

30 DE AGOSTO DE 2002

Compuesto vegetal mata células de tumores cerebrales

Un compuesto químico obtenido a partir de una hierba que crece en las praderas de las montañas del oeste de Estados Unidos mata a las células de un agresivo cáncer de cerebro que afecta a algunos niños. El compuesto, ciclopamina, bloquea una vía de señalización que parece ser importante para la supervivencia del meduloblastoma, que es una forma de cáncer para la que no existe ningún tratamiento eficaz.

En un artículo publicado en el número del 30 de agosto de 2002, de la revista *Science*, un equipo de investigación conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Philip A. Beachy, publicó que la ciclopamina mataba eficientemente los cultivos de células de meduloblastoma de ratón y los tumores implantados en animales, así como a las células de meduloblastomas extraídas de tumores humanos.

"Hay suficientes evidencias para justificar el desarrollo de un suministro (de ciclopamina) para que pueda ser probada."

— Philip A. Beachy

Será difícil obtener suficientes cantidades de ciclopamina, dado que debe ser extraída y purificada a partir de la fuente vegetal *Veratrum californicum*, lirio de la pradera, dijo Beachy, quien se encuentra en la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins. Sin embargo, creemos que con este estudio, tenemos suficientes evidencias para justificar el desarrollo de un suministro para que pueda ser probada en humanos. Beachy y sus colegas en Johns Hopkins colaboraron con investigadores del Centro de Investigación de Cáncer Fred Hutchinson y del Hospital de Niños de la Universidad de Washington en Seattle.

Beachy dijo que existen algunos paralelos entre la ciclopamina y el taxol, droga usada para tratar el cáncer de mama, que inicialmente costaba conseguir porque tenía que ser aislada de la corteza del árbol tejo del Pacífico. Sin embargo, como el taxol resultó ser clínicamente eficaz, los investigadores desarrollaron otro método de síntesis parcial del compuesto, a partir de un precursor más abundante que se encuentra en las agujas, que hizo que la droga está disponible en suficiente cantidad.

Beachy y sus colegas comenzaron a estudiar si la ciclopamina sería eficaz contra el meduloblastoma luego de estudios realizados por varios grupos, como el del investigador del HHMI Matthew Scott y sus colegas en la Universidad de Stanford, que demostraron que los animales y los seres humanos desarrollan tumores, como los meduloblastomas, cuando la vía de señalización Hedgehog se activa. Se ha sabido por mucho tiempo que la vía llamada así porque su proteína reguladora clave es Hedgehog es crítica para el crecimiento y la diferenciación de células durante el desarrollo embrionario. Scott y sus colegas demostraron que los tumores que estudiaban consistían en células que era muy probable hubieran revertido al estado embrionario altamente prolífero, debido a una mutación que permitía la activación de la vía Hedgehog.

Los estudios anteriores demostraron que la vía Hedgehog estaba activada cuando, debido a mutaciones, se perdía la función de uno de los genes claves de la vía, llamado *Patched*. La proteína producida por *Patched* normalmente reprime a un miembro que actúa en etapas posteriores de la vía Hedgehog proteína llamada *Smoothed*. La pérdida de *Patched* activa la proteína *Smoothed*, lo que activa la vía Hedgehog y conduce a la malignidad.

Beachy y sus colegas habían demostrado previamente que la ciclopamina bloquea la vía Hedgehog en embriones de ratón al inhibir la actividad de *Smoothed*. Pensando que la droga también podría evitar la activación de la vía Hedgehog en tumores, los científicos probaron los efectos de la ciclopamina en un modelo en ratón desarrollado en el laboratorio de Scott, en el cual se había interrumpido una copia del gen *Patched*. En estos ratones, Beachy y sus colegas también quitaron el gen para p53, una proteína que normalmente activa la muerte de células con mutaciones perjudiciales. Los ratones desarrollaron meduloblastomas a una edad temprana, en la que la expresión del segundo gen normal *Patched* estaba inactivada.

Los investigadores cultivaron células de meduloblastoma de ratones e introdujeron esas células tumorales en otros ratones que tenían sistemas inmunes comprometidos. Demostramos que podíamos suprimir fácilmente la vía Hedgehog en estas células tumorales al tratar a los tumores con ciclopamina, dijo Beachy. Después decidimos ver si la droga afectaría los tumores que ya se habían establecido en ratones mediante la inyección de células tumorales. Nos complació ver que la ciclopamina no sólo podía bloquear la vía Hedgehog, sino que también podía detener el crecimiento de estos tumores e incluso hacerlos sufrir una regresión, dijo.

El siguiente paso lógico, dijo Beachy, era determinar si la ciclopamina era eficaz en meduloblastomas humanos. Para estos estudios, el coautor James Olson y sus colegas en el Centro de Investigación de Cáncer Fred Hutchinson proveyeron las células de meduloblastoma de pacientes a los que se las había realizado cirugía para extirpar los tumores.

Cuando tratamos con ciclopamina las células aisladas a partir de estos tumores, murieron muy rápidamente y, de hecho, la droga parecía matar a las células más rápidamente que cualquier droga que Jim Olson y sus colegas

hubieran probado, dijo Beachy. También era prometedor, dijo Beachy, que en los estudios animales, la droga no producía ningún efecto secundario perceptible. Por supuesto que no podemos estar seguros en este momento de que no haya efectos secundarios, puesto que no podemos preguntarle a un ratón cómo se siente, dijo Beachy. Pero no observamos ningún efecto nocivo obvio debido al tratamiento.

Un resultado prometedor de los estudios de células tumorales humanas, dijo Beachy, fue que los siete meduloblastomas humanos que los científicos probaron respondían dramáticamente a la ciclopamina. Los estudios genéticos han demostrado que quizás a sólo el veinte por ciento de tales tumores esporádicos se les pueda asignar mutaciones que activen específicamente a la vía Hedgehog, dijo. Por lo tanto, este descubrimiento sugiere que quizás la activación de la vía Hedgehog sea esencial para la tumorigénesis, incluso cuando no es activada específicamente por una mutación.

Aunque Beachy está a favor de los ensayos preclínicos y clínicos inmediatos de la ciclopamina para el tratamiento del meduloblastoma, advirtió que el suministro es un problema crítico. En este momento, la ciclopamina se debe purificar a partir del lirio de la pradera, y no está claro cuánto se podría cosechar o cultivar, dijo Beachy. Se podría sintetizar ciclopamina, pero sería sumamente difícil.