

IDENTIFICAN UN NUEVO MECANISMO DE RESISTENCIA A TRATAMIENTO EN CÁNCER DE OVARIO

El Grupo dirigido por el Dr. Amancio Carnero (CSIC), del Instituto de Biomedicina de Sevilla – IBiS/Hospital Universitario Virgen del Rocío/US/CSIC, grupo integrado en el CIBERONC, ha identificado que los bajos niveles de la proteína MYPT1 aumentan la resistencia terapéutica en el cáncer de ovario al aumentar el fenotipo de células madre del tumor a través de la vía de Hippo, y sugieren nuevas combinaciones terapéuticas y herramientas de diagnóstico.

El cáncer de ovario es la principal causa de muerte relacionada con el cáncer ginecológico, en parte debido a un diagnóstico tardío y a una alta tasa de resistencia al tratamiento. La cirugía y la administración de quimioterapia de primera línea basada en tratamientos con platino, como cisplatino o carboplatino, son, en general, las primeras elecciones terapéuticas. Tanto la resistencia primaria como la adquirida están relacionadas con una baja probabilidad de respuesta y una mala supervivencia, necesiándose con urgencia una comprensión completa de los mecanismos que impulsan la resistencia a estos tratamientos.

Los resultados del estudio, cuya primera autora es la Dra. Sandra Muñoz Galván, identifican nuevas alteraciones genéticas vinculadas con la resistencia a platinos en los tumores ováricos¹ y presentan un nuevo enfoque para abordar la fisiología de las células tumorales ováricas resistentes a tratamiento. En el trabajo se demuestra que la proteína MYPT1 (PPP1R12A), que regula la Proteína Fosfatasa 1, está regulada negativamente en gran cantidad de tumores de ovario, bien por metilación, deleción o inhibición transcripcional. Esta reducción conduce a una supervivencia reducida y un aumento de la tumorigénesis, así como a la resistencia a la terapia basada en platino. Del mismo modo, se ha observado que el aumento del microRNA miR-30b también reduce los niveles de MYPT1. La bajada de los niveles de MYPT1 da como resultado el aumento en el tumor de propiedades similares a las de las células madre del cáncer a través de la Vía de Hippo, y esto conduce a un aumento de la resistencia a tratamiento antitumoral. La inhibición de la vía Hippo en combinación con platinos suprime la resistencia a esta terapia inducida por la baja expresión de MYPT1 o la sobreexpresión de miR-30b, tanto in vitro como in vivo.

La investigación proporciona, por tanto, un vínculo funcional entre la resistencia a la quimioterapia en los tumores de ovario y el aumento en el conjunto de células madre del cáncer que resulta de la activación de los genes diana de la Vía Hippo tras la regulación negativa de MYPT1. La terapia de combinación con cisplatino e inhibidores de YAP suprime la resistencia inducida por MYPT1, lo que

demuestra la posibilidad de usar este tratamiento en pacientes con baja expresión de MYPT1, que probablemente sean resistentes a la terapia basada en platino.

Este trabajo, junto con otros del mismo laboratorio, también liderados por la Dra. Muñoz Galván, presentan un nuevo enfoque para abordar la fisiología de las células tumorales ováricas resistentes a través de la identificación de biomarcadores centrales. Su hipótesis es que las mutaciones que confieren un aumento de las propiedades de célula madre tumoral provocan mayor resistencia a platino. Estos genes efectores pueden ser responsables del fenotipo de resistencia al cáncer de ovario, que puede ser medible, predecible y orientable. Finalmente, la inhibición combinada de una de estas vías podría sensibilizar al tratamiento con platinos aumentando la sensibilidad de estos tumores resistentes, lo que sugiere en el futuro un nuevo régimen de tratamiento para el cáncer de ovario.



Grupo de Investigación "Biología molecular del cáncer" del IBiS, liderado por el Dr. Amancio Carnero (2ª fila, segundo por la izda.)

Referencia:

1. Muñoz-Galván S, Felipe-Abrio B, Verdugo-Sivianes EM, Perez M, Jiménez-García MP, Suarez-Martinez E, Estevez-Garcia P, Carnero A. Downregulation of MYPT1 increases tumor resistance in ovarian cancer by targeting the Hippo pathway and increasing the stemness. *Mol Cancer*. 2020 Jan 11;19(1):7. doi: 10.1186/s12943-020-1130-z.