Ordóñez JL, Ginel-Picardo A, Smith PG, Sacristán MP, de Álava E.

Oncogene. 2012 May 28. doi: 10.1038/onc.2012.153.

El sarcoma de Ewing (ES) es un tumor de hueso y de los tejidos blandos, muy agresivo, y que se observa en los niños y los adultos jóvenes, en el que es imprescindible la búsqueda de terapias dirigidas nuevas y eficaces. En este sentido, informamos de la realización de un estudio preclínico en profundidad en el que se ha investigado un inhibidor de la cullin-RING ubiquitina ligasa (CRL) denominado MLN4924 en ES. Este estudio se deriva del hecho de que nuestro grupo identificó recientemente la implicación de un componente de CRL en la patogénesis del ES (Mackintosh et al., Oncogene 2011).

En primer lugar, nuestros resultados apoyan una alta sensibilidad de las células de ES para la inhibición del crecimiento MLN4924 tanto *in vitro* (14 líneas de células de ES, la mediana de IC50 fue 81 nM) como en xenoinjertos tumorales (regresión del tumor alcanzado con 60 mg / kg dos veces, por vía subcutánea, n = 9).

En segundo lugar, encontramos un mecanismo de acción dual de MLN4924 en células ES: mientras que una amplia gama de concentraciones MLN4924 (30-300 nM) desencadena una parada en G2 que sólo puede ser rescatado por la inhibición de la quinasa Wee1, las dosis de saturación de la droga (>300 nm) causan un retraso en la progresión de la fase S concomitante con un desequilibrio de los niveles relativos de CDK2-ciclina E y CDK2-ciclina A (acumulación de la primera y agotamiento de esta última). La presencia anormal de CDC6 en el núcleo en finales de la fase S fase del ciclo celular confirmó la pérdida de las funciones específicas de CDK2-Ciclina A. Sorprendentemente, otros mecanismos explorados (acumulación de P27 y vías de señalización relacionadas con el daño del ADN) fueron incapaces de explicar los efectos de MLN4924, fortaleciendo la especificidad de nuestros hallazgos y sugiriendo la ausencia de funcionalidad de algunos sustratos CRL acumulados en respuesta a MLN4924.

En conclusión, este estudio justifica el diseño de un ensayo clínico para MLN4924 en sarcoma de Ewing, y aporta mecanismos moleculares para una mejor comprensión de este prometedor agente antitumoral.

Proyecto financiado en parte por la Fundación María García-Estrada