

Evalúan FÁRMACOS ya existentes para frenar metástasis



Estudios prueban que el compuesto loperamida fue capaz de inhibir la respuesta biológica al 50 por ciento de las células de la línea MDA MB 231 de cáncer de mama



CLAUDIA VILLALOBOS

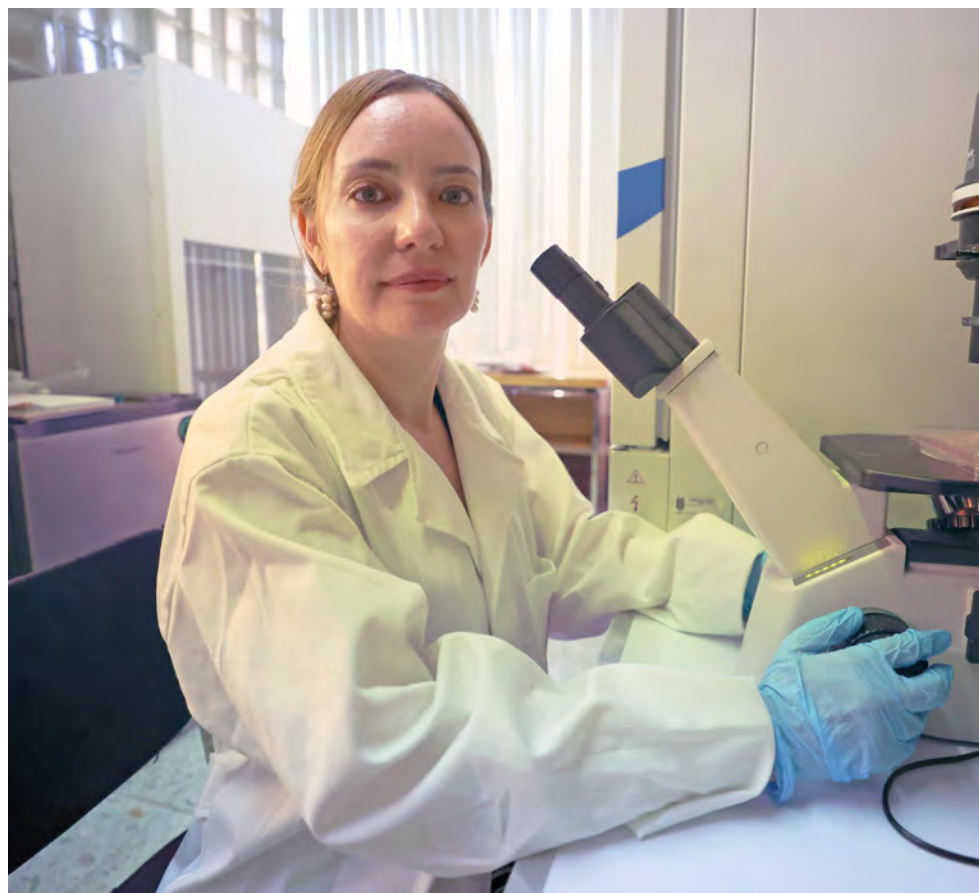
Si bien el reposicionamiento de fármacos (nuevos usos de medicamentos ya aprobados) no es una estrategia reciente para tratar enfermedades distintas para las que se crearon, con el auge de la bioinformática esta técnica ha despertado creciente interés en los científicos, ya que mediante el uso de la biología computacional es posible identificar con más facilidad sustancias activas, previamente autorizadas por instituciones como la Federal Drug Administration (FDA), candidatas a convertirse en nuevos tratamientos.

En ese contexto, la doctora Marlet Themis Martínez Archundia, científica de la Escuela Superior de Medicina (ESM), del Instituto Politécnico Nacional (IPN), ha cifrado sus esperanzas en esta metodología y, con el apoyo del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (Conahcyt), realiza un proyecto de ciencia de frontera enfocado a la búsqueda de moléculas de uso seguro que frenen la metástasis, con el propósito de sentar las bases para ofrecer tratamientos alternativos a personas que padecen cáncer.

CÁNCER DE MAMA Y DE CEREBRO

La doctora con nivel II en el Sistema Nacional de Investigadoras e Investigadores (SNI) refirió que su investigación se centra en el estudio de cáncer de mama porque es un problema de salud en México y en otros países de América Latina, cuyas cifras de mortalidad son elevadas, así como en el glioblastoma o cáncer de cerebro que, aunque su incidencia no es tan grande como la del primero, sus mecanismos de diseminación de células malignas a sitios diferentes al del tumor de origen (metástasis) son muy rápidos.

