

Medicina molecular

Non multum sed multa et nos mutamur

Mecanismos tumorigénicos y tratamiento del cáncer: ¿Mucho ruido y pocas nueces?

Cor. M.C. Mario Castañeda*

Tiempo ha transcurrido desde que la administración de Richard Nixon lanzara su «Lucha contra el Cáncer» y una gran cantidad de trabajo se ha realizado en los laboratorios biomédicos intentando entender los procesos del cáncer con la esperanza de poder diseñar tratamientos racionales para su control y eventual cura; sin embargo, la mejor opción que

a la fecha el médico puede ofrecer al paciente de cáncer es la resección completa. El cirujano, en su práctica diaria, bien puede reírse de todo lo que los investigadores hablan sobre los mecanismos del cáncer y casi sólo utiliza a éstos en sus pláticas académicas quizá para no parecer anticuado. Si el tratamiento quirúrgico no es la primera elección, o es insuficiente, el paciente es tristemente referido (sentenciado podríamos decir) a protocolos empíricos de radio y quimioterapia. Todo este cuadro contrasta con la gran excitación, y hasta alegría racional sí, de trabajar en investigación sobre el cáncer y conocer los sofisticados y bellos mecanismos que tanto el organismo hospedero como la célula cancerosa po-

* Hospital Militar Regional, Veracruz, Ver.

Correspondencia:
Cor. M.C. Mario Castañeda
Escuela militar de Graduados de Sanidad
Sub dirección de investigación.

nen en juego en su diaria, constante y *competitiva* interacción. ¿Hasta cuándo esta esquizofrenia?

Indagar y conocer los mecanismos de la vida será siempre un deleite mental el cual, lejos de ser hedonista, intenta siempre ser fértil; a pesar de las opiniones en contra que sólo reflejan ignorancia sobre la gran ignorancia humana ante su vida y su mundo. ¡Sí, todavía a más de dos mil años después de aquel griego! Bueno, pero hablemos de frutos. ¿Pero cuáles frutos dirían ustedes? Si bien el fruto a que me refiero está un tanto cuanto verde para una lacerante comunidad actual en pena, el fruto existe y es un virus anticanceroso.

Un virus que, a diferencia de cirugía, radio y quimioterapia, destruye sólo a la célula cancerosa sin importar dónde se encuentre ni en íntimo contacto con que células sanas. Penetra la célula, detecta si es cancerosa o no y en caso positivo la destruye: un virus «inteligente» al servicio de la medicina. Además, si la dosis viral inicial resultara insuficiente para infectar a todas las células cancerosas, en distinción a la terapia génica que depende de la eficiencia de la transferencia génica, los nuevos viriones, producto de la replicación viral en la célula cancerosa lisada, invaden otras células cancerosas inicialmente no infectadas. Bonito, tan bonito que se encuentra ya en la fase I de sus ensayos clínicos (con administración directa intratumoral o intraperitoneal). El virus no es producto de un «sabio» que vaya a ocupar una silla en alguna institución médica, aunque existe una silla financiera en esta época de la biotecnología, sino un producto de todo este trabajo en las trincheras de la investigación en cancerología y su nombre es ONYX015 (de ONYX Pharmaceuticals en Richmond, CA).

Nuestro conocimiento sobre la relación causal entre virus y cáncer se remonta hacia 1911 cuando Peyton Rous del Instituto Rockefeller la reportó por primera vez en aves.¹ Unos 20 años después, reportes de Shope, Bittner y Gross la establecieron en mamíferos.² Después pasamos a infecciones líticas y lisogénicas, a retrovirus, a oncogenes y proto oncogenes, a receptores virales y cinasas en la transducción de la señal externa, e, independientemente de virus, a reguladores del ciclo celular y a la existencia de genes supresores tumorales (o reguladores negativos del ciclo celular) cuya doble inactivación (homocigota, como en retinoblastoma por ejemplo) causa cánceres no virales. La vida, aunque endiablidamente sofisticada y variada, presenta caminos comunes y los mecanismos tumorales virales y los celulares presentan una encrucijada donde las proteínas virales y las celulares interaccionan en la regulación del ciclo celular. La célula normal presenta la capacidad intrínseca de transformación ante el evento de la inactivación de sus genes supresores y los virus, nada ineficientes, aprovechan esta vía para reproducirse (así como la célula para controlar, a su vez, la infección viral³) y, «a la peón de ajedrez», provocan cáncer al producir proteínas que directamente inactivan a las proteínas de esos genes supresores o les impiden su acción reguladora sobre el DNA celular. Esta conjunción es la que precisamente se explota en el diseño de ONYX015.⁴

