

Nuevas terapias contra el cáncer

Fabio Salamanca-Gómez*

Como resultado del metabolismo celular se forman radicales superóxido (O_2^-) las cuales afectan la multiplicación y la sobrevivencia de las células y están relacionadas con fenómenos tan importantes como el envejecimiento y la transformación neoplásica.

Las células tumorales se caracterizan por un notable incremento en su metabolismo y, por lo mismo, por una producción excesiva de radicales superóxido.

Para eliminar estos radicales las células cuentan al menos con dos enzimas fundamentales: la superóxidodismutasa 1 y la superóxidodismutasa 2. La primera es soluble, es cobre-zinc dependiente y su locus está localizado en el brazo largo del cromosoma 21 (21q22.1). La dismutasa 2 es mitocondrial, es dependiente de manganeso y su locus se encuentra en el brazo largo del cromosoma 6 (6q21).

Si bien las células tumorales incrementan la producción de radicales superóxido, se caracterizan también por una baja actividad enzimática de las superóxidodismutasas.¹ Una estrategia, entonces, para tratar los tumores sería intentar bloquear estas enzimas en las células neoplásicas con el objeto de hacerlas más sensibles a los radicales libres que ellas mismas están generando. Esta estrategia ha sido probada recientemente con mucho éxito por Huang y colaboradores.²

Estos autores utilizan un producto originado del metabolismo del estradiol, el 2-metoxi-estradiol, que no puede unirse al receptor de estrógenos³ pero que tiene dos efectos muy interesantes: por una parte, incremento la producción de p53,⁴ un gen supresor que se encuentra mutado en la mayoría de las neoplasias en el humano, y por la otra, el compuesto induce la muerte celular o apoptosis de las células tumorales.⁵

Huang y colaboradores² probaron el 2-metoxi-estradiol en células leucémicas de distintos tipos, con p53 normal o con p53 mutado y en todos los casos obtuvieron una reducción significativa de las células malignas.

El agente antitumoral debe atacar las células neoplásicas pero dejar indemnes las células normales. Huang y colaboradores² ensayaron el compuesto en linfocitos normales de ocho donadores sanos, tanto no estimulados como estimulados en cultivo con fitohemaglutinina para inducir la transformación blástica, ya que los linfocitos son células quiescentes. En ningún caso se encontró reducción en la sobrevivencia de estas células.

Se suponía que el 2-metoxi-estradiol sólo podía ejercer los efectos antitumorales bloqueando la neoformación de vasos sanguíneos. Sin embargo, Huang y colaboradores² demostraron que tal efecto se debe a que el compuesto suprime la actividad de las dos superóxidodismutasas y comprobaron cla-

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

ramente el daño a la integridad de la membrana mitocondrial y la liberación de citocromo C en las células tumorales atacadas por el 2-metoxiestradiol.

Otros compuestos, especialmente iones, como azidas y cianidas también pueden bloquear a las superóxidodismutasas pero resultan muy tóxicos para ser empleados como agentes antitumorales.

El aumento de los radicales superóxido y el daño que estos ocasionan a las células tumorales cuando son tratadas con 2-metoxiestradiol, explica también el incremento inducido por este compuesto, en las concentraciones de p53, ya que esta molécula, denominada el guardián del genoma, es la encargada de inducir la muerte celular o apoptosis.

Es alentador que un metabolito derivado del estradiol tenga estas aplicaciones terapéuticas. Es seguro que en breve plazo se contará con compuestos más eficientes y específicos en el bloqueo de las superóxido dismutasas.

Referencias

1. **Shulgakovskaya T, Sumegi L, Gal D.** *In vivo* experimental studies on the role of free radicals in photodynamic therapy. I. Measurement of the steady state concentration of free radicals in tumor tissues of mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;95:581-587.
2. **Huang P, Feng L, Oldham EA, Keating MJ, Plunkett W.** Superoxide dismutase as a target for the selective killing of cancer cells. *Nature* 2000;407:390-395.
3. **Cushman M, He HM, Katzenellenbogen JA, Lin CM, Hamel E.** Synthesis, antitubulin and antimetabolic activity, and antitoxicity of analogs of 2-methoxy estradiol, an endogenous mammalian metabolite of estradiol that inhibits tubulin polymerization by binding to the colchicine binding site. *Med Chem* 1995;38:2041-2049.
4. **Mukhopadhyay T, Roth JA.** Superinduction of wild-type p53 protein after 2-methoxy estradiol treatment of Ad5p53-transduced cells induces tumor cell apoptosis. *Oncogene* 1998;17:241-246.
5. **Fotsis T et al.** The endogenous estrogen metabolite 2-methoxy estradiol inhibits angiogenesis and suppresses tumor growth. *Nature* 1994;368:237-239.