

30 DE AGOSTO DE 2000

Un tratamiento dual de drogas previene la formación de tumores de colon en ratones

Al combinar un compuesto semejante a la aspirina con una droga que inhibe la actividad del factor de crecimiento epidérmico, los científicos han eliminado casi completamente los pólipos precancerosos de colon, en ratones susceptibles a desarrollar tumores de colon.

Si la estrategia de combinación de drogas funciona en estudios animales adicionales y, luego, en ensayos clínicos con humanos, podría convertirse en una poderosa terapia preventiva para el cáncer de colon humano, la segunda causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos. Actualmente, más de la mitad de la población occidental desarrolla pólipos intestinales, y cerca del diez por ciento de estos casos se hacen malignos.

"Lo más sorprendente fue que cerca de la mitad de los ratones tratados no presentó ningún tumor en absoluto, que era algo sin ningún precedente."

— Bert Vogelstein

El investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), Bert Vogelstein, el asociado al HHMI, Christopher Torrance y sus colegas en el Centro de Oncología de la Universidad Johns Hopkins y Wyeth-Ayerst Research, informaron que la terapia de combinación de las drogas sulindac y EKB-569 bloqueó con éxito el desarrollo de pólipos precancerosos en ratones. Los ratones poseen un defecto genético similar al encontrado en seres humanos con poliposis adenomatosa familiar (PAF), un síndrome que confiere susceptibilidad al cáncer de colon. Los investigadores publicaron sus resultados en el número de septiembre de 2000 de la revista *Nature Medicine*.

El sulindac es una droga antiinflamatoria no esteroidea (NSAID, por sus siglas en inglés) que se ha utilizado extensamente para ayudar a prevenir el desarrollo de pólipos intestinales que pueden conducir al cáncer de colon. Desafortunadamente, el uso de NSAID en la prevención del cáncer de colon se ha limitado porque la administración crónica de NSAIDs puede producir

una toxicidad significativa en los pacientes. El EKB-569 es una droga nueva, desarrollada en Wyeth-Ayerst Research, que inhibe la actividad del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés), que se sabe está implicado en el desarrollo de los tumores de colon.

Los científicos encontraron que la combinación del sulindac y del EKB-569 redujo en más del 95 por ciento el número de pólipos cancerosos. En contraposición, el 100 por ciento de los ratones de un grupo control que no recibió las drogas, desarrollaron tumores múltiples.

"Lo más sorprendente fue que cerca de la mitad de los ratones tratados no presentó ningún tumor en absoluto, que era algo sin ningún precedente", dijo Vogelstein. "E incluso, los animales que presentaron tumores tenían solamente uno o dos, comparado con los ratones sin tratar del control que desarrollaron un promedio de 20 tumores. En consecuencia, nos entusiasamos mucho con esos resultados".

Es particularmente importante, dijo Vogelstein, que el uso de EKB-569 permitió que los científicos redujeran la dosificación eficaz del sulindac a un cuarto de la cantidad que produce protección cuando éste se administra solo.

Vogelstein acentuó que los nuevos resultados nos muestran la importancia de la investigación y el desarrollo de tratamientos preventivos para el cáncer. El poder del tratamiento dual de drogas, dijo Vogelstein, recae en el hecho de que cada droga inhibe una vía metabólica de señalización distinta, pero importante para la generación de células malignas. Mientras que el EKB-569 inhibe la vía de señalización del EGF, el sulindac inhibe a las ciclooxigenasas (COX, por sus siglas en inglés) y a otras proteínas que estimulan la proliferación celular, la angiogénesis y otros procesos claves para la formación de los tumores.

"Las estrategias preventivas, en general, no han sido objeto de tanta investigación como las estrategias terapéuticas", dijo Vogelstein. "Y como dice el viejo refrán 'más vale prevenir que curar', que es lo que definitivamente pasa con los cánceres".

Vogelstein dijo que se deben hacer extensos ensayos de toxicidad en animales antes de que los ensayos clínicos de la terapia dual de drogas puedan comenzar en seres humanos. Anticipó que tales ensayos podrían comenzar en un año.

"Planeamos realizar ensayos de toxicidad particularmente rigurosos en animales, porque con la metodología de la quimioprevención-cuando uno se propone tratar a pacientes que no presentan ningún síntoma-es necesaria una mayor precaución", dijo Vogelstein. Afortunadamente, observó, el sulindac se ha utilizado en la clínica por años, y la combinación con EKB-569 permite que la dosificación del sulindac se pueda reducir considerablemente.

En un artículo en *News and Views* en el mismo número de revista *Nature Medicine*, Rajnish Gupta y Raymond Dubois en el Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt, escriben: "Los resultados de Torrance y

colaboradores, pueden promover el eventual desarrollo de regímenes combinatorios eficaces para la prevención de cáncer en seres humanos, permitiéndonos ser optimistas sobre el desarrollo de estrategias eficaces para la prevención del cáncer".