“La metástasis es muy preocupante porque en todo el mundo un alto porcentaje de las muertes por cáncer se deben a la metástasis, ya que, al dividirse las células y migrar a otros órganos, se disminuyen notablemente las posibilidades de vida. Por ello tenemos interés por frenar esta diseminación mediante la reposición de fármacos para conseguir



Marlet Themis Martínez Archundia, científica de la ESM y postdoctorada en Bioinformática por el Instituto Pasteur de París, Francia

que tratamientos de primera elección como la quimioterapia o la radioterapia tengan mayor éxito”, señaló la postdoctorada en Bioinformática por el Instituto Pasteur de París, Francia.

Como parte de la primera etapa del proyecto, la doctora Martínez Archundia y su equipo de trabajo utilizaron técnicas bioinformáticas para examinar alrededor de mil 600 compuestos y posteriormente realizaron estudios de acoplamiento molecular (docking) para predecir su afinidad con una proteína de membrana que juega un rol importante en la metástasis denominada Tetraspanina CD-151.

De esos compuestos analizados seleccionaron dos, que de acuerdo con los estudios *in silico* mostraban mayor afinidad para unirse a la Tetraspanina CD-151 y, con ello inhibir la metástasis, fenómeno que se presenta cuando este prótido interacciona con otra proteína de adhesión llamada Integrina alfa 3 beta 1, lo cual genera cascadas de señalización que provocan una división celular exacerbada implícita en el proceso de metástasis.

DATO DE INTERÉS

Se estima que en 2020 en el mundo hubo 20 millones de casos nuevos de cáncer, por lo que los distintos tipos de neoplasias constituyen una preocupación de salud pública en el orbe.



En ese sentido, la investigación pretende impedir la interacción entre ambas proteínas para evitar la diseminación de células malignas por todo el organismo, destacó la científica galardonada por el British Council como mentora en Ciencias en 2022.

