

05 DE FEBRERO DE 2005

Forma en la que un cáncer relacionado al SIDA desencadena inflamación

Aunque los nuevos tratamientos contra el VIH han reducido de forma drástica la incidencia del sarcoma de Kaposi en países desarrollados, el mismo continúa siendo una amenaza para la salud en muchos países en vías de desarrollo. Recientemente, unos investigadores han descubierto la forma en la que el sarcoma de Kaposi -enfermedad viral de tipo cáncer asociada tradicionalmente al SIDA- inicia una inflamación severa.

Don Ganem, investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), y el investigador asociado del HHMI, Craig McCormick, ambos en la Universidad de California, en San Francisco, publicaron sus resultados en el número del 4 de febrero de 2005, de la revista *Science*.

"A pesar de que hay muchos genes en el genoma viral que son capaces de inducir la producción de citoquinas, el mecanismo subyacente a esta inducción continúa siendo desconocido."

— Don Ganem

Ganem y McCormick dedicaron el artículo de *Science* a la memoria de Robert Sadler, ex investigador asociado del HHMI en el laboratorio de Ganem, quien descubrió la kaposina B. Sadler murió en 1999 a causa de unas balas perdidas que fueron disparadas en una discoteca de San Francisco.

Según dice Ganem, los primeros estudios del sarcoma de Kaposi (SK) indicaban que el crecimiento anormal de células infectadas requería de la sobreproducción de citoquinas -proteínas del sistema inmune que activan la respuesta inflamatoria celular-. Dijo que un interrogante central ha sido la forma en la que el virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi inicia la producción de citoquinas.

"A pesar de que hay muchos genes en el genoma viral que son capaces de inducir la producción de citoquinas, el mecanismo subyacente a esta inducción continúa siendo desconocido", dijo Ganem.

En sus estudios, McCormick y Ganem se concentraron en una proteína llamada kaposina B, que fue descubierta en el laboratorio de Ganem, pero cuya función continuaba siendo desconocida. “La secuencia del gen de la kaposina B es muy inusual; no hay homología con ningún gen conocido”, dijo Ganem. “Por lo tanto, no teníamos ni idea de lo que hacía la proteína. Dado que era una proteína muy simple, creíamos que no tenía ninguna función enzimática en sí misma, pero que actuaba uniéndose a otras proteínas o activándolas”, dijo.

Por lo tanto, los investigadores realizaron experimentos en los cuales aislaron las proteínas que se unían a la kaposina B en la célula. Ese estudio genético reveló que la kaposina B se une a una proteína llamada MK2, que se sabe incrementa la producción de citoquinas.

En experimentos adicionales, descubrieron que la unión de la kaposina B activaba a MK2, lo que aumentaba los niveles de citoquinas de la célula. La MK2 activada logra esto al prolongar la estabilidad del ARN mensajero de citoquinas -programa que contiene la información genética para las proteínas citoquinas-. Cuanto más tiempo permanecen en la célula estos ARN mensajeros, más proteínas citoquinas pueden ser sintetizadas por la maquinaria de producción de proteínas de la célula, dijo Ganem.

La activación de MK2 también aumenta la producción de factores que forman vasos sanguíneos, o factores angiogénicos, incluyendo la proteína VEGF. La activación de vías angiogénicas por medio de la kaposina B concuerda con las observaciones realizadas en pacientes con SK, notó Ganem. “Si se examinan las lesiones de un paciente con SK, se observará que son visiblemente rojas debido a la producción de los nuevos vasos sanguíneos que se da en el SK”, dijo.

En estudios de cultivos de células, los investigadores encontraron evidencias de un “ciclo de activación”, mediante el cual la activación de MK2 por la kaposina B promueve aún más la activación de MK2 por otras proteínas. La sobreproducción de citoquinas que resulta de la unión de la kaposina B a MK2 crea una inflamación que a su vez activa la proteína reguladora p38. p38, a su vez, aumenta aún más la activación de MK2.

“Todavía no conocemos el mecanismo por el cual la kaposina B activa a MK2”, dijo Ganem. “Ni comprendemos la forma en la que esta activación lleva a la activación del regulador de MK2 que actúa en etapas anteriores, que es p38. Por lo tanto, a pesar de que ahora comprendemos la biología de esta inflamación, todavía necesitamos resolver los detalles bioquímicos”, dijo.

A pesar de que el nuevo conocimiento de la función de la kaposina B ayudará a comprender cómo el virus responsable produce citoquinas, probablemente también participen otros mecanismos, enfatizó Ganem. También se sabe que otros genes virales están involucrados en las vías de las citoquinas, dijo.

Es muy probable que los países en vías de desarrollo —donde los tratamientos contra el VIH no están muy disponibles— se beneficien con

nuevos tratamientos del SK que se realicen utilizando la inhibición de la producción de citoquinas, dijo Ganem. “El SK ya no es una amenaza tan grave en los países desarrollados, porque se necesitan dos factores para que ocurran las lesiones de SK —infección viral e inmunodeficiencia—. Los nuevos tratamientos eficientes contra el VIH han reducido sorprendentemente el factor inmunodeficiencia en los países desarrollados; por lo tanto los casos nuevos de SK han bajado un 90 por ciento desde 1996”, dijo. También existen formas de SK que no se han relacionado con el VIH, agregó Ganem, y estos estudios también podrían llevar a nuevos tratamientos para esas formas de la enfermedad.