



Endocrinología y Nutrición



2 - LA INHIBICIÓN DE LA DIMERIZACIÓN DE LA QUINASA ERK COMO NUEVA DIANA TERAPÉUTICA EN CÁNCER DE TIROIDES

A. Acuña-Ruiz^a, M.A. Zaballos^a, G. Riesco-Eizaquirre^b, P. Crespo^c y P. Santisteban^a

^aInstituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols". Madrid, España. ^bHospital Universitario de Móstoles, España. ^cInstituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria, Santander, España.

Resumen

Introducción: Las mutaciones activadoras en las quinasas de la vía RAS/BRAF/MEK/ERK son eventos genéticos frecuentes en los carcinomas tiroideos que contribuyen al aumento de la activación de ERK (Extracelular signal-Regulated Kinase) y predicen un mal pronóstico. Se han desarrollado numerosos fármacos dirigidos contra estas quinasas, sin que la mayoría de ellos hayan dado un buen resultado. Por el contrario, el compuesto DEL22379, un inhibidor de la dimerización pero no de la fosforilación de ERK, tiene un claro efecto anti-tumoral en estudios preclínicos en melanoma. El objetivo de nuestro trabajo es estudiar el papel de la dimerización de ERK en el cáncer de tiroides, así como su inhibición como una nueva diana terapéutica.

Métodos: Se han usado líneas celulares tiroideas humanas controles o portadoras de mutaciones en BRAF o RAS, así como un modelo de ratón ortotópico de cáncer de tiroides. La formación de los dímeros de ERK, la viabilidad, migración e invasión celular y su inhibición por DEL22379 fue analizada.

Resultados: En células con mutaciones en BRAF o RAS se observa que la dimerización de ERK se prolonga en el tiempo, produciendo perfiles de señalización diferentes. Las células mutantes en RAS son resistentes al DEL22379 *in vitro*, mientras que las BRAF son incapaces de formar dímeros en presencia del inhibidor, produciendo una disminución en la invasividad, migración y la viabilidad celular. Resultados preliminares sugieren que el tratamiento con DEL22379 inhibe el crecimiento tumoral en ratones ortotópicos inoculados con células tumorales tiroideas anaplásicas.

Conclusiones: De nuestros resultados podemos concluir que el oncogén que portan las células afecta a los niveles y duración de la dimerización de ERK y a la sensibilidad al DEL22379. Además, DEL22379 funciona de manera muy efectiva impidiendo la dimerización de ERK, proporcionando una nueva terapia válida contra el cáncer de tiroides, capaz de revertir al menos parte de las principales características tumorales y reduciendo su agresividad.