



Un nuevo supresor tumoral relaciona cáncer y envejecimiento en el sistema hematopoyético

- Una investigación liderada por la Universidad de Oviedo ha identificado la proteína AIRAPL como un nuevo supresor tumoral hematológico.
- El trabajo publicado en ‘Nature Medicine’ proporciona nuevas claves biológicas sobre la relación molecular entre los procesos de cáncer y envejecimiento.
- El estudio demuestra que es posible generar tumores mediante cambios en la estabilidad de las proteínas sin necesidad de acumular mutaciones en el genoma.

Oviedo, 21 de diciembre de 2015. Un equipo de investigadores de la Universidad de Oviedo dirigidos por el catedrático de Bioquímica y Biología Molecular Carlos López-Otín, en colaboración con el Hospital Universitario Central de Asturias, la Universidad de Cambridge, el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares y los Institutos de Investigación Biomédica de Bellvitge y del Hospital 12 de Octubre, ha identificado un nuevo supresor tumoral hematológico, la proteína AIRAPL. Este descubrimiento, publicado hoy en la revista *Nature Medicine*, les ha permitido proponer un nuevo tratamiento para los síndromes mieloproliferativos, un tipo de neoplasia hematológica frecuente en personas de edad avanzada.

Los investigadores centraron su estudio en la proteína AIRAPL, cuya función biológica era completamente desconocida hasta el momento. Para llevar a cabo el trabajo generaron ratones modificados genéticamente, deficientes en el gen que codifica esta proteína. “Los ratones deficientes en AIRAPL desarrollaron síndromes mieloproliferativos, demostrando la función supresora tumoral de AIRAPL en estas enfermedades hematológicas”, señala Carlos López-Otín. Los investigadores pudieron además comprobar que la expresión de esta proteína está suprimida en la médula ósea de los pacientes con síndromes mieloproliferativos.

El análisis detallado de las alteraciones biológicas causadas por la ausencia de AIRAPL permitió demostrar que AIRAPL regula la ruta molecular del factor de crecimiento IGF-1, implicado tanto en procesos tumorales como en el envejecimiento. “AIRAPL controla los niveles del receptor de IGF-1, condicionando la actividad de esta ruta. En



ausencia de AIRAPL, la señalización por IGF-1 se encuentra anormalmente activa, lo que causa los trastornos mieloproliferativos”, resalta José María Pérez Freije, co-director del trabajo.

La identificación de este mecanismo abre las puertas a nuevas terapias para el tratamiento de esta patología. Así, los investigadores han demostrado que la administración de inhibidores del receptor de IGF-1 revierte las alteraciones hematológicas de los ratones deficientes en AIRAPL, así como de otros modelos animales de síndromes mieloproliferativos humanos. “Nuestro trabajo ha permitido identificar nuevos marcadores diagnósticos y dianas terapéuticas en estos síndromes”, comenta Fernando G. Osorio, primer firmante del trabajo.

Este proyecto tiene sus antecedentes en trabajos previos de este grupo de investigación publicados en *Nature*, *Nature Medicine*, *Cell* y *Science Translational Medicine*, en los que describieron nuevas alteraciones moleculares implicadas en distintos tumores y en síndromes de envejecimiento acelerado. “Este trabajo proporciona nuevas claves sobre la relación entre los procesos de envejecimiento y cáncer en el sistema hematológico, y extiende la idea de que cambios en rutas conservadas evolutivamente, como la de IGF-1, son esenciales en ambos procesos. Además, nuestro estudio demuestra que es posible generar tumores simplemente alterando la estabilidad de las proteínas sin necesidad de que las células acumulen mutaciones en su genoma”, concluye López-Otín.

Los investigadores implicados en este proyecto han sido: Fernando G. Osorio, Clara Soria-Valles, Olaya Santiago-Fernández, Teresa Bernal, María Mittelbrunn, Enrique Colado, Francisco Rodríguez, Elena Bonzon-Kulichenko, Jesús Vázquez, Montserrat Porta-de-la-Riva, Julián Cerón, Antonio Fueyo, Juan Li, Anthony R Green, José M.P. Freije y Carlos López-Otín.