NOTICIAS CIENTÍFICAS: ANÁLISIS

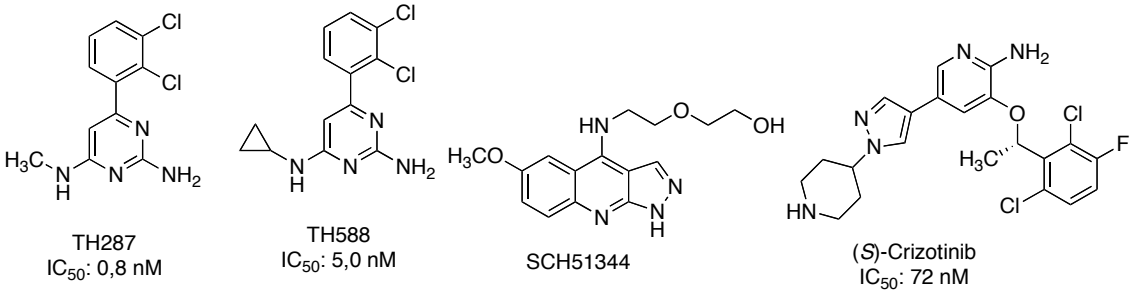
Mª del Carmen Avendaño López

Académica de número de la Real Academia Nacional de Farmacia.
Catedrática de Química Orgánica.
e-mail: avendano@ucm.es

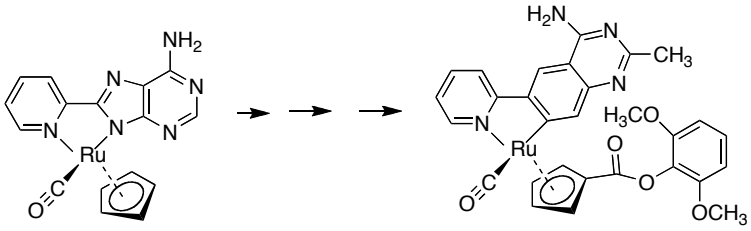
Recibido el 2 de abril de 2014 *An. Real Acad. Farm. Vol 80, N° 1 (2014), pág. 9-13*

"New Anticancer Target Identified: Cancer cells need MTH1 enzyme to thrive; inhibiting it kills them". Chem. Eng. News 2014, 92, p. 9

Tres recientes publicaciones confirman que la enzima MTH1, conocida también como NUDT1, resulta crítica para que las células cancerosas proliferen. Una de estas publicaciones es la de Thomas Helleday (del Instituto Karolinska de Estocolmo) y sus colaboradores, que han validado esta enzima como una diana anticáncer y han desarrollado dos inhibidores: TH287 y TH588 (1). Otra es la de Giulio Superti-Furga (del Centro de Investigación de Medicina Molecular de la Academia Austriaca de Ciencias de Viena) y sus colaboradores, que han encontrado que el agente anticancerígeno descubierto anteriormente SCH51344 también inhibe MTH1. SCH51344 se identificó en modelos celulares de cánceres dependientes de la señal KRAS, pero su mecanismo de acción era desconocido. También han comprobado que (*S*)-crizotinib (Xalkori®), un inhibidor de la cinasa ALK aprobado por la FDA en 2011 para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer de pulmón no microcítico, es también un inhibidor de MTH1 (2). Los inhibidores MTH1 permiten que las bases de las células cancerígenas dañadas por reacciones de oxidación se incorporen al ADN y se originen mutaciones que suprimen el crecimiento de diversos tumores (piel, colorectal y mama) en animales modelo.



La tercera publicación es ligeramente anterior en el tiempo y proviene de un grupo alemán de la Universidad de Marburgo, que identificó un complejo de rutenio inhibidor MTH1 muy potente y específico (3). Este complejo se descubrió en la búsqueda de miméticos de ATP en los que un resto de adenina convenientemente modificado se coordina con rutenio, de tal forma que la estructura mimetiza la forma de los nucleótidos. Cuando el ligando 8-(piridin-2-il)adenina (**1**) se sustituyó por el ligando 4-amino-6-(piridin-2-il)quinazolina (**4**), su afinidad por la enzima MTH1 fue aproximadamente 25000 veces mayor (ver los valores de la DL_{50} entre paréntesis).



