

03 DE SEPTIEMBRE DE 04

Grampas moleculares matan al cáncer

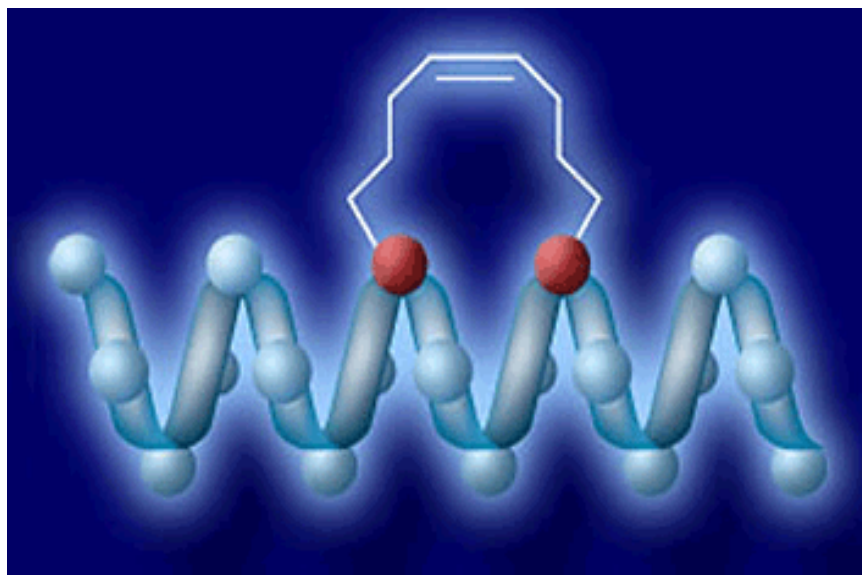


Image Title: - Eric D. Smith, Korsmeyer Laboratory

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han podido diseñar y mejorar un nuevo tipo de compuesto que mata al cáncer realizando cirugía molecular para estabilizar una molécula de modo que active selectivamente la muerte celular.

La idea de desarrollar el compuesto surgió en el laboratorio del HHMI de Stanley J. Korsmeyer, quien conduce a uno de los equipos de investigación más populares que actualmente estudian la muerte celular programada o apoptosis, programa genético que elimina las células que ya no son necesarias. Utilizando la porción biológicamente activa de una proteína que activa la apoptosis, el equipo de Korsmeyer pudo insertar aminoácidos no naturales en la secuencia de péptido y luego realizó una reacción química que creó una “grampa” dentro de la molécula, dando por resultado su estabilización. Korsmeyer y el autor principal del artículo, Loren D. Walensky, quien se encuentra en el Instituto para el Cáncer Dana-Farber, en la Facultad de Medicina de Harvard, publicaron sus estudios en el número del 3 de septiembre de 2004, de la revista *Science*.

La metodología química que aplicaron, que llamaron engrampado de hidrocarburo, fue desarrollada por su colaborador Gregory L. Verdine, de la Universidad de Harvard, y permitió que los investigadores superaran la tendencia que tienen los péptidos cortos de perder su estructura tridimensional crítica -y su capacidad de matar células- cuando se los quita del contexto de la proteína completa. Éste ha sido uno de los obstáculos más grandes asociados a la utilización de péptidos cortos como agentes terapéuticos, y ha obstaculizado su uso como compuestos farmacéuticos. Al hacer que los péptidos sean más resistentes a la degradación y al permitir su incorporación celular, la grampa de hidrocarburos supera los defectos clásicos de la terapéutica con péptidos.

"Si se pudiera inhibir parte del impacto de tal BCL-2, se pondría a esa célula linfoide al borde de la muerte."

- Stanley J. Korsmeyer

A medida que se fueron aclarando los eventos moleculares que llevan a la muerte celular durante la última década, los investigadores especularon que no pasaría mucho tiempo antes de que las compañías biotecnológicas y farmacéuticas compitieran con el fin de desarrollar nuevos compuestos que se pudieran utilizar para acelerar o evitar la muerte de las células.