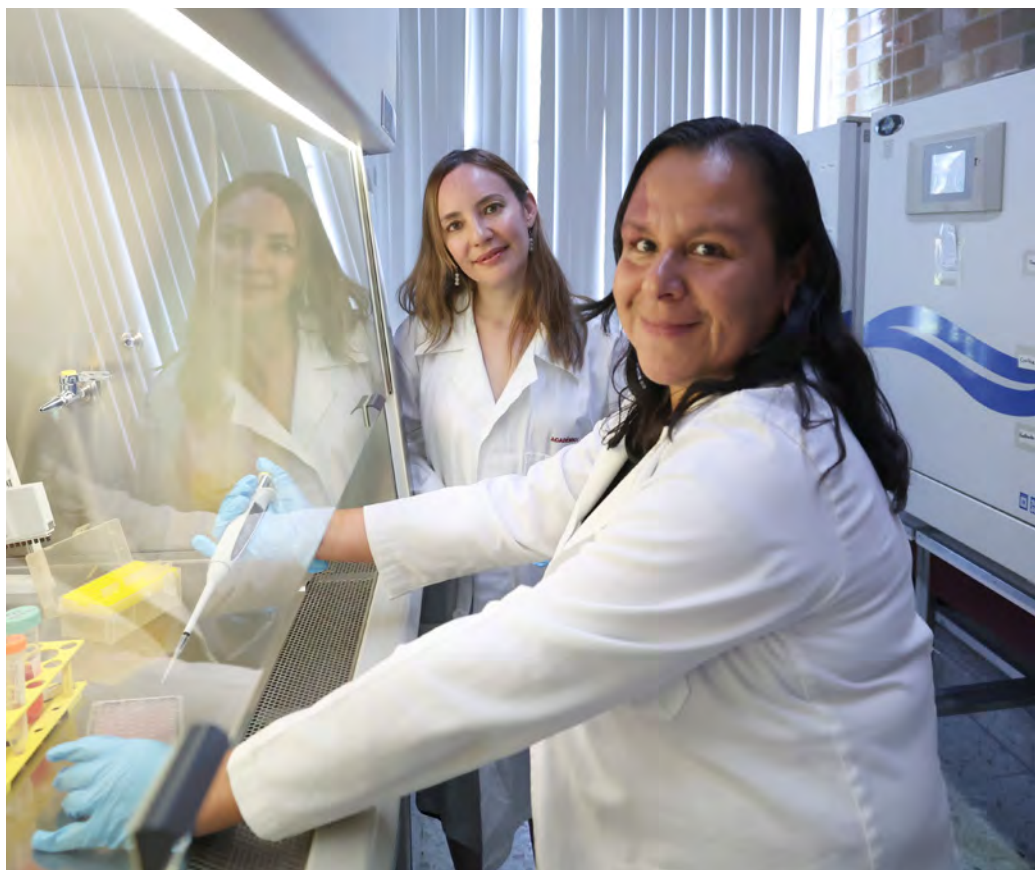
FÁRMACO POTENCIAL

De acuerdo con los estudios de acoplamiento molecular y la simulación de dinámica molecular por métodos *in silico*, los compuestos con mayor potencialidad para inhibir la unión entre las moléculas que intervienen en la metástasis fueron loperamida y glipizida, el primero utilizado contra enfermedades diarreicas y segundo para tratar la diabetes tipo 2.

La doctora Martínez Archundia mencionó que los ensayos con glipizida no tuvieron resultados favorables en ninguna línea celular de cáncer de mama ni de glioblastoma. Sin embargo, evaluaron la loperamida en dos líneas celulares de cáncer de mama, la MCF 7 y la MDA MB 231, y aunque con la primera no hubo respuesta, con la segunda observaron mecanismos para detener la migración.

Para realizar estos estudios se contó con la colaboración de la doctora Martha Cecilia Rosales Hernández, adscrita a la ESM e integrante del SNII, nivel III, quien tiene amplia experiencia en química medicinal y realizó la evaluación biológica de los compuestos en las líneas celulares.

"Estos resultados nos alientan para profundizar las investigaciones. Buscaremos aplicar la loperamida a concentraciones diferentes de la que se usó para ver si se incrementa la reducción de la metástasis", indicó la integran-



Martha Cecilia Rosales Hernández, investigadora de la ESM, tiene amplia experiencia en química medicinal

te de la Red Salud del IPN y de la Red MUFraMex (México-Francia).

SITIO DE UNIÓN

La autora con alrededor de 35 artículos publicados en revistas internacionales mencionó que para robustecer la investigación además se hizo un estudio del sitio exacto en el que se unen las proteínas Tetraspanina CD-151 e Integrina alfa 3 beta 1, con la idea de encontrar el sitio específico donde ocurre esa interacción.

El segmento en el que interaccionan ambas proteínas se conoce como motivo QRD, el cual, a nivel celular se localiza en el segundo bucle extracelular de la proteína. "Al conocer este sitio buscaremos que el blanco farmacológico evite que se genere la cascada de señalización que ocasiona la metástasis, así como conocer el comportamiento de su estructura a través de la dinámica molecular", precisó.

La experta politécnica señaló que las simulaciones de dinámica molecular

Como parte de la primera etapa del proyecto, la doctora Martínez Archundia y su equipo de trabajo utilizaron técnicas bioinformáticas para examinar alrededor de mil 600 compuestos





Cultivos de líneas celulares

son un método informático muy útil porque les ha permitido estudiar la evolución estructural. Dijo que “es como si tuviéramos una película de nuestra proteína en un sistema fisiológico en donde hay agua, iones, es una especie de microscopio para ver cómo se comporta nuestra proteína”.

La doctora Martínez Archundia aclaró que los resultados obtenidos hasta el momento son promisorios y la loperamida es un fármaco que pasó todas las pruebas toxicológicas y de seguridad y que por eso cuenta con la aprobación de la Federal Drug Administration, pero ello no significa que ya se tenga autorización para evaluarlo con pacientes que tengan cáncer de mama. Sin embargo, la publicación de los avances en revistas científicas podrán sentar las bases para conseguir la autorización y poder realizar ensayos clínicos más adelante.

El estudio de nuevos tratamientos contra el cáncer es complicado, debido a que cada línea celular posee distintos mecanismos y por eso el hecho de que un fármaco tenga éxito en un grupo de células no quiere decir que lo tendrá con todos, ejemplo de ello es la loperamida, que sólo tuvo efecto en una de las dos líneas celulares de cáncer de mama en las que se probó.

En el caso del cáncer de mama triple negativo, caracterizado por la ausencia de expresión de receptores de estrógeno, progesterona y crecimiento epidérmico humano (HER/B2), la investigadora politécnica refirió que es muy