

Inhibir una enzima para impulsar el desarrollo de fármacos contra el melanoma

El bloqueo de GCDH conduce a la eliminación selectiva de las células de este cáncer de piel y detiene el crecimiento del tumor. Tras este hallazgo, sus autores quieren desarrollar uno o varios fármacos basados en moléculas pequeñas capaces de desactivar dicha enzima.

Edgar Hans

1/9/2022 17:00 CEST



El melanoma es el tipo de cáncer de piel más frecuente. / Freepik

Científicos del centro Sanford Burnham Prebys (SBP) han demostrado por primera vez que la inhibición de la enzima metabólica GCDH elimina selectivamente las células de [melanoma](#) y detiene el crecimiento del tumor. Estos [hallazgos](#), publicados en la revista *Nature Cell Biology*, podrían conducir al desarrollo de nuevos fármacos para tratar selectivamente dicha enfermedad, la forma más grave de **cáncer de piel**.

“Hemos descubierto que el melanoma es adicto a la enzima GCDH y que, si la inhibimos, se producen cambios en una proteína llamada NRF2 que adquiere su capacidad de suprimir el cáncer. Ahora, nuestro objetivo es

encontrar un fármaco, o varios, que limiten la actividad de GCDH”, explica **Ze'ev Ronai**, director del SBP y coautor del estudio.

“ *El melanoma es adicto a la enzima GCDH y, si la inhibimos, se producen cambios en una proteína llamada NRF2 que adquiere su capacidad de suprimir el cáncer*

Ze'ev Ronai, SBP

”

El científico cuenta a SINC que dichos **medicamentos** se basarán en “moléculas pequeñas que pueden impedir la actividad de esta enzima metabólica, imitando así los cambios observados después de la inactivación genética. Las moléculas se seleccionan en función de su capacidad para aumentar la estabilidad de NRF2 y para eliminar células cancerígenas, entre otros criterios”.

El papel de esta enzima

La **Glutaryl-CoA Deshidrogenasa** o GCDH desempeña un papel importante en el metabolismo de la lisina y el triptófano, aminoácidos esenciales para la salud humana. Cuando el equipo de Ronai comenzó a averiguar cómo las células del tumor generan energía a partir de la lisina, descubrieron que la enzima era esencial en este proceso.

“Las células de esta patología se alimentan de lisina y triptófano para producir energía”, sostiene **Sachin Verma**, primer autor del estudio. “Sin embargo, el aprovechamiento de la energía por esta vía requiere que las células cancerosas eliminen los residuos tóxicos producidos durante este proceso de seis pasos. Pensábamos, por lo tanto, que las células necesitarían las seis enzimas, pero resulta que solo una de ellas es crucial, la GCDH, ya que el melanoma no puede sobrevivir sin ella”.

La GCDH desempeña un papel importante en el metabolismo de la lisina y el triptófano, aminoácidos esenciales para la salud humana

La exploración posterior demostró que la inhibición de dicha enzima en un modelo animal confería a NRF2 **propiedades supresoras del cáncer**.

“Hace tiempo que sabemos que esta proteína puede ser a la vez impulsora y supresora del cáncer”, cuenta Ronai. “Solo que no sabíamos cómo cambiar a NRF2 de una función impulsora a una supresora. Este estudio nos da la respuesta”.



El nuevo hallazgo permitirá el desarrollo de medicamentos basados en moléculas pequeñas. / Freepik

Un hallazgo limitado al melanoma

Los investigadores también descubrieron que la inhibición de Glutaryl-CoA Deshidrogenasa era bastante selectiva para los **tumores de melanoma**. Esfuerzos similares en cánceres de pulmón, de mama y otros no tuvieron ningún impacto, probablemente porque esos cánceres pueden ser adictos a otras enzimas.

Esfuerzos similares en cánceres de pulmón, de mama y

otros no tuvieron ningún impacto, probablemente porque esos cánceres pueden ser adictos a otras enzimas

“No hemos evaluado tampoco otros tipos principales de cáncer de piel, como el de células basales o el de escamosas, en gran parte porque están provocados por cambios genéticos diferentes a los que provocan el melanoma”, afirma el director del centro de cáncer de SBP.

Para simular los tumores de pacientes de esta enfermedad con un nivel bajo de Glutaryl-CoA Deshidrogenasa, también se tuvieron en cuenta modelos animales sin esta enzima, los cuales no toleraban una dieta alta en proteínas. Dada la función de la enzima en el procesamiento de las proteínas, los autores creen que los tumores con poca GCDH también pueden ser vulnerables ante los alimentos ricos en estas, lo que permitiría establecer un **posible tratamiento dietético**.

Moléculas pequeñas contra el cáncer

Dado que las células normales sin GCDH no se ven afectadas en su mayoría, los inhibidores de la enzima actuarían únicamente sobre las del melanoma. El laboratorio de Ronai trabaja ahora con el centro Conrad Prebys de Genómica Química para identificar **inhibidores de molécula pequeña** que podrían ser el punto de partida de futuros tratamientos de este tipo de cáncer de piel.

“ *Las moléculas pequeñas pueden dirigirse selectivamente a las células tumorales con poco o ningún impacto en los tejidos no cancerosos. Se espera que dichos inhibidores puedan actuar en sinergia con otros fármacos* ”

Ze'ev Ronai, SBP

“Estas moléculas pueden dirigirse selectivamente a las células tumorales

con poco o ningún impacto en los tejidos no cancerosos. Se espera que dichos inhibidores puedan actuar en sinergia con otros fármacos, lo que ofrecerá una nueva modalidad terapéutica para la enfermedad”, comenta Ronai.

“En el estudio, utilizamos enfoques genéticos para inhibir la GCDH, que proporcionan la prueba de concepto para buscar inhibidores de moléculas pequeñas”, sentencia Verma. “De hecho, estamos buscando activamente posibles fármacos que puedan desactivar esta enzima”.

Derechos: **Creative Commons**.

TAGS

MELANOMA | CÁNCER DE PIEL |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)