1 (151μM) **4** (6 nM)

Los autores de estas publicaciones reconocen que se requerirá mucho más trabajo para iniciar ensayos clínicos con estos inhibidores, aunque estas noticias son relevantes al confluir distintas aproximaciones para la búsqueda de nuevos antitumorales en una diana hasta ahora "abandonada". La principal reserva respecto al posible uso de estos agentes reside en que MTH1 también evita las mutaciones en las células normales y protege al cerebro, por lo que su inhibición puede ocasionar efectos secundarios indeseables.

"MTH1: THE STORY"

La inducción del estrés oxidativo es el principal efecto biológico de los radicales libres de oxígeno (ROS), que puede definirse como una situación en la que hay un desequilibrio entre la producción de estas especies y los mecanismos de defensa antioxidantes. El estrés oxidativo puede dañar a cualquier biomolécula, incluyendo lípidos, proteínas y ADN. El mecanismo de acción de la radioterapia y de muchos fármacos antitumorales está basado, al menos en parte, en la producción de radicales hidroxilo y otras especies reactivas de oxígeno que producen un daño directo al ADN, principalmente por rotura de sus hebras y por oxidación de bases pirimidínicas y púricas. Debido a la carga negativa de sus grupos fosfato, el ADN funciona como un anión capaz de enlazarse a varios cationes, incluyendo aquellos que, como el Fe^{2+} y el Cu^{+}, intervienen en la producción de radicales hidroxilo a partir de peróxido de hidrógeno (reacción de Fenton, Figura 1). La desoxiribosa también puede enlazarse con el hierro, lo que

permite que se generen *in situ* radicales libre de oxígeno evitando la acción de los antioxidantes que los eliminan (4).

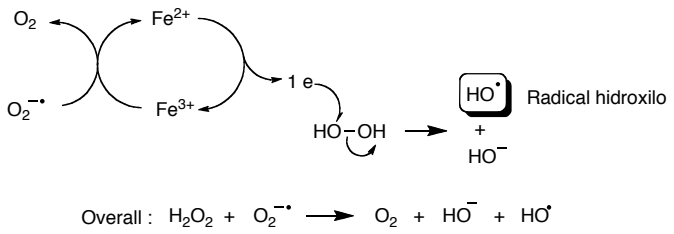


Figura 1.- Actuación del catión el Fe^{2+} en la generación de radicales hidroxilo a partir de peróxido de hidrógeno.