Uno de los genes supresores tumorales, y que parece ser importante en envejecimiento, es el *p53*. Este gen se en-

cuentra inactivado (y es causa de) en más de la mitad⁵ de todos los cánceres humanos (en el de células no pequeñas de pulmón 60%, colon 50%, mama 40%, cabeza y cuello 60%, ovario 60%), en familias con Li-Fraumeni (mutación en la línea germinal) y en la adquisición de resistencia a la quimio y radioterapias (las cuales actúan activando *p53* quien a su vez causa apoptosis). Ratones nulos en *p53* se comportan como los humanos con Li-Fraumeni.⁶ La reconstitución de la función normal de la proteína *p53* suprime el crecimiento de las células tumorales al bloquear el ciclo celular y producir apoptosis.⁷ Este gen es activado cuando en la célula ocurre síntesis de DNA extraño como sucede en la infección y replicación viral. Los virus, por su parte (adenovirus, SV40 y del papiloma humano) codifican y producen proteínas que inactivan a la *p53* y aseguran así su replicación. La proteína *p53* ejerce su acción al enlazarse de manera específica a ciertas regiones del DNA celular. La reacción de enlace está alostérica y negativamente regulada por el dominio proteico del extremo carboxilo terminal de la misma proteína. Laboratorios en EUA, Alemania y Suecia están trabajando en el rescate (a través de este mecanismo de regulación alostérica) de la función supresora del crecimiento de la proteína *p53* mutada y ensayos preliminares con un péptido sintético (que tendrá que substituirse por una molécula no degradable) están dando resultados positivos. En cuanto a ONYX015 (un adenovirus), las dos proteínas de la región temprana 1B (E1B) de los adenovirus son quienes inactivan la función de *p53*. La E1B de 19 kilodaltones (kDa) actúa en regiones a la derecha de *p53* e inhibe apoptosis. La de 55 kDa se asocia con la *p53*, previene su enlace a DNA y permite así la replicación viral.⁸

Dado que la función de *p53* debe ser bloqueada para que exista replicación viral, el grupo Farmacéutica ONYX razonó que un adenovirus (por ser un virus de baja patogenicidad tipo resfriado común y con eficiencia infectiva alta) sin la expresión de E1B-55 kDa debería: a) presentar una limitación importante de su replicación en células normales y b) multiplicarse en (y *lisar* células) cancerosas sin la función *p53*. El ONYX015 es dicho virus. Los experimentos muestran que las células normales humanas son resistentes (en dos órdenes de magnitud comparadas con las cancerosas) a la lisis dependiente de la replicación de ONYX015 y que numerosas y diversas líneas de carcinoma humano son destruidas. Además es importante en casos de resistencia tumoral adquirida a drogas, la adición de cis-platino o de 5-fluorouracilo aumenta la eficiencia de ONYX015 (en experimentos de sobrevivencia de ratones desnudos con xenoinjertos tumorales humanos). Desde luego que muchos detalles requieren ser todavía esclarecidos pero los ensayos clínicos en progreso darán luz sobre ellos. Por primera vez estamos sintiendo tierra firme en la terapéutica anticancerosa; sobretodo en tumores donde la reducción de la masa es de gran beneficio para el paciente (cerebrales primarios y de cabeza y cuello, por ejemplo) y, de manera obvia, para tratar la «cama quirúrgica» produ-

cida por la resección de tumores con riesgo alto de recurrencias locales.

Referencias

1. Rous P. Transmission of a malignant new growth by means of a cell-free filtrate. *J Amer Med Assoc* 1911; 56: 198-201.
2. Rubin H. Virología tumoral cuantitativa. En: Castañeda M. *Antología de Biología Molecular*. 2ª ed. Dir Gral Publs UNAM 1985; 233-242.
3. Weinberg RA. The cat and the mouse games that genes, viruses, and cells play. *Cell* 1997; 88: 573-575.
4. Bischoff JR, Kirn DH, Williams A, Eise CH, Horn Ch, Muna M, Ng L, Nye JA y cols. An adenovirus mutant that replicates selectively in p53 deficient human tumor cells. *Science* 1996; 274: 373-376.
5. Chang F, Syrjanen S y Syrjanen K. Implications of p53 tumor-suppressor gene in clinical oncology. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1009-1022.
6. Denchower LA. Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumors. *Nature* 1992; 356: 215-221.
7. Yonish-Rouach E. Wild type p53 induces apoptosis of myeloid leukemic cells that is inhibited by interleukin 6. *Nature* 1991; 353: 345-347.
8. Yew PR y Berrk AJ. Inhibition of p53 transactivation required for transformation by adenovirus early 1B protein. *Nature* 1992; 357: 82-85.