

21 DE DICIEMBRE DE 2003

Investigadores identifican causa molecular del cáncer de próstata resistente a drogas

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han descubierto un mecanismo asombrosamente simple que hace que las células del cáncer de próstata desarrollen resistencia a las drogas que combaten el cáncer. Los estudios también indican formas específicas de mejorar las drogas para prevenir el problema de la resistencia de los tumores de próstata a las mismas.

Los investigadores describen el mecanismo molecular de la resistencia a la terapia antiandrogénica del cáncer de próstata en una publicación adelantada en Internet del número del 21 de diciembre de 2003, de la revista *Nature Medicine*.

"A pesar de que la drogoterapia funciona en casi todos los pacientes por un cierto período de tiempo generalmente medido en años deja de funcionar, a pesar del hecho de que los pacientes continúan tomando las drogas."

— Charles L. Sawyers

El investigador del HHMI, Charles L. Sawyers, quien se encuentra en el Centro Comprensivo del Cáncer Jonsson, de la Universidad de California, Los Angeles, lideró la investigación. Sawyers realizó los estudios en colaboración con el investigador del HHMI, Michael G. Rosenfeld, quien se encuentra en la Universidad de California, en San Diego. Los coautores principales fueron Charlie Chen y Derek Welsbie, del laboratorio de Sawyers. Otro coautor del artículo es de la Universidad de Washington, en Seattle.

Sawyers y sus colegas estaban intentando comprender por qué la drogoterapia para el cáncer de próstata falla frecuentemente a pesar del éxito que tiene en las primeras etapas. El "estándar" para el tratamiento del cáncer de próstata consiste en un régimen de drogas que bajan los niveles de testosterona, administradas conjuntamente con drogas "antiandrogénicas". Estas drogas compiten por el sitio de unión de las proteínas receptoras de testosterona

ubicadas en las células del cáncer de próstata. Cuando la testosterona activa estos receptores, éstos a su vez activan la maquinaria celular interna que lleva al crecimiento de tumores.

“A pesar de que la drogoterapia funciona en casi todos los pacientes por un cierto período de tiempo - generalmente medido en años- deja de funcionar, a pesar del hecho de que los pacientes continúan tomando las drogas”, dijo Sawyers. “Y por este motivo los hombres mueren de esta enfermedad”.

Según Sawyers, las células tumorales se vuelven “refractarias a la hormona”, lo que significa que de alguna manera “aprenden” a continuar proliferando incluso en ausencia de la hormona, el andrógeno, que es su señal de crecimiento normal.

Los científicos pensaron que una de las formas de descubrir las señales moleculares que llevan a la resistencia a las drogas era utilizar la tecnología de microarreglos de ADN para buscar genes específicos que se sólo se activan en las células del cáncer de próstata resistentes a drogas. Los microarreglos de ADN miden los niveles relativos de la expresión génica de las células.

Antes de que los investigadores pudieran buscar los genes que se activan en las células resistentes a drogas, primero utilizaron una técnica llamada xenoinjerto para establecer en ratones cánceres de próstata humanos sensibles a la hormona. Después de establecer tumores humanos en ratones, los científicos trataron a los ratones para que tuvieran niveles de andrógeno más bajos, para hacer que los cánceres progresaran hasta alcanzar un estado resistente a drogas.

“Este proceso imita lo que sucede en los pacientes”, dijo Sawyers. “Y la ventaja para los estudios de perfil genético es que obtuvimos células refractarias a la hormona que derivan directamente de células sensibles a la hormona. De modo que si no fuera por esta diferencia, se corresponderían genéticamente”.

Cuando los investigadores utilizaron microarreglos de ADN o “chips de genes” para comparar la expresión génica de siete grupos distintos pertenecientes a los dos tipos de cánceres de próstata que se corresponden genéticamente, se encontraron con una sorpresa.

“Los datos del microarreglo señalaron sólo un cambio consistente entre todos los xenoinjertos”, dijo Sawyers. “Y ése fue el cambio en la expresión del gen del receptor de andrógeno”. Según Sawyers, la identificación de una sola diferencia entre los cánceres sensibles a la hormona y refractarios a la misma fue completamente inesperada.

“No esperábamos ver un único cambio consistente”, dijo Sawyers. “Estábamos preparados para encontrar características de expresión en algunos de los xenoinjertos que fueran diferentes a las de los otros”.

Luego, los investigadores realizaron experimentos adicionales en los cuales establecieron que la alteración en el gen del receptor de andrógeno producía cambios funcionales en las células cancerígenas. Esos estudios demostraron que cuando los científicos diseñaban células sensibles a la hormona para que sobreexpresaran genes para el receptor de andrógeno, las células se comportaban como células refractarias a la hormona. Inversamente, cuando redujeron la expresión del gen receptor en células refractarias a la hormona, esas células comenzaron a comportarse como las células sensibles a la hormona.

También establecieron que el receptor de la hormona sobreexpresado aún requería de la unión del andrógeno ligando para hacerse refractario a la hormona. “Este descubrimiento es quizás el más importante”, dijo Sawyers. “Todos, incluso yo, hubiéramos pensado que no se necesitaba de la unión al ligando si se sobreexpresaba el receptor. El hecho de que todavía se requiera es una sorpresa, y es muy importante para el descubrimiento de drogas. Las drogas antiandrogénicas actuales funcionan compitiendo por este sitio de unión al ligando, y este descubrimiento significa que el sitio sigue siendo un blanco de ataque clave para mejorar las drogas”.

Según los investigadores, el hecho de que los receptores todavía requieran sus ligandos hormonales significa que las células tumorales que sobreexpresan a los receptores probablemente se activen por bajos niveles de andrógeno en pacientes que ya están siendo tratados para reducir sus niveles de testosterona. Otros experimentos de los investigadores revelaron que la maquinaria de señalización celular normal estaba involucrada en la respuesta de las células cancerígenas a los andrógenos.

Los estudios también revelaron que los altos niveles de receptores convierten, de alguna manera, a las drogas antiandrogénicas en drogas “agonistas” que activan a los receptores. “Es contrario a lo que uno intuiría y, por lo tanto, absolutamente sorprendente”, dijo Rosenfeld. “Ahora sólo tenemos algunas pistas sobre cómo ocurre esta conversión. Lo que pensamos es que a medida que el nivel de receptores de andrógenos aumenta, ya no pueden atraer al aparato de correpresión hacia el receptor unido al ADN en la célula, que los antagonistas atraen para evitar las acciones de sus agonistas. La exquisita sensibilidad de células prostáticas al andrógeno que genera su proliferación podría explicar la selección uniforme de los altos niveles del receptor de andrógeno que ocurre en `la resistencia”.

Sawyers y Rosenfeld están colaborando actualmente en la realización de estudios para determinar la forma en la que se origina esta conversión. Esperan poder utilizar la información recolectada en su investigación para identificar una nueva generación de antagonistas androgénicos que sean más eficaces y que no causen el fenómeno de conversión.