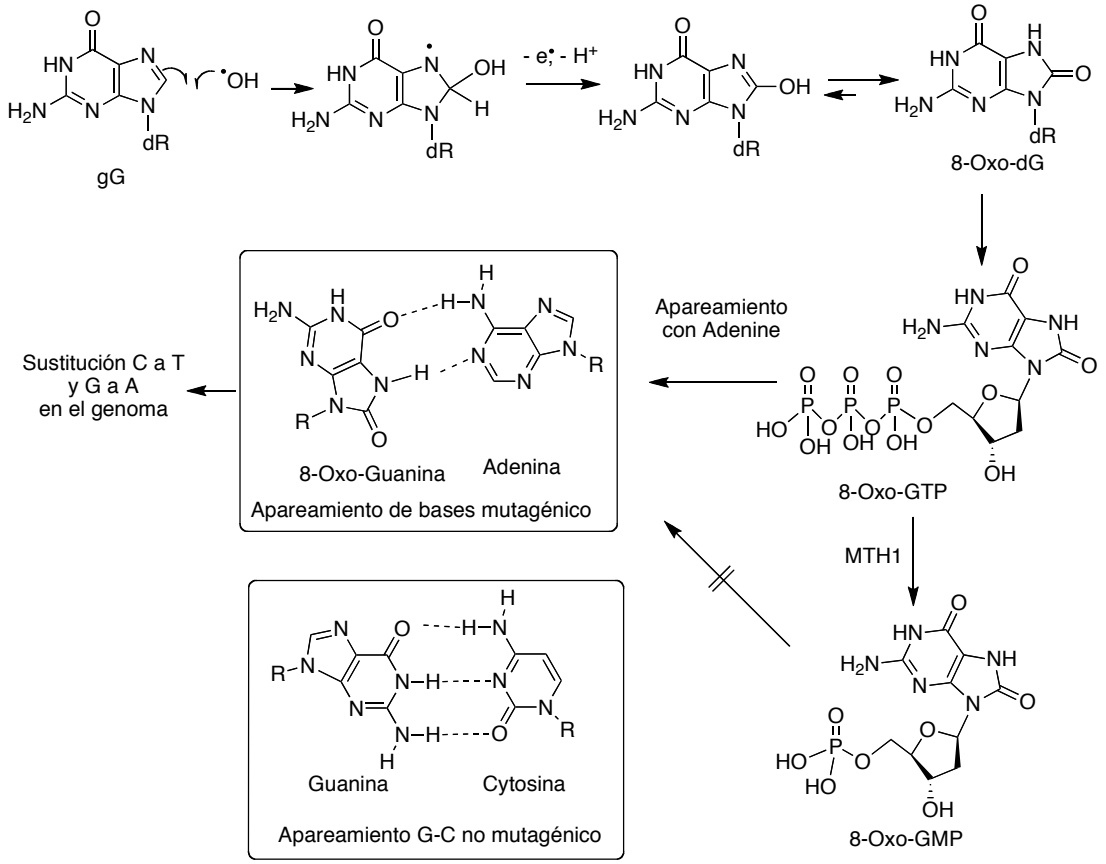


Figura 2.- Formación de 8-oxo-GTP. Su incorporación al ADN produce un efecto mutagénico que puede eliminarse por la acción de la enzima MTH1.

Las especies reactivas de oxígeno (ROS), además de dañar al ADN directamente, pueden oxidar las bases del conjunto de nucleótidos que lo componen. Así, pueden producir 8-oxo-dGTP que, al incorporarse como un falso nucleótido al ADN, si no se repara el daño puede causar mutaciones en el genoma al aparearse con un residuo de adenina (5). La enzima 8-oxo-dGTP difosfohidrolasa, que requiere Mg^{2+} como cofactor, hidroliza eficazmente el trinucleótido oxidado [8-oxo-dGTP (2'-desoxi-8-oxoguanosina trifosfato], evitando su incorporación al ADN (Figura 2). Esta enzima, que está presente en el núcleo y

en las mitocondrias, es un miembro de la superfamilia de hidrolasas y se denomina MTH1 (MutT Homolog 1).

Como la producción del monofosfato, en contraposición al difosfato, es importante para evitar la regeneración de 8-oxo-dGTP por la acción de la nucleótido difosfato cinasa, la acción de la hidrolasa MTH1 es esencial para que se produzca la replicación del ADN (6). Por otra parte, como esta enzima no es tan esencial en las células normales, que poseen un metabolismo regulado capaz de evitar el daño a los componentes de los nucleótidos, si se inhibe esta enzima se originan roturas de la doble hebra que son letales especialmente para las células cancerosas.

La estructura cristalina del complejo que forma la enzima MTH1 humana con 8-oxo-dGMP muestra que el nucleótido se enlaza en una conformación *anti*, sin interacciones entre el grupo 8-oxo y la proteína, lo que sugiere que el reconocimiento específico depende de la estabilización de la forma tautómera enólica de 8-oxo-dGTP (7).

En el año 2004, se observó que en los ratones deficientes en la expresión de MTH1 aumentaba la susceptibilidad a la carcinogénesis espontánea y que en los pacientes con distintas enfermedades neurodegenerativas se producía una acumulación de 8-oxo-dG. En los ratones deficientes en la expresión de las proteínas OGG1 y MUTYH también aumentaba la susceptibilidad a la carcinogénesis. OGG1 es una glicosilasa de ADN que elimina la 8-oxoG en el ADN, minimizando su acumulación en los genomas celulares. MUTYH es una adenina/2-hidroxiadenina ADN glicosilasa que elimina la adenina que se aparea con 8-oxoG, suprimiendo de este modo la mutagénesis inducida por 8-oxoG. También se observó una mayor carcinogénesis espontánea en las células hepáticas, de pulmón o del intestino en ratones que carecían de MTH1, OGG1 y MUTYH (8) y que el aumento de la incidencia de tumores pulmonares en ratones carentes de OGG1 se eliminaba con la interrupción del gen *Mth1* (9), lo que indicaba que la acumulación de 8-oxoG y/o 2-OH-A podía provocar la muerte celular. Como ya hemos apuntado, estos mecanismos de defensa frente al estrés oxidativo también juegan un importante papel en la neuroprotección. De hecho, la 8-oxoguanina se acumula en los genomas nucleares y mitocondriales con la edad, y aumenta de forma dramática en las neuronas dopaminérgicas del nigroestriado en los pacientes con enfermedad de Parkinson, lo que demuestra que el daño oxidativo producido en el ADN es un factor de riesgo muy importante para esta enfermedad (10).

