

# Una investigación del IBiS revela cómo se reorganiza el genoma en células tratadas con quimioterapia

- **Un estudio llevado a cabo en el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) ha descubierto un factor esencial que utilizan las células para reparar las roturas del ADN provocadas por un tipo concreto de quimioterapia, abriendo nuevas vías experimentales que permitan mejorar los tratamientos oncológicos.**

Sevilla, 9 de noviembre de 2023

Una de las formas en las que la quimioterapia mata a las células tumorales es generando roturas en su ADN. Las más letales para las células son las roturas simultáneas de las dos cadenas del ADN (DSB, del inglés *double strand breaks*). Para atacar a las células tumorales, pero no a las sanas, se utilizan compuestos que provocan estas roturas a las células que se dividen más rápido. Sin embargo, todas nuestras células son capaces de reparar ciertos niveles de DSBs, lo que supone una importante limitación de estos tratamientos.

Ahora, una investigación liderada por el **Dr. Fernando Gómez Herreros**, investigador del área de Oncohematología y Genética del IBiS, y que ha sido publicada en la prestigiosa revista *Nature Communications*, abre nuevas vías experimentales que permitan mejorar los tratamientos oncológicos.

## Las topoisomerasas de ADN, una diana terapéutica "casi" perfecta

Unos compuestos muy comunes en quimioterapia son los inhibidores de las topoisomerasas de ADN, unas enzimas cuya actividad es especialmente elevada en células tumorales. Estas enzimas son esenciales durante la vida de la célula, pero cuando se inhiben provocan grandes cantidades de DSB, especialmente en células que se dividen rápidamente, de ahí su eficacia contra el cáncer.

Pero no todas las células de un tumor se dividen igual de rápido. Se sabe que existen células que lo hacen muy lentamente, y esto les permite burlar los tratamientos. Estas células, que se conocen como quiescentes, pueden provocar la reaparición del tumor. Por otra parte, a veces la reparación de las roturas puede salir mal y provocar mutaciones en las células sanas que, a largo plazo, generan nuevos tumores. Las más conocidas son las reorganizaciones cromosómicas, intercambios de grandes fragmentos de ADN que están detrás de numerosos tipos de cáncer. Estos dos problemas son posiblemente *"dos de las mayores*

limitaciones no sólo de los inhibidores de las topoisomerasas, sino de muchos de los tratamientos con quimioterapia hoy en día" indica **Gómez Herreros**.

## **La clave, la proteína TDP1 ayuda a reparar los daños más tóxicos que provocan algunos inhibidores de topoisomerasas**

Las DSB generadas por la topoisomerasa I en células humanas son poco conocidas. Estas roturas se generan ocasionalmente de manera natural, pero son provocadas en grandes cantidades por agentes como el topotecan o el irinotecan. Estos inhibidores de la topoisomerasa I son usados para atacar tumores que han resultado resistentes a otros tratamientos.

En el trabajo que ahora se publica, el grupo del IBiS desvela que las células utilizan el factor TDP1 para iniciar la reparación de estas roturas. Tanto es así, que como explica Gómez Herreros *"células que no se están dividiendo y por tanto acumulan muy pocas DSB con el tratamiento, son muy sensibles a estas drogas si no disponen de TDP1"*.

TDP1 ya había sido relacionada con la reparación del ADN con anterioridad. *"Había muchos trabajos que mostraban el papel de TDP1 en reparar otras roturas menos tóxicas provocadas por las topoisomerasas, pero no en las DSB, especialmente relevantes en quimioterapia"* dice Gómez Herreros.

## **Un nuevo sistema de reparación para mantener la estabilidad de nuestro genoma**

En el trabajo se describe cómo las células que no tienen TDP1 utilizan un sistema alternativo de reparación que provoca muchos errores, y entre ellos reorganizaciones cromosómicas. *"Para nosotros fue el resultado más llamativo, antes de nuestro trabajo ni siquiera se sabía que las roturas generadas por la topoisomerasa I en células quiescentes podían provocar reorganizaciones cromosómicas"* indica la **Dra. Diana Rubio Contreras**, autora principal del trabajo e investigadora del IBiS.

## **Implicaciones del trabajo en quimioterapia**

En los últimos años numerosos laboratorios de todo el mundo han desarrollado inhibidores contra TDP1 como una nueva estrategia de tratamiento contra el cáncer. Este trabajo *"básico, pero con muchas implicaciones en clínica"* dice Gómez Herreros, *"anticipa que el uso de estos compuestos en combinación con inhibidores de la topoisomerasa 1 sería efectivo para la eliminación de células quiescentes, especialmente difíciles de atacar en ciertos tumores"*. Por otro lado, *"también nos advierte de los posibles efectos secundarios de esta estrategia terapéutica"*.

El trabajo experimental de esta investigación ha sido llevado a cabo por la Dra. Diana Rubio Contreras como parte de su tesis doctoral en la Universidad de Sevilla, dirigida por el Dr. Fernando Gómez Herreros, también profesor del Departamento de Genética de la Facultad de Biología. El trabajo ha sido financiado por el

Ministerio de Ciencia e Innovación y por la Consejería de Economía, Conocimiento, Empresas y Universidad de la Junta de Andalucía.

**Referencia del artículo:**

[TDP1 suppresses chromosomal translocations and cell death induced by abortive TOP1 activity during gene transcription](#)

DOI: [10.1038/s41467-023-42622-7](https://doi.org/10.1038/s41467-023-42622-7)

**Sobre IBiS**

El Instituto de Biomedicina de Sevilla (**IBiS**) es un centro multidisciplinar cuyo objetivo es llevar a cabo investigación fundamental sobre las causas y mecanismos de las patologías más prevalentes en la población y el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento para las mismas.

El **IBiS** lo forman 42 grupos consolidados y 42 grupos adscritos dirigidos por investigadores de la Universidad de Sevilla, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Virgen Macarena y Virgen de Valme organizados en torno a cinco áreas temáticas: Enfermedades Infecciosas y del Sistema Inmunitario, Neurociencias, Onco-hematología y Genética, Patología Cardiovascular, Respiratoria / Otras Patologías Sistémicas y Enfermedades Hepáticas, Digestivas e Inflamatorias.

El **IBiS** depende institucionalmente de la Consejería de Salud y Consumo de la Junta de Andalucía, del Servicio Andaluz de Salud (SAS), la Consejería de Universidad, Investigación e Innovación, la Universidad de Sevilla y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Y está gestionado por la Fundación Pública para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI).

Para más información

Angeles Escudero  
Unidad de comunicación| UCC+i  
Instituto de Biomedicina de Sevilla - **IBiS**  
Campus Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Avda. Manuel Siurot s/n  
41013 Sevilla  
Tel 682730351  
Email: [comunicacion-ibis@us.es](mailto:comunicacion-ibis@us.es)