

03 DE NOVIEMBRE DE 2000

Proteína involucrada en la muerte celular afecta la eficacia de una droga contra el cáncer

Las células de cánceres de colón humanos que carecen de un activador específico de la muerte celular programada, pueden evitar ser eliminadas por una droga que se utiliza ampliamente para prevenir el desarrollo de cáncer de colón. El descubrimiento sugiere que la terapia con drogas cuyo objetivo es la prevención del cáncer, podría ser mejorada teniendo en cuenta la capacidad de las células cancerígenas para producir las mutaciones que inactivan las vías normales de la muerte celular.

"Estos estudios proporcionan buenas pistas iniciales de que un solo gen puede controlar totalmente el efecto de agentes quimiopreventivos en una célula cancerígena humana", dijo Bert Vogelstein, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en el Centro de Oncología de la Universidad Johns Hopkins. "Este descubrimiento implica que el uso de múltiples drogas que previenen cáncer probablemente será una estrategia de preferencia en quimioprevención, especialmente en los tumores que son altamente mutables", dijo.

"Muchos investigadores están comenzando a creer que es tan o más razonable intentar identificar formas de prevenir el cáncer. Pero debemos hacer un esfuerzo substancial para entender cómo funcionan los pocos agentes quimiopreventivos que se conocen."

— Bert Vogelstein

En un artículo publicado en el número del 3 de noviembre de 2000, de la revista *Science*, Vogelstein y sus colegas en Hopkins mostraron que la anulación del gen *Bax* en células de cáncer de colón hace que esas células se vuelvan totalmente resistentes a las dosis estándares de sulindac, una droga antiinflamatoria no esteroidea (AINE) que previene que los pólipos del colón lleguen a ser cancerosos.

"Nunca hemos visto un efecto tan dramático y profundo como esta resistencia total al sulindac generada por la anulación de un solo gen", dijo Vogelstein. "Vimos una resistencia completa al efecto promotor de muerte de la droga y a sus efectos de inhibición en el crecimiento a largo plazo. Cuando observamos los efectos de la anulación de otros genes en estas mismas células, sólo vimos una atenuación en la respuesta".

Según Vogelstein, los resultados fueron una sorpresa porque estudios anteriores no indicaban que la supresión de BAX podría proteger a las células epiteliales colorrectales de la muerte celular programada, también llamada apoptosis. Esto pudo haberse debido a que los estudios fueron hechos en células de ratón, mientras que los nuevos estudios fueron realizados en células humanas.

El equipo de Vogelstein abordó el problema utilizando células cancerígenas humanas para explorar la respuesta apoptótica de las células knock-out al compuesto quimioterapéutico 5-fluorouracil. Las células usadas en el experimento eran las células cancerígenas colorrectales que son comúnmente utilizadas para los estudios de anulación de genes. Los científicos utilizaron tres métodos distintos para perturbar los genes *Bax* en las células cancerígenas, con el fin de demostrar de forma rigurosa que la deficiencia de BAX era la responsable de hacer que las células se vuelvan resistentes al sulindac.

Experimentos adicionales revelaron que la alteración de la proporción existente entre BAX pro-apoptótico y una proteína antiapoptótica conocida como Bcl-X_L, generaba resistencia al sulindac. "Se ha sabido por años que la proporción entre miembros pro y antiapoptóticos de esta familia de genes puede ser un factor de control de la apoptosis", dijo Vogelstein. "Ahora hemos encontrado que estos AINEs no afectan la expresión de BAX; simplemente reducen la expresión de Bcl-X_L. Cuando se tratan células normales con estas drogas, la proporción entre BAX y Bcl-X_L aumenta y las células mueren. Pero si se anula el gen *Bax*, entonces la razón es cero, y las células viven sin que importe si Bcl-X_L sube o no".

Vogelstein dijo que esta detallada comprensión de las respuestas de las células cancerígenas a las drogas preventivas de cáncer es importante para que las estrategias quimiopreventivas sean exitosas. "Hasta ahora, el esfuerzo dedicado a la terapia del cáncer, ya sea medido en horas o en dólares gastados, es quizás un millón de veces mayor que el esfuerzo dedicado a las metodologías preventivas", dijo. "Muchos investigadores están comenzando a creer que es tan o más razonable intentar identificar formas de prevenir el cáncer. Pero debemos hacer un esfuerzo substancial para entender cómo funcionan los pocos agentes quimiopreventivos que se conocen".