

05 DE FEBRERO DE 06

Proteína esencial para el desarrollo de cáncer

Unos científicos han determinado la estructura detallada de una pieza esencial de la enzima telomerasa, importante contribuidora de la gran mayoría de los cánceres humanos. La comprensión de la forma física de la proteína ha llevado a un mejor entendimiento de la forma en la que inmortaliza las células -y debería ayudar a los científicos a diseñar drogas contra el cáncer que sean ampliamente eficaces-.

Hasta este momento, la carencia de información estructural detallada sobre la enzima ha obstaculizado el progreso del desarrollo de agentes que la inhiban, dicen los investigadores, quienes publicaron sus resultados en una publicación adelantada en Internet en *Nature Structural & Molecular Biology*, el 5 de febrero de 2006. El Presidente del Instituto Médico Howard Hughes, Thomas R. Cech, cuyo laboratorio se encuentra en la Universidad de Colorado en Boulder, guió el estudio que fue realizado con los colegas Steven A. Jacobs y Elaine R. Podell.

"El desarrollo de estrategias quimioterapéuticas contra la telomerasa ha sido dificultado por el hecho de que no había una base estructural para pensar sobre el problema."

- Thomas R. Cech

Los investigadores de cáncer han buscado por mucho tiempo una forma de subyugar a la telomerasa, enzima cuya actividad excesiva contribuye al crecimiento desenfrenado de tanto como el 90 por ciento de los tumores humanos. La enzima es vital para algunas células que se dividen rápidamente -tales como las de un embrión en desarrollo- donde extiende los telómeros, que son regiones de ADN altamente repetitivas que se encuentran en los extremos de los cromosomas-. En la mayoría de las células adultas sanas, la telomerasa está inactiva, y los telómeros se encogen lentamente durante la

división celular -proceso normal que ayuda a limitar la duración de vida de las células-. Sin embargo, las células cancerígenas generalmente encuentran una forma de volver a activar a la telomerasa, alcanzando una inmortalidad peligrosa. “Para que avance la carcinogénesis se necesita lograr que los telómeros se repliquen nuevamente”, explicó Cech. “Es un paso esencial en el desarrollo del cáncer, lo que hace que sea muy interesante terapéuticamente, porque es un blanco de ataque que podría impactar a una amplia variedad de cánceres”.

Los inhibidores de telomerasa han estado en desarrollo clínico por muchos años, pero Cech dijo que el progreso ha sido lento. “El desarrollo de estrategias quimioterapéuticas contra la telomerasa ha sido dificultado por el hecho de que no había una base estructural para pensar sobre el problema”, dijo. “No había ninguna imagen detallada del aspecto de ninguna parte de esta proteína”.

Muchos laboratorios han estado trabajando con el objetivo de desarrollar esa imagen, pero la tarea ha resultado desafiante. Eso se debe a que la enzima tiende a agruparse una vez que está afuera de las células, lo que evita que se formen los cristales ordenados que son necesarios para realizar estudios estructurales. Científicos del laboratorio de Cech y otros científicos habían intentado simplificar el problema al cristalizar una porción de la proteína, pero los segmentos que seleccionaron se agruparon de forma tan obstinada como la enzima completa.

Jacobs, becario de la Fundación de Investigación de Cáncer Damon Runyon en el laboratorio de Cech y primer autor del artículo, desarrolló una nueva metodología. Con la ayuda de bacterias y de una proteína que emite luz fluorescente verde, Jacobs examinó aleatoriamente a decenas de miles de fragmentos de la enzima en busca de uno que se pudiera utilizar en un análisis estructural exitoso. Su estrategia aprovechó el hecho de que cuando se agrupan copias múltiples de la proteína fluorescente, la fluorescencia se acaba o extingue. Por lo tanto, Jacobs diseñó bacterias para que produzcan fragmentos de la enzima telomerasa fusionada con la proteína fluorescente. Dado que los fragmentos de telomerasa que se agrupan arrastrarían -y extinguirían- su proteína fluorescente asociada, Jacobs sabía que cualquier colonia bacteriana de verde intenso producía fragmentos proteicos que seguirían estando libres. Esas colonias poco comunes serían los mejores candidatos para la realización del análisis adicional.

Jacobs realizó estos experimentos con fragmentos de la enzima telomerasa de una variedad de organismos, y encontró que sólo funcionaría un fragmento de *Tetrahymena* -organismo unicelular en el cual se descubrió por primera vez a la telomerasa-. Los investigadores llamaron al fragmento proteico dominio

“N terminal esencial para la telomerasa” (TEN, por sus siglas en inglés), en referencia a su posición dentro de la enzima completa. Jacobs tuvo que realizar algunos trucos bioquímicos más, pero eventualmente cristalizó el fragmento de la proteína y lo analizó utilizando difracción de rayos X.

Finalmente, los investigadores pudieron obtener un mapa tridimensional extremadamente detallado, lo que les permitió determinar la posición de cada átomo dentro del dominio TEN. Sus estudios revelaron que TEN se caracterizaba por tener un surco profundo en su superficie. “Pero”, dijo Cech, “una estructura cristalina de proteína sin sus socios relevantes no es muy informativa”. El equipo realizó más análisis a continuación.

La telomerasa tiene que tomarse del extremo de un cromosoma para extenderlo, y Cech dijo que los científicos habían concluido que la región de la proteína que su laboratorio estaba estudiando en el momento podría contener el “sitio de anclaje” esencial. De hecho, el dominio TEN podía tomar el ADN telomérico en un tubo de ensayo, y cuando los investigadores realizaron una serie de cambios de aminoácidos individuales dentro del dominio, encontraron que tres de éstos afectaban seriamente la unión con el extremo del cromosoma. “Resultaron estar alineados justo dentro de ese surco”, dijo Cech.

Los científicos encontraron que estas mismas mutaciones suprimían la habilidad de la telomerasa de extender los telómeros, demostrando que el surco era importante para la telomerasa activa.

“Ahora tenemos una imagen detallada de la parte de la telomerasa que forma este sitio de anclaje y, de hecho, hemos identificado un surco dentro de la proteína que es lo que realmente se toma del extremo del cromosoma”, dijo Cech. La punta del extremo del cromosoma debe seguir estando libre para permitir el acceso al sitio en la enzima que extiende directamente los telómeros, hizo notar Cech, para que el sitio de anclaje mantenga cerca a la molécula de ADN, un poco más cerca de su centro.

Cech espera que la nueva imagen del dominio TEN acelere el desarrollo de inhibidores de telomerasa como agentes quimioterapéuticos. “Una molécula que se asiente en ese surco -aun cuando se encuentre lejos del sitio activo- suprimiría por completo el funcionamiento de la telomerasa”. Esto amplía las posibilidades de diseño de drogas, dijo. “En lugar de un inhibidor del sitio activo, se podría buscar un inhibidor de un dominio TEN”.