

16 DE JULIO DE 2002

Droga desmantela las plantas de energía de las células cancerígenas

Unos investigadores han identificado un compuesto que elimina selectivamente a las células tumorales, al destruir sus plantas de energía metabólica. Los investigadores creen que el compuesto, cuyo nombre en código es F16, podría servir como modelo para una quimioterapia de baja toxicidad.

En un artículo publicado en el número de julio de 2002 de la revista *Cancer Cell*, los investigadores conducidos por el investigador senior del Instituto Médico Howard Hughes, Philip Leder, de la Facultad de Medicina de Harvard, publicaron el estudio genético en el que utilizaron 16.000 moléculas pequeñas para buscar compuestos que tengan un efecto favorable en células de ratones transgénicos diseñadas para sobreexpresar el gen causante de cáncer *neu*. Se ha relacionado a la contraparte humana de *neu*, llamada *HER-2*, con un 20-30 por ciento de los cánceres de mama humanos, y está asociada a un pobre pronóstico para el tratamiento del cáncer de mama.

"Este estudio también ilustra cómo las investigaciones básicas, diseñadas para responder preguntas fundamentales sobre el mecanismo del cáncer pueden, al mismo tiempo, proporcionar pistas prácticas e interesantes como ésta, que puede resultar ser valiosa en el futuro."

— Philip Leder

Dado que *neu* o su análogo humano son elementos tan importantes en el cáncer de mama, decidimos realizar estos experimentos para identificar las vías metabólicas que pudieran colaborar con *HER-2* o *neu* en el desarrollo de la malignidad, dijo Leder.

En los experimentos, la primera autora del trabajo y asociada del HHMI, Valeria R. Fantin, introdujo el gen *neu* en células epiteliales mamarias de ratón. Las células epiteliales mamarias de ratón que sobreexpresan *neu* poseen algunas de las características de los tumores humanos de mama.

Entonces, Fantin analizó cada una de las 16.000 moléculas para ver cómo afectaban el crecimiento de las células de ratones transgénicos y normales. Estos estudios demostraron que F16 inhibía selectivamente el crecimiento de las células que sobreexpresaban *neu*, pero no el de las células normales.

Estudios adicionales indicaron que F16 también inhibía la proliferación de una variedad de líneas celulares cancerígenas de ratón, que derivaban del laboratorio de Leder, y un panel de líneas de células humanas de cáncer de mama. Los investigadores encontraron que F16 prevenía la formación de los tumores que normalmente tienen lugar cuando las células que sobreexpresan *neu* se inyectan en ratones que de otra manera son sanos.

Al investigar cómo F16 eliminaba selectivamente a las células en las cuales *neu* estaba sobreexpresado, las propiedades físicas de la molécula generaron un método para solucionar el misterio, dijo Leder. Resultó que cuando uno de nuestros coautores, Marcelo Berardi, observó la estructura de la molécula, reconoció la posibilidad de que pudiera ser fluorescente. Así que cuando miramos el patrón de fluorescencia dentro de una célula que había incorporado F16, éste se asemejaba al patrón que se observaría utilizando colorantes que tiñen selectivamente a las mitocondrias, dijo.

Las mitocondrias son las organelas que proveen a las células de energía. Se ha sabido por mucho tiempo que las células cancerígenas experimentan complejos cambios metabólicos, que afectan a las mitocondrias. En particular, las mitocondrias dañadas pueden activar la muerte celular programada, llamada apoptosis, liberando la sustancia química citocromo c.

Leder y Fantin colaboraron con el investigador del HHMI Stanley J. Korsmeyer y Luca Scorrano, del Instituto para el Cáncer Dana-Farber, para caracterizar cómo F16 interactuaba con las mitocondrias. Según Fantin, la molécula F16 posee una carga positiva en un núcleo lipofílico que la atrae hacia las membranas de las mitocondrias de las células cancerígenas que están cargadas negativamente, y tal núcleo lipofílico permite que la molécula las atraviese. La alta carga negativa es una propiedad que parece ser característica de las mitocondrias de muchas células cancerígenas. Dado que estas mitocondrias tienen un potencial transmembrana negativo más alto, creemos las mitocondrias concentran selectivamente a este compuesto, dijo Fantin.

Los efectos de las altas concentraciones de F16 en las mitocondrias de las células cancerígenas son dramáticos, dijo Fantin. Estudios de microscopía electrónica demostraron que cuando las mitocondrias incorporan F16, se hinchan y eventualmente la membrana mitocondrial externa se rompe, dijo. Y cuando observamos marcadores de apoptosis, como la liberación de citocromo c, pudimos ver claras evidencias de tal liberación en las células afectadas por F16.

Según Leder, F16 y quizás otros compuestos relacionados tienen propiedades que podrían transformarlas en drogas anticancerígenas prometedoras. Primero, F16 inhibe el crecimiento e induce la muerte celular de las células tumorales y no parece afectar a las células normales, dijo Leder. Y lo hace

gracias a una propiedad de las células tumorales que puede ser explotada por esta droga a saber, la alta carga de las mitocondrias de los tumores, comparada con la de las células normales.

En segundo lugar, este compuesto parece ser activo a concentraciones relativamente bajas, que serán importantes para reducir cualquier toxicidad que esta clase de compuestos pueda tener al ser usado como agente antitumoral, dijo Leder.

Actualmente, Leder y sus colegas están explorando las bases metabólicas y genéticas para la diferencia que existe entre el potencial de membrana de las células normales y tumorales. También están comenzando estudios para comprender la eficacia de F16 y de compuestos relacionados sobre los tumores.

Creemos que este estudio también ilustra cómo las investigaciones básicas, diseñadas para responder preguntas fundamentales sobre el mecanismo del cáncer pueden, al mismo tiempo, proporcionar pistas prácticas e interesantes como ésta, que puede resultar ser valiosa en el futuro, dijo Leder.