

03 DE SEPTIEMBRE DE 04

## Atacando las células cancerígenas

Al imitar un interruptor molecular que activa la muerte celular, unos investigadores han eliminado células que fueron crecidas en el laboratorio a partir de uno de los cánceres más resistentes y agresivos -un virulento cáncer cerebral conocido como glioblastoma-. La nueva metodología para engañar a la maquinaria de la muerte celular se podría aplicar a una amplia gama de cánceres donde esta vía, conocida como apoptosis, se ha inactivado.

Los investigadores -conducidos por Xiaodong Wang, investigador del Instituto Médico Howard Hughes, en el Centro Médico de la Universidad Texas Southwestern en Dallas y sus colegas Patrick Harran y Jef De Brabander- publicaron sus resultados en el número del 3 de septiembre de 2004, de la revista *Science*.

Muchas células cancerígenas son particularmente resistentes porque han inactivado a la maquinaria apoptótica en alguna etapa, protegiéndolas contra el proceso de suicidio que, de otra manera, su comportamiento aberrante activaría.

---

"Elegimos al glioblastoma humano porque es el más difícil de eliminar. Las células crecen como malezas y son duras como rocas."

- Xiaodong Wang

---

Para reactivar la vía de la muerte celular en células cancerígenas, los investigadores intentaron crear una imitación molecular de una proteína llamada Smac, que promueve la apoptosis. Normalmente, cuando la apoptosis se activa en las células que están dañadas o que ya no son necesarias, se libera Smac de las mitocondrias, que son las centrales eléctricas de la célula. Una vez que se ha liberado, Smac se une a un grupo de proteínas controladoras conocidas como "proteínas inhibidoras de la apoptosis" (IAP, por sus siglas en inglés), que normalmente regulan a las principales enzimas encargadas de ejecutar la muerte celular. Estas enzimas, llamadas caspasas, hacen estragos mortales en las células cuyo destino es la apoptosis. La actividad de Smac es el motivo por el cual se la llamó "segundo activador de caspasas derivado de mitocondrias".

Lo que Wang y sus colegas intentaron hacer específicamente fue una molécula pequeña para imitar la función de la proteína Smac, dado que una molécula más pequeña puede pasar más fácilmente a través de la membrana celular para llegar al interior de la célula, donde reside la caspasa IAP.

“La idea de hacer esta molécula inhibidora surgió de estudios anteriores cuando nuestro colaborador, el Dr. Yigong Shi resolvió la estructura cristalina de Smac cuando ésta interactúa con la proteína IAP diana”, dijo Wang. “Nos dimos cuenta que el motivo de interacción de Smac con esa proteína es de sólo cuatro aminoácidos, así que era posible hacer una imitación de la pequeña molécula”.

Según el investigador del HHMI, Steven F. Dowdy, quien fue coautor de un artículo de la sección *Perspectives* en *Science*, la clave del estudio es que Wang y sus colegas aprovecharon el hecho de que la interacción entre proteínas Smac-IAP es relativamente desestructurada, dado que sólo los aminoácidos N-terminales de Smac interactúan con IAP.

“Esta propiedad les permitió crear fácilmente una biblioteca de aminoácidos artificiales y buscar uno que se pareciera al dominio N-terminal de Smac y que entrara en la hendidura de IAP que la activa para liberar a las caspasas. Y encontraron uno que responde casi idénticamente en términos de concentración, pero que es resistente a las proteasas y que puede penetrar la membrana celular al igual que otras moléculas pequeñas”, dijo Dowdy, quien se encuentra en la Facultad de Medicina de San Diego de la Universidad de California. El resultado de la búsqueda de imitadores de Smac fue una molécula a la que los investigadores llamaron “Compuesto 3”.

“Llegamos al compuesto 3 de forma fortuita”, dijo Wang. “Al principio, pensábamos que sería suficiente la imitación de los últimos cuatro aminoácidos de Smac, pero no pasaba nada. Pero en una de las reacciones químicas, en realidad producimos un dímero -al ligar las moléculas en pares-. Ese dímero, Compuesto 3, resultó ser mucho más activo”. Los científicos creen que la molécula doble es más activa porque la misma proteína Smac es una combinación de dos proteínas idénticas, aunque la razón por la que el Compuesto 3 es activo sigue siendo desconocida.

La sorprendente actividad que promueve la apoptosis del Compuesto 3 se reveló cuando los científicos lo introdujeron en cultivos de células de glioblastoma humano. “Elegimos al glioblastoma humano porque es el más difícil de eliminar”, dijo Wang. “Las células crecen como malezas y son duras como rocas”.

Las células, sin embargo, no fueron rival para el Compuesto 3. Cuando los investigadores agregaron el imitador de Smac a cultivos de glioblastoma -junto con una proteína llamada TRAIL que también ayuda a activar la maquinaria de la apoptosis- éste eliminó fácilmente a las células. En cambio,

encontraron que el mismo tratamiento no tenía ningún efecto en células humanas normales de fibroblastos.

“Un resultado particularmente importante es que el compuesto es eficiente en concentraciones extremadamente bajas, ya por debajo de las necesarias para que funcionen otras drogas anticancerígenas comúnmente utilizadas”, dijo Wang. La baja dosificación necesaria para eliminar a las células sugiere que como terapia, la molécula podría tener menos efectos secundarios tóxicos no específicos que muchas drogas anticancerígenas.

El IAP también está involucrado en otro proceso apoptótico -el cual es activado por una proteína receptora llamada TNF alfa, que también activa el proceso de inflamación-. Los investigadores encontraron que el Compuesto 3 también activa la apoptosis en células tratadas con TNF alfa. Por lo tanto, dijo Wang, el Compuesto 3 también podría ser utilizado como droga antiinflamatoria.

“Aunque esto sigue siendo una hipótesis, podría ser que, por ejemplo en la artritis reumatoide, si utilizáramos algo semejante al Compuesto 3, éste haría que TNF alfa active la apoptosis en las células que dañan las articulaciones y los tejidos. Por lo tanto, se evitaría la inflamación secundaria de estas células”.

Sin embargo, dijo, estudios adicionales que se realicen en su laboratorio se concentrarán principalmente en la utilización del Compuesto 3 como tratamiento prototipo para los cánceres. Los investigadores están estudiando actualmente los efectos de la molécula en una serie de cultivos de células cancerígenas. También planean comenzar a estudiar el compuesto en modelos animales de cáncer, para explorar su eficacia, estabilidad y distribución *in vivo*.