“Laboratorios académicos e industriales están realizando un esfuerzo titánico para desarrollar moléculas nuevas que reactiven el programa apoptótico en células tumorales”, escribió el investigador del HHMI, Steven F. Dowdy, de la Universidad de California, en San Diego, en la sección *Perspectives de Science*, que fue publicado en el mismo número.

Korsmeyer, Walensky y sus colegas tenían como objetivo el construir un segmento regulador clave de una proteína que activa la apoptosis llamada BID, que podría inducir apoptosis en células cancerígenas. Su objetivo era crear un péptido corto que imitara funcionalmente la región específica de la proteína BID que produce muerte celular. Teóricamente, una molécula tan pequeña -básicamente una cadena corta de aminoácidos- podría infiltrarse en células cancerígenas para activar su suicidio.

“Nuestro objetivo era modificar la secuencia del péptido natural sólo lo suficiente como para estabilizar o reforzar su forma para mejorar sus características farmacológicas”, dijo Walensky. Los investigadores utilizaron la estrategia de engrampado de hidrocarburos para reforzar al péptido desde el interior.

“Sustituimos los aminoácidos naturales por aminoácidos artificiales en posiciones específicas”, dijo. “Los aminoácidos artificiales parecen muy

similares a los naturales, excepto que incluyen hidrocarburos que se pueden entrelazar entre sí. Este entrelazamiento tiene una limitación, que no permite que el péptido se despliegue”. Los investigadores llamaron al péptido diseñado “hélice alfa estabilizada de los dominios BCL-2” (SAHB, por sus siglas en inglés). La familia de proteínas BCL-2 regula la apoptosis.

Cuando los investigadores examinaron las características de SAHB, encontraron que asumía una forma estable de hélice alfa, unida a la proteína correcta para activar la apoptosis, y que se resistía a la degradación por proteasas. También descubrieron que SAHB activaba específicamente las centrales eléctricas de la célula, los mitocondrios, para liberar una proteína que participa en la activación de la destrucción apoptótica.

Sus experimentos con cultivos de células de leucemias en el laboratorio revelaron que SAHB podía entrar y, lo que es más importante, podía inhibir el crecimiento de esas células.

“El ver que podíamos activar la muerte celular de una forma específica en células enteras, nos alentó a conducir estudios en animales”, dijo Walensky. Por lo tanto, los investigadores estudiaron los efectos de SAHB en ratones que tenían células humanas de leucemia. “Encontramos que el tratamiento con SAHB suprimía con eficacia la leucemia en estos ratones”, dijo.

Según Walensky, los experimentos son los primeros pasos de un trabajo más amplio con el cual construir péptidos hélice alfa de engrampado de hidrocarburos que afecten muchos puntos de control de la apoptosis. Éstos son necesarios porque distintos cánceres podrían actuar frustrando la maquinaria apoptótica de distintas formas, dijo.

“El objetivo sería utilizar las secuencias naturales de estos péptidos que favorecen la apoptosis para intentar activar de forma específica el programa de muerte celular en una célula resistente”, dijo Walensky. “Por ejemplo, la sobreexpresión de BCL-2 conduce específicamente a ciertas formas de linfomas. Por lo tanto, si se pudiera inhibir parte del impacto de tal BCL-2, se pondría a esa célula linfóide al borde de la muerte”.

Korsmeyer, Walensky y sus colegas se encuentran en este momento desarrollando y estudiando distintos dominios de BH3 con hidrocarburos engrampados contra una gama de células cancerígenas. En última instancia, creen que el desarrollo adicional de estos péptidos podría ampliar el arsenal de compuestos utilizados para eliminar a distintos cánceres.

Walensky dijo que no le sorprendería ver que el engrampado de hidrocarburos de hélices alfa sirva para controlar muchas interacciones entre proteínas. “Las hélices alfa desempeñan una función fundamental en muchas interacciones biológicas”, dijo Walensky. “Por lo tanto, si pudiéramos atacar interacciones entre proteínas en puntos de control biológicos críticos utilizando la secuencia natural derivada evolutivamente para esa proteína

diana -con sólo esta modificación menor del engrampado de hidrocarburos- podríamos tener todo un nuevo conjunto de herramientas para estudiar y para manipular las interacciones entre proteínas dentro de las células”.