

14 DE ABRIL DE 05

Investigadores descubren la forma de la diana de drogas contra el cáncer de próstata

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han publicado la primera foto atómica de una molécula que es activa en el cerebro y abundante en las células del cáncer de próstata. La información que surge de estos estudios podría llevar a nuevas terapias para uno de los cánceres más comúnmente diagnosticados y para una amplia gama de trastornos neurológicos que van desde la enfermedad de Alzheimer hasta los ataques apopléjicos.

Por razones que los científicos todavía no comprenden completamente, las células del cáncer de próstata pueden generar muchas copias de una molécula llamada antígeno de membrana prostático específico (PSMA, por sus siglas en inglés). Los científicos no saben por qué aparece la molécula o qué hace, pero están apresurándose para encontrar formas de utilizarla en la detección y la terapia.

En la superficie de las neuronas y de otras células cerebrales, la misma molécula recibe un nombre distinto, glutamato carboxipeptidasa 2. En el cerebro, la molécula modula la actividad del péptido NAAG y del neurotransmisor excitatorio glutamato. Este proceso cumple una función clave en la actividad normal del cerebro y podría funcionar incorrectamente o causar problemas en la esquizofrenia, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés), el ataque apopléjico y otras condiciones neurológicas.

"Muchas de las compañías están interesadas en esta molécula. Las personas están abordando el diseño de procesamiento de imágenes y de agentes terapéuticos desde muchos ángulos distintos."

- Mindy I. Davis

Actualmente, utilizando una tecnología avanzada de procesamiento de imágenes conocida como cristalografía de rayos X, investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en el Instituto de Tecnología de California han encontrado los componentes específicos de la molécula que atraen a otras proteínas o moléculas pequeñas y luego las cortan o las llevan al interior de la célula.

El descubrimiento, descrito en el número del 14 de abril de 2005, de *Proceedings of the National Academy of Sciences Early Edition*, proporciona a los científicos un modelo para diseñar drogas que puedan atacar a esta molécula en las células del cáncer de próstata con mayor precisión y con menos efectos secundarios.

“La estructura misma es un punto de partida para comprender la forma en la que funciona la molécula en el cerebro y para poder diseñar varias drogas y agentes de procesamiento de imágenes para usos en el cáncer de próstata”, dijo la primera autora Mindy I. Davis, estudiante postdoctoral en el laboratorio de Caltech de la investigadora del HHMI, Pamela Bjorkman.

“Soy uno de los que han estado esperando durante mucho tiempo que se dilucide esta estructura del cristal”, dijo Neil Bander, profesor Bernard y Josephine Chaus de oncología urológica en la Facultad de Medicina Weill de la Universidad de Cornell, que no estuvo involucrado en el estudio. “Esta estructura cristalina será una ayuda significativa en el diseño de terapias contra el cáncer de próstata y podría ser aún más beneficiosa para la neurociencia”.

Bander desarrolló el primer anticuerpo que se une al dominio extracelular de las moléculas PSMA que cubren las células del cáncer de próstata. Durante los primeros estadios de ensayos clínicos, Bander y sus colegas han mostrado que el anticuerpo entrega con precisión un agente radiactivo a las células del cáncer de próstata que han sufrido metástasis en hombres con cáncer avanzado. Los investigadores también han unido el anticuerpo con una droga quimioterapéutica, creando un paquete que esperan sea mortal sólo para las células del cáncer de próstata.

“El PSMA es un blanco de ataque perfecto para el cáncer de próstata”, dijo Bander. “Es la única y más establecida molécula de la superficie celular que está restringida al cáncer”. El PSMA se encuentra en todos los cánceres de próstata, dijo. En cambio, el receptor Her2/Neu, blanco de la droga herceptina, se encuentra en sólo el 25 por ciento de los cánceres de mama.

El anticuerpo es demasiado grande para cruzar la barrera hematoencefálica. Pero moléculas más pequeñas que se unan a PSMA podrían funcionar en trastornos neurológicos, dijo Davis.

Según el nuevo estudio, la molécula PSMA que sobresale de la célula tiene la forma de una mariposa. Utilizando una computadora poderosa para simular

interacciones químicas, Davis y sus colegas acoplaron PSMA a un neuropéptido y tres otros socios moleculares para discernir los componentes cruciales que son necesarios para un buen ensamblaje. La estructura también muestra la región de PSMA que es reconocida por los anticuerpos estudiados por Bander.

Los resultados sugieren una gama de metodologías que podrían funcionar en terapias futuras. Por ejemplo, nuevas drogas podrían unirse al PSMA y ser llevadas al interior de la célula. Otra metodología consistiría en diseñar una droga que se active cuando sea cortada selectivamente por la molécula PSMA. O los investigadores podrían identificar una molécula pequeña que sea introducida y detenga la maquinaria del PSMA, una dirección que podría ser útil en el tratamiento de trastornos neurológicos.

“Hay muchas maneras de construir algo que funcionaría”, dijo Davis.
“Muchas de las compañías están interesadas en esta molécula. Las personas están abordando el diseño de procesamiento de imágenes y de agentes terapéuticos desde muchos ángulos distintos”.