

31 DE AGOSTO DE 2000

Compuesto vegetal bloquea la acción de genes cancerígenos

Un compuesto vegetal que produce defectos nerviosos severos en embriones en desarrollo, puede bloquear la acción de genes mutados que producen carcinomas en las células basales de la piel, la forma más común de cáncer en humanos.

De acuerdo a los investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, los estudios en células de ratón sugieren que la droga se puede utilizar para tratar una variedad de cánceres, como meduloblastomas en el cerebro y rhabdomyosarcomas en músculos. El descubrimiento también abre la posibilidad de la utilización de métodos de tratamiento basados en el mecanismo, que apuntan a vías de señalización específicas que son fundamentales para un cáncer en particular. La quimioterapia convencional, en claro contraste, elimina a las células cancerígenas atacando a todas las células en proliferación, eliminando tejido sano en el proceso.

"Se están realizando muchos esfuerzos en universidades y compañías farmacéuticas para identificar las vías fundamentales de señalización en los tumores, que podrían representar blancos terapéuticos específicos."

— Philip A. Beachy

En un artículo en el número del 31 agosto de 2000, de la revista *Nature*, el investigador del HHMI, Philip A. Beachy y sus colegas informaron que el compuesto vegetal ciclopamina interfiere con la acción de la proteína codificada por el gen *Alisado*. Cuando Alisada o su proteína reguladora Remendada se encuentran mutadas en las células de la piel, las células crecen sin sus inhibidores normales, y el cáncer puede presentarse. Alisada y Remendada cumplen una función en la detección de la señal producida por la proteína Erizo, que es importante en el desarrollo embrionario.

Los coautores de Beachy, en el artículo de *Nature*, fueron Jussi Taipale y colegas en Hopkins, y el investigador del HHMI, Matthew P. Scott y sus colegas en la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford.

"Por mucho tiempo se ha sabido que los animales que consumían plantas que contenían ciclopamina sufrían severos defectos nerviosos de nacimiento, como malformaciones que producían un solo ojo, tipo cíclope", dijo Beachy. "Y cuando se anuló a la contraparte de ratón del gen *erizo*, *erizo sónico*, vimos un efecto muy semejante al que la ciclopamina produce en animales. De esta manera, nos sonaba conocido".

Luego de que experimentos iniciales indicaran que la ciclopamina no afectaba directamente a la proteína Erizo, los científicos focalizaron su atención en dos blancos celulares que reciben señales de Erizo, que eran las proteínas producidas por los genes *Alisado* y *Remendado*. Mientras que la proteína Alisada activa la división celular, la proteína Remendada actúa como un "freno celular", o supresor tumoral. Estudios anteriores habían demostrado que Erizo activa la división celular uniéndose a Remendada, inactivando su función normal de freno y permitiendo que Alisada active la proliferación celular.

Los experimentos de los científicos eliminaron la posibilidad de que la ciclopamina pudiera frustrar la proliferación, activando a la proteína Remendada. En cambio, encontraron que cuando suprimieron el gen *Remendado* de las células de ratón, la ciclopamina todavía podía inactivar la división celular. "De esta manera, hemos eliminado dos pistas falsas: que ciclopamina afectaba ya sea a Erizo o a Remendada", dijo Beachy.

Para probar si Alisada era el objetivo de la ciclopamina, los científicos primero produjeron células de ratón que expresaron altos niveles de la proteína Alisada. La ciclopamina siguió siendo capaz de suprimir la activación de esas células. Para investigar los límites de la supresión de ciclopamina, seguidamente, los científicos probaron los efectos de la droga sobre células de ratón que tenían las formas mutadas y activadas de la proteína Alisada, que estaban liberadas del control por Remendada.

Los científicos encontraron que estas células activadas mutantes en Alisada, proliferaban a pesar del tratamiento con ciclopamina. Sin embargo, fue importante que las células mutantes fueran suprimidas por una forma sintética de ciclopamina que es más potente.

"El conjunto de estos resultados nos llevan a pensar que Alisada es el blanco de la acción de la ciclopamina", concluyó Beachy. "Y ahora que tenemos evidencia de que Alisada es el objetivo, podemos continuar explorando si la interacción es directa o indirecta".

También, dijo Beachy, experimentos adicionales probarán los efectos de la ciclopamina en el crecimiento de los tumores de ratones que presentan células que carecen de la proteína supresora tumoral Remendada.

Beachy enfatizó que el potencial de la ciclopamina como terapia para el cáncer también ilustra el enorme potencial de las terapias para el cáncer basadas en mecanismos. "Se están realizando muchos esfuerzos en universidades y compañías farmacéuticas para identificar los caminos fundamentales de señalización en los tumores, que podrían representar

blancos terapéuticos específicos", dijo. "Y estos esfuerzos, ciertamente, llevarán a tratamientos mucho más eficaces y menos tóxicos que los que utilizan los agentes quimioterapéuticos estándares, que básicamente son venenos celulares".