

12 DE SEPTIEMBRE DE 2004

Investigadores identifican característica distintiva del cáncer metastático de próstata

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han identificado una modificación característica de la maquinaria celular que podría ayudar a los médicos clínicos a predecir si un cáncer de próstata se propagará o permanecerá en la próstata de forma relativamente inofensiva.

Los investigadores encontraron que una molécula de señalización celular llamada Hedgehog, que normalmente impulsa el desarrollo y la regeneración del tejido prostático, se encuentra muy activada en los cánceres de próstata. Esta elevada actividad distingue a los cánceres metastáticos peligrosos -aquellos que probablemente se diseminen- de los que continúan siendo benignos y se encuentran localizados en la próstata.

"Si los médicos clínicos pudieran utilizar la activación de Hedgehog que tal vez podría ser medida al detectar algún marcador sanguíneo para distinguir las enfermedades indolentes de las enfermedades metastáticas, podrían tratar la forma metastática y no la indolente."

— Philip A. Beachy

El cáncer de próstata es la segunda causa principal de muerte por cáncer en hombres y se estima que se diagnosticarán 230.000 casos este año, según la Sociedad Americana del Cáncer. El tratamiento del cáncer de próstata puede causar efectos secundarios significativos, incluyendo disfunción sexual y urinaria, pero puede que no sea necesario para aquellos hombres cuyos cánceres tengan poca probabilidad de diseminación.

Los resultados de los investigadores fueron publicados en el número del 12 de septiembre de 2004, en una publicación adelantada en Internet de la revista *Nature*. Los científicos fueron conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), Philip A. Beachy y sus colegas en la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, los doctores David

Berman y Sunil Karhadkar. Entre los coautores se encuentran otros colegas en Johns Hopkins y un investigador del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos.

“Estos resultados amplían de forma bastante inesperada la comprensión de que la vía Hedgehog tiene una función en el cáncer de próstata, el cual es una forma importante de cáncer”, comentó el oncólogo molecular Charles Sawyers, investigador del HHMI en el Centro Comprensivo del Cáncer Jonsson de la UCLA. “Los resultados son increíblemente interesantes, porque se encuentran entre los más prometedores que yo haya visto que se puedan aplicar para distinguir cánceres de poco y de alto riesgo -y por lo tanto, distinguir los cánceres que requieren de una terapia mínima de los que son fatales-”.

La vía de señalización Hedgehog es un regulador del desarrollo de órganos muy conocido. Beachy y sus colegas, así como investigadores en otras instituciones, han encontrado que en algunos cánceres, esta vía se escapa de los mecanismos de control normales y estimula la proliferación celular descontrolada. Entre estos cánceres se encuentran los cánceres de órganos del tracto gastrointestinal, tales como el estómago, el páncreas, el esófago y el tracto biliar.

Según Beachy, dado que todos estos cánceres surgen en órganos de origen endodérmico, parecía razonable estudiar si la activación de la vía Hedgehog podía estimular de forma semejante el desarrollo del cáncer de próstata, que también se presenta en tejidos endodérmicos.

En estudios iniciales, Beachy y sus colegas establecieron que la vía Hedgehog estaba, en efecto, activa en cultivos de líneas celulares de cáncer de próstata metastático humano. Vieron que el bloqueo de la señalización de Hedgehog con ciclopamina, droga que fue descubierta por el grupo de Beachy y que ataca a otra proteína de la vía, Smoothed, inhibía el crecimiento de estas líneas celulares. Además, demostraron que cuando se introducían células tumorales en ratones, la ciclopamina causaba una regresión permanente de los tumores.

“Interpretamos que el resultado en ratones significaba que probablemente habíamos matado a las células troncales tumorales responsables de propagar los cánceres”, dijo Beachy. “Este resultado nos llevó a explorar el papel que podría tener la vía Hedgehog en la función de las células progenitoras normales”.

