

26 DE MARZO DE 04

## Enviándole una nota suicida al cáncer

Unos investigadores han detenido el cáncer al utilizar proteínas que frenan el crecimiento celular y matan al tumor. En teoría, la metodología podría funcionar. En la práctica, sin embargo, no ha sido fácil para los científicos introducir proteínas supresoras en las células para que puedan bloquear el crecimiento eficazmente.

En la actualidad, esas barreras se están derrumbando gracias a una ingeniosa técnica diseñada por investigadores del Instituto Médico Howard Hughes, en la Universidad de California, en San Diego (UCSD). Aproximadamente la mitad de todos los tumores humanos tienen en común la pérdida de un gen supresor de tumores que es crítico, *p53*. Los investigadores pensaron que si podían de alguna manera introducir un mensaje dentro de las células cancerígenas que reactivara a *p53*, podrían parar en seco al cáncer.

Probaron la estrategia en ratones con cánceres humanos agresivos y encontraron que el mensaje de suicidio introducido era ignorado por las células normales, pero impedía el crecimiento de las células cancerígenas. La administración del fragmento proteico, o péptido, de una porción de *p53* aumentaba mucho la supervivencia de ratones, en algunos casos produciendo animales aparentemente libres de enfermedad.

---

"Si se pudiera reactivar o reconstituir la función de *p53*, se podría matar selectivamente a las células tumorales pero no a las células normales circundantes."

- Steven F. Dowdy

---

Según los investigadores, los resultados constituyen una prueba del precepto de que la técnica podría ser la base de nuevos tratamientos contra el cáncer que se basen en terapia proteica. Estos tratamientos utilizarían proteínas supresoras tumorales para detener el crecimiento cancerígeno. Actualmente, los tratamientos biológicos se han limitado a aquellos que actúan fuera de la célula. Barreras técnicas significativas, tales como el diseño de un vector que pueda cruzar la membrana celular eficientemente, han obstaculizado el

desarrollo de estrategias que permitirían que los investigadores introduzcan proteínas en localizaciones intracelulares.

El equipo de investigación, que fue conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, [Steven F. Dowdy](#) en la UCSD, publicó sus resultados en el número de febrero de 2004 de la revista *Public Library of Science Biology*. El autor principal fue Eric Snyder, exestudiante de doctorado de Dowdy, quien ahora se encuentra en la Facultad de Medicina de la Universidad Washington, en St. Louis. Los investigadores también publicaron un artículo relacionado el 8 de febrero de 2004, en la edición avanzada en Internet de *Nature Medicine*, en el cual proporcionan detalles adicionales sobre el mecanismo por el cual la proteína TAT entra a las células.

En los artículos publicados, los investigadores describieron cómo intentaron reactivar la proteína p53 en las células cancerígenas. Esta proteína es un activador clave de genes que codifican para componentes de la vía de señalización por la cual las células cometen suicidio cuando se dañan genéticamente o una vez que no son necesarias durante el desarrollo de un organismo.

“La proteína supresora tumoral p53 se encuentra inactiva en la mitad de todos los cánceres malignos humanos, evitando que el daño de ADN asociado a las células cancerígenas active la muerte celular”, dijo Dowdy. “Por lo tanto, las células quedan libres de este mecanismo y experimentan una proliferación continua. De este modo, si se pudiera reactivar o reconstituir la función de p53, se podría eliminar selectivamente a las células tumorales pero no a las células normales circundantes, porque las células normales no tienen ADN dañado”.

Dowdy y sus colegas se basaron en el trabajo previo de David Lane, de la Universidad de Dundee en Escocia, y de otros investigadores, que descubrieron que una corta pieza de la proteína p53, llamada péptido, podría inducir la reactivación de las proteínas p53 aberrantes. Sin embargo, seguía habiendo problemas importantes para lograr que el péptido pase a través de la barrera de la membrana celular, y para protegerlo de la degradación una vez que el mismo se encuentra dentro de la célula.

Para introducir el péptido p53 en el interior de las células, Dowdy y sus colegas utilizaron una técnica que habían desarrollado previamente. Utilizando este método, unieron grandes moléculas, que serían introducidas en el interior de una célula, a una inofensiva proteína llamada TAT, derivada del HIV. Debido a una peculiaridad bioquímica, TAT puede pasar a través de la membrana celular, llevando unido a ella cualquier péptido. En el artículo de *Nature Medicine*, los investigadores describieron nueva información sobre la forma en la que la proteína que contiene TAT entra en las células. Este conocimiento les permitirá agregar incluso otro péptido, perteneciente al virus de la gripe, que mejora la entrada al interior de las células y la liberación del péptido.

Para eliminar la vulnerabilidad a la degradación una vez dentro de la célula, los investigadores sintetizaron el péptido usando trucos hechos con “espejos” químicos. Los investigadores comenzaron utilizando componentes de aminoácidos que eran imágenes especulares de esos aminoácidos encontrados en la naturaleza. A partir de estos “isómeros D”, crearon un péptido p53 con la secuencia reversa del péptido natural. Como el péptido “retro-inverso isómero D” resultante conservaba esencialmente la misma forma superficial que el péptido natural, seguía siendo capaz de activar a p53 en células cancerígenas, pero era en efecto invisible a las enzimas que degradan las proteínas extrañas.

Estudios iniciales sobre células cancerígenas crecidas en el laboratorio mostraron que el péptido manufacturado detenía con éxito la proliferación de las células cancerígenas y activaba la vía de p53.

Para sus ensayos *in vivo*, los investigadores eligieron el cáncer humano, carcinomatosis peritoneal, porque es un cáncer agresivo y resistente a la quimioterapia, que es altamente mortal. “Es una de las malignidades más mortales en cuanto al porcentaje total de pacientes que sucumben a él”, dijo Dowdy. “Es también un imitador real de una amplia gama de otros cánceres humanos. Y deseábamos demostrar esta técnica en una malignidad que fuera difícil de abordar, porque nos daría una justificación mucho mejor para llevar este tratamiento al uso clínico”.

Los investigadores encontraron una reducción dramática en el número de tumores después de que introdujeron su péptido en ratones con carcinomatosis peritoneal. Esos animales vivieron seis veces más que los ratones que no fueron tratados con el péptido.

También probaron el tratamiento en ratones con otro cáncer humano agresivo, el linfoma peritoneal, que tenía un tipo distinto de malfuncionamiento de p53. El cincuenta por ciento de los ratones tratados en el experimento aún estaban vivos después de más de 200 días, mientras que el tiempo de supervivencia promedio para los animales que no habían sido tratados era de 33-35 días.

A pesar de que Dowdy piensa que la nueva metodología es muy prometedora para el tratamiento de cánceres, advierte que se requiere de mucho más trabajo. “Claramente, hemos demostrado que esto es una prueba de que podemos tratar malignidades terminales en ratones que imitan una enfermedad humana de la vida real”, dijo. “Sin embargo, no sabemos cuántos tumores en el mundo real responderían a este tratamiento. Además, creo que ésta no es la molécula exacta que uno utilizaría en la clínica, sino que necesita un refinamiento adicional. Desearíamos aprender a activar p53 con más eficacia y estudiar moléculas que sean aún más selectivas de tumores”.

Aunque la activación de p53 es un objetivo muy importante para el ataque de las células cancerígenas, Dowdy dijo que otros cánceres presentan blancos

vulnerables adicionales que se podrían activar utilizando el mismo sistema básico de entrega para otras cargas moleculares.