REFERENCIAS

1. Gad, H.; Koolmeister, T.; Jemth, A.-S.; Eshtad, S.; Jacques, S. A.; Ström, C. E.; Svensson, L. M.; Schultz, N.; Lundbäck, T.; Einarsdottir, B. O.; Saleh, A.; Göktürk, C.; Baranczewski, P.; Svensson, R.; Berntsson, R. P.-A.; Gustafsson, R.; Strömberg, K.; Sanjiv, K.; Jacques-Cordonnier, M.-C.; Desroses, M.; Gustavsson, A.-L.; Olofsson, R.; Johansson, F.; Homan, E. J.; Loseva, O.; Bräutigam, L.; Johansson, L.; Höglund, A.; Hagenkort, A.; Pham, T.; Altun, M.; Gaugaz, F. Z.; Vikingsson, S.; Evers, B.; Henriksson, M.; Vallin, K. S. A.; Wallner, O. A.; Hammarström, L. G. J.; Wiita, E.; Almlöf, I.; Kalderén, C.; Axelsson, H.; Djureinovic, T.; Carreras Puigvert, J.; Häggblad, M.; Jeppsson, F.; Martens, U.; Lundin, C.; Lundgren, B.; Granelli, I.; Jenmalm Jensen, A.; Artursson, P.; Nilsson, J. A.; Stenmark, P.; Scobie, M.; Berglund, U. W.; Helleday, T.; (2014) "MTH1 inhibition eradicates cancer by preventing sanitation of the dNTP pool"; Nature, doi: 10.1038/nature13181.
2. Kilian V. M. Huber, Eidarus Salah, Branka Radic, Manuela Gridling, Jonathan M. Elkins, Alexey Stukalov, Ann-Sofie Jemth, Camilla Göktürk, Kumar Sanjiv, Kia Strömberg, Therese Pham, Ulrika Warpman Berglund, Jacques Colinge, Keiryn L. Bennett, Joanna I. Loizou, Thomas Helleday, Stefan Knapp & Giulio Superti-Furga; (2014) "Stereospecific targeting of MTH1 by (S)-crizotinib as an anticancer strategy"; Nature, doi:10.1038/nature13194.
3. Streib, M.; Kräling, K.; Richter, K.; Xie, X.; Steuber, H.; Meggers, E.; (2014) "An Organometallic Inhibitor for the Human Repair Enzyme 7,8-Dihydro-8-oxoguanosine Triphosphatase", Angew. Chem. Int. Ed., 53, 305-309.
4. Halliwell, B.; Gutteridge, J. M. C.; (1999) "Free Radicals in Biology and Medicine", 3rd Edition, Oxford University Press.
5. Cheng, K. C.; Cahill, D. S.; Kasai, H.; Nishimura, S.; Loeb, L. A.; (1992) "8-Hydroxyguanine, an Abundant Form of Oxidative DNA Damage Causes G→T and C→A substitutions", J. Biol. Chem., 267, 166-172.
6. Nakabeppu, Y.; Kajitani, K.; Sakamoto, K.; Yamaguchi, H.; Tsuchimoto, D.; (2006) "MTH1, an oxidized purine nucleoside triphosphatase, prevents the cytotoxicity and neurotoxicity of oxidized purine nucleotides", DNA Repair (Amst), 5, 761-772.
7. Svensson, L. M.; Jemth, A.-S.; Desroses, M.; Loseva, O.; Helleday, T.; Högbom, M.; Stenmark, P.; (2011) "Crystal structure of human MTH1 and the 8-oxo-dGMP product complex", FEBS Lett., 585, 2617-2621.
8. Nakabeppu, Y.; Tsuchimoto, D.; Furuichi, M.; Sakumi, K.; (2004) "The defense mechanisms in mammalian cells against oxidative damage in nucleic acids and their involvement in the suppression of mutagenesis and cell death", Free Radic. Res. 2004, 38, 423-429 (Review).
9. Nakabeppu, Y.; Tsuchimoto, D.; Ichinoe, A.; Ohno, M.; Ide, Y.; Hirano, S.; Yoshimura, D.; Tominaga, Y.; Furuichi, M.; Sakumi, K.; (2004) "Biological significance of the defense mechanisms against oxidative damage in nucleic acids caused by reactive oxygen species: from mitochondria to nuclei." Ann. N. Y. Acad. Sci. 1011,101-111.
10. Nakabeppu, Y.; Tsuchimoto, D.; Yamaguchi, H.; Sakumi, K.; (2007) "Oxidative damage in nucleic acids and Parkinson's disease.", J. Neurosci. Res., 85, 919-934. (Review).