Para estudiar la relación entre la vía Hedgehog y las células troncales prostáticas normales, los investigadores realizaron experimentos en ratones en los cuales eliminaron la hormona masculina, andrógeno, lo que causa la regresión de la próstata. Usualmente, la restauración de andrógeno hace que la próstata se regenere. Sin embargo, los científicos pudieron bloquear esta regeneración al dar a los animales ciclopamina o un anticuerpo que neutraliza a Hedgehog.

En estudios adicionales de cultivos de células muy semejantes a estas células progenitoras prostáticas, los investigadores encontraron que la activación de la vía Hedgehog hacía que las células proliferaran y formaran tumores cuando se las implantaba en ratones.

“Esta fue una observación muy llamativa, porque es muy difícil hacer que una célula humana primaria se convierta en cáncer mediante la manipulación de la expresión de un solo gen celular -y que yo sepa, nunca se ha realizado antes-” dijo Beachy. “Y eso sugiere que quizás hayamos identificado la célula prostática diana correcta y que hayamos activado la vía correcta para accionar el crecimiento canceroso”.

Para relacionar sus resultados con el proceso metastático, los investigadores estudiaron muestras de cánceres de próstata metastáticos de hombres que habían muerto debido a la enfermedad. Encontraron un nivel uniformemente alto de actividad de Hedgehog en esos tejidos, cuando se los comparó con muestras de tejido prostático benigno. Los investigadores también encontraron altos niveles de actividad de la vía Hedgehog en células de cáncer de próstata de ratas, que se saben son muy metastáticos.

En cambio, las células que no eran metastáticas presentaron niveles bajos de actividad. En particular, dijo Beachy, sus experimentos demostraron que la activación de la vía en cánceres metastáticos dependía de la expresión de *Smoothed* -lo que sugiere que el gen podría ser “un punto clave de la regulación en la regeneración de tejido y de tumorigénesis-”.

También encontraron que podían convertir células poco metastáticas en tumores altamente metastáticos activando la vía Hedgehog. “En realidad nos dimos cuenta que podíamos interconvertir los dos tipos de líneas celulares en ratones”, dijo Beachy. “A pesar de que las líneas altamente metastáticas eran normalmente mortales de forma rápida en los ratones, básicamente pudimos prolongar la supervivencia de forma indefinida al darles ciclopamina. Y cuando activamos Hedgehog en las líneas de baja metástasis, éstas se volvieron altamente mortales”, dijo.

El investigador del HHMI, Matthew Scott, biólogo del desarrollo que ha estudiado la vía Hedgehog en la Universidad de Stanford, hizo notar que el estudio realizado por Beachy “ha sido exhaustivo y será de gran ayuda en la búsqueda de nuevos tratamientos de enfermedades humanas. Muy probablemente sólo algunas de las células de un tumor -“células troncales tumorales”- tengan la propiedad particularmente peligrosa de crecer de forma ilimitada, así que la búsqueda de formas de identificar a tales células es importante”, dijo.

Según Beachy, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de próstata podrían beneficiarse de la comprensión de la función de la activación de Hedgehog en la carcinogénesis. “Si los médicos clínicos pudieran utilizar la activación de Hedgehog -que tal vez podría ser medida al detectar algún marcador sanguíneo- para distinguir las enfermedades indolentes de las enfermedades metastáticas, podrían tratar la forma metastática y no la indolente”, dijo. “Si se detectara la forma indolente, por ejemplo, en hombres ancianos, la

realización de una prostatectomía podría ser innecesaria, dado que habría poca probabilidad de metástasis”.

“Este resultado también sugiere que podría ser posible tratar la enfermedad metastática con inhibidores de la vía Hedgehog”, dijo Beachy. “Sin embargo, dada la amplia importancia de esta vía, existen interrogantes sobre los efectos secundarios indeseados. Hemos podido dar dosis efectivas de ciclopamina a ratones por períodos de tiempo largos sin ningún detrimento obvio. Pero no tenemos ni idea si existen efectos fisiológicos a largo plazo o si los seres humanos podrían sufrir efectos secundarios que no se pudieron detectar en animales”.