

Nuevos desarrollos en el tratamiento del cáncer

Fabio Salamanca-Gómez*

Uno de los retos más importantes en el tratamiento de la patología humana lo constituye el controlar el crecimiento desordenado e incontrolable de las células malignas y el poder evitar o controlar la aparición de las metástasis.

Los nuevos desarrollos en el campo de la biología molecular han permitido no sólo un diagnóstico más temprano y preciso de las entidades malignas y la identificación presintomática de individuos susceptibles a algunas neoplasias, sino que también han permitido avizorar alentadoras perspectivas para su tratamiento.

Como la angiogénesis es un factor fundamental para el crecimiento de los tumores, se han desarrollado estrategias con el objeto de inhibir este proceso. Así, algunas drogas inhiben directamente la vascularización de los tumores¹ mientras que ciertos péptidos conjugados a agentes antitumorales pueden atacar selectivamente las células endoteliales angiogénicas. En este sentido, un avance notable se obtuvo cuando pudo demostrarse que en animales de experimentación, péptidos conjugados al agente antitumoral doxorubicina inducían la regresión de tumores mucho más efectivamente y con menos efectos colaterales que cuando se utilizaba la doxorubicina sola.²

Otra estrategia exitosa ha consistido en utilizar péptidos proapoptóticos que funcionan a través de receptores inductores de muerte celular. En este año Ellerby y colaboradores³ han informado de la actividad antitumoral de péptidos de sólo 21 a 26 aminoácidos que permiten su internamiento en las

células blanco y que, una vez dentro de las células tumorales, inducen cambios irreversibles en las membranas de sus mitocondrias, por lo que destruyen selectivamente a las células malignas.

El otro reto formidable lo constituye el desentrañar los mecanismos involucrados en la aparición de las metástasis. Como se sabe, este proceso requiere no sólo de la neo-angiogénesis sino también de la invasión por las células tumorales de las membranas basales y de la matrix extracelular. Se ha investigado en los últimos años con mucho detalle, el papel que tienen en esta acción las serina y cisteína proteasas y las metaloproteinasas de la matrix celular.

Estas enzimas participan en la angiogénesis y como rompen dominios de los factores de crecimiento unidos a las membranas celulares, liberan péptidos que tienen actividad mitogénica y también contribuyen al crecimiento de las células tumorales y de las células vasculares endoteliales.

Sin embargo, hay otros componentes muy importantes involucrados en el proceso de las metástasis que se relacionan con los glicosaminoglicanos, principalmente los proteoglicanos del heparan sulfato, los cuales contienen una proteína covalentemente unida a los heparan-sulfato-glicosaminoglicanos. La enzima que separa las cadenas laterales de estos compuestos es la heparanasa la cual se libera de las plaquetas cuando existe daño tisular, pero también es utilizada por las células tumorales en los procesos de invasión y metástasis.

*Académico Titular.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Fabio Salamanca. Jefe Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. Apartado Postal 12-951 México, D.F. 03020

Un paso reciente trascendental ha sido el aislamiento del gen que codifica para la heparanasa humana. Este logro fue alcanzado por dos grupos en forma independiente: uno de Israel⁴ y el otro de Australia.⁵ Vlodavsky y colaboradores⁴ clonaron el gen en células placentarias y en hepatomas humanos, mientras que Hulett y colaboradores⁵ lo hicieron en plaquetas humanas y en células de adenocarcinoma metastásico en las ratas. Ambos grupos demostraron que la expresión del mRNA en las células tumorales correlaciona con su potencial metastásico.

Estos significativos hallazgos abrieron la oportunidad de emplear inhibidores de la heparanasa como drogas antimetastásicas. El grupo Australiano pudo demostrar que el inhibidor de la heparanasa conocido como PI-88 redujo en 90% el número de tumores en el pulmón formados por células de cáncer de mama inyectadas en las ratas y, al reducir el aporte sanguíneo, redujo en más de la mitad el tamaño de los tumores primarios.⁶

La otra vía para el tratamiento de las neoplasias es la de bloquear las proteinquinásas activadas por mitógenos conocidos como MAP, por sus siglas en inglés. Las quinásas ERK1 y ERK2 son activadas mediante fosforilaciones iniciadas por el proto-oncogen *ras*, el cual activa primero a Raf1 y secuencialmente se van activando MEK1, que es la MAP quinasa quinasa, p44^{MAPK} (ERK1) y p42^{MAPK} (ERK2).

En un reciente trabajo Sebolt-Leopold y colaboradores⁷ informan el descubrimiento de un inhibidor muy potente y selectivo de la quinasa MEK1.

Los autores suministraron por vía oral el compuesto PD 184352 a ratones con carcinoma de colon tanto de origen murino y lograron una reducción del crecimiento de los tumores de cerca de 80 por ciento. El compuesto inhibió selectivamente esta quinasa y no tuvo efectos de toxicidad.

Por otra parte, el sarcoma de Kaposi es la neoplasia más frecuentemente asociada con la infección del virus del SIDA. La enfermedad se ha tratado con interferón- α , con agentes citotóxicos y antivirales. Se han intentado también tratamientos con inmunotoxinas o con citocinas cuyos receptores se expresan en las células tumorales, lo que se conoce como citotoxinas. Husainy colaboradores⁸ han desarrollado una citotoxina recombinante hecha de interleucina-4 fusionada a una exotoxina de *Pseudomonas* la cual suprimió los tumores de

Kaposi transplantados a ratones atímicos. La linfopenia y la caquexia inducidas por estos tumores también fueron prevenidas por el tratamiento.

Otra línea de investigación para el tratamiento del cáncer ha sido el desarrollo de vacunas de DNA. Este campo ha recibido un nuevo impulso con el trabajo de Ying y colaboradores⁹ quienes han desarrollado una vacuna autoreplicante de RNA para el tratamiento de los tumores.

Una sola inyección intramuscular, del inmunógeno autoreplicante de RNA despertó una respuesta específica de anticuerpo y de células T CD8⁺. Los ratones fueron protegidos del crecimiento de tumores cuando se les inyectaron células malignas por vía intravenosa y el tratamiento de inmunización prolongó la vida de animales con tumores ya establecidos.

Finalmente, también hay alentadoras perspectivas para el tratamiento de las leucemias. Uno de los avances importantes en este campo ha sido el empleo del ácido retinoico en la leucemia mieloide aguda promielocítica o AML3, que presenta la translocación cromosómica específica t(15;17). Sin embargo, esta terapia no es efectiva para los otros subtipos de leucemia mieloide aguda.

Se sabe que el antígeno de superficie CD44 se expresa en los blastos de todos los subtipos de la leucemia mieloide aguda por lo que el empleo de anticuerpos monoclonales contra esta proteína podría inducir la diferenciación de los blastos en estos pacientes.

Recientemente Charrad y colaboradores¹⁰ en Francia, han logrado inducir la diferenciación de blastos aislados de sangre periférica o de médula ósea de pacientes con cualquier subtipo de leucemia de la AML1 a la AML5, en presencia de anticuerpos monoclonales dirigidos contra las moléculas CD44 o contra su ligando natural, el hialuronan.

Todos estos trabajos abren nuevas posibilidades para el tratamiento del cáncer y permiten abrigar fundadas esperanzas para un mejor control de esta patología de tan devastadoras consecuencias, en los años iniciales del próximo milenio.

Referencias

1. **Arap W, Pasqualini R, Ruoslahti E.** Chemotherapy targeted to tumor vasculature. *Curr Opin Oncol* 1998;10:560-565.

2. **Arap W, Pasquallini R, Ruoslahti E.** Cancer treatment by targeted drug delivery to tumor vasculature in a mouse model. *Science* 1998;279:377-380.
3. **Ellerby HM, Arap W, Ellerby LM, Kain R, Andrusia KR.** Anti-cancer activity of targeted pro-apoptotic peptides. *Nature Med* 1999;5:1032-1038.
4. **Vlodavsky I, Friedman Y, Elkin M, Aíngom H, Atzmon R et al.** Mammalian heparanase: Gene cloning, expression and function in tumor progression and metastasis. *Nature Med* 1999;5:793-802.
5. **Hulett MD, Freeman C, Hamdorf BJ, Baker RT, Harris MJ, Parish CR.** Cloning of mammalian heparanase, an important enzyme in tumor invasion and metastasis. *Nature Med* 1999;5:803-809.
6. **Finkel E.** Potential target found for antimetastasis drugs. *Science* 1999;285:33-34.
7. **Sebolt-Leopold JS, Dudley DT, Herrera R, Van Becelaere K, Wiland A et al.** Blockade of the MAP kinase pathway supresses growth of colon tumors in vivo. *Nature Med* 1999;5:810-816.
8. **Husain SR, Kreitmay RJ, Pastan I, Puri RK.** Interleukin-4 receptor-directed cytotoxin therapy of AIDS-associated Kaposi's sarcoma tumors in xenograft model. *Nature Med* 1999;5:817-822.
9. **Ying H, Zaks TZ, Wang RF, Irvine KR, Kammula US et al.** Cancer therapy using a self-replicating RNA vaccine. *Nature Med* 1999;5:823-827.
10. **Charrad RS, Li Y, Delpech B, Balitrand N, Clay D et al.** Ligation of the CD44 adhesion molecule reverses blockage of differentiation in human acute myeloid leukemia. *Nature Med* 1999;5:669-676.