

01 DE FEBRERO DE 05

Tratamientos contra el cáncer eficientes tienen un horario

Los oncólogos han creído por mucho tiempo que los tratamientos contra el cáncer tienden a ser más eficaces a ciertas horas del día. Pero no han podido poner este conocimiento en práctica, porque no entendían lo suficiente al fenómeno. En la actualidad, los investigadores han descubierto un mecanismo molecular que explica la razón por la que la sensibilidad a las drogas anticancerígenas cambia con el horario. Dicen que sus resultados podrían llevar a nuevos tratamientos con drogas que podrían ser más eficaces porque aprovecharían el poder y la precisión del reloj interno del cuerpo.

El equipo de investigación, el cual incluyó al autor senior Joseph S. Takahashi, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad Northwestern, y a la autora senior Marina P. Antoch, quien se encuentra en el Instituto de Investigación Lerner de la Clínica de Cleveland, en Cleveland, Ohio, publicó sus resultados el 1 de febrero de 2005, en la edición avanzada de Internet de *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

En los experimentos, que se realizaron en ratones, los científicos encontraron que el reloj biológico interno del cuerpo afecta la supervivencia de las células inmunes que son blancos de ataque de la droga anticancerígena ciclofosfamida (CY, por sus siglas en inglés).

"Ésta no es una diferencia metabólica vaga entre el día y la noche. Es una diferencia tangible en el sistema inmune que influye en la sensibilidad."

- Joseph S. Takahashi

"Nos interesó examinar este interrogante porque hay una historia larga de conocimiento de que los agentes quimioterapéuticos producen distintas mortalidad y morbilidad a diferentes horas del día", dijo Takahashi. Los experimentos iniciales con ratones normales, realizados por Antoch durante

el tiempo en el que trabajó en el laboratorio de Takahashi, confirmaron que los animales tratados con CY a última hora de la tarde sobrevivían mejor que los animales cuyos tratamientos se iniciaban temprano por la mañana. Antoch amplió aún más estos resultados originales después de que se mudó a Cleveland y estableció su programa de investigación en el Departamento de Biología del Cáncer en la Fundación de la Clínica de Cleveland.

Para examinar el mecanismo de esta diferencia, Antoch y sus colegas utilizaron ratones que carecen genéticamente de distintos componentes del reloj interno del cuerpo. “El conocimiento del mecanismo molecular de la función del reloj interno nos permite hacer algunas predicciones importantes sobre la forma en la que estos ratones pueden responder al tratamiento con drogas”, dijo Antoch. “Por lo tanto, los defectos en los genes *Clock* o *Bmal1*, que esencialmente disminuyen los ciclos del reloj interno pueden producir efectos muy diversos cuando se los compara con los defectos en el gen *Cryptochrome*, el cual, en cambio, ‘traba’ al reloj circadiano en el punto más activo de su ciclo”.

Los relojes biológicos funcionan en el cerebro así como en el pulmón, el hígado, el corazón y los músculos esqueléticos. Funcionan con un ciclo de 24 horas o circadiano (del latín, que significa “aproximadamente un día”) que gobierna funciones tales como el dormir y el despertar, el descanso y la actividad, el equilibrio de los fluidos, la temperatura del cuerpo, el rendimiento cardíaco, el consumo de oxígeno y la secreción de las glándulas endocrinas.

En sus experimentos, los investigadores midieron el peso corporal de los animales como indicador de la respuesta a la droga anticancerígena. Descubrieron que los ratones mutantes *Clock* y los ratones knock-out *Bmal1* mostraron una alta sensibilidad a la droga en cualquier momento que fuera administrada -tanto como si la droga fuera administrada temprano por la mañana o tarde por la noche-. En cambio, los ratones knock-out *Cryptochrome* resultaron ser más resistentes a la droga que los ratones normales todo el tiempo.

Los investigadores entonces probaron si este efecto podría deberse a las diferencias en la activación metabólica de la droga anticancerígena, pero no encontraron esencialmente ninguna. “Esto fue una verdadera sorpresa, porque algunas de las enzimas involucradas en la activación de CY en el hígado presentan ritmos circadianos”, dijo Takahashi. “Pensamos que el hígado podría activar la droga de forma más fuerte a algunas horas o desintoxicarla con menos eficacia, o se podrían dar ambas situaciones”.

Sin embargo, cuando los investigadores analizaron la actividad de las células B del sistema inmune de los animales knock-out, encontraron evidencias de que la actividad de los genes *Clock* y *Bmal1* determinaban la sensibilidad de las células a CY.

“Por lo tanto, este artículo nos da el conocimiento mecanístico específico sobre la función de los ritmos circadianos en la sensibilidad a tales drogas”, dijo Takahashi. “Ésta no es una diferencia metabólica vaga entre el día y la noche. Es una diferencia tangible en el sistema inmune que influye en la sensibilidad”.

Los resultados bien podrían extenderse a los efectos de otras drogas anticancerígenas, así como también a la radioterapia y podrían proporcionar un fundamento para ajustar la sincronización de la quimioterapia para hacerla menos tóxica. “Existe un uso clínico de estos resultados que es mucho más importante”, dijo Antoch, “ya que proporcionan un fundamento para el desarrollo de drogas que pueden mejorar el índice terapéutico a través de la modulación del reloj circadiano. Ya hemos comenzado a analizar conjuntos de compuestos químicos en base a su capacidad de afectar esta función. También estamos planeando estudios adicionales para descubrir las señales moleculares que van de la maquinaria circadiana hacia el sistema inmune, las que podrían resultar ser útiles blancos de ataque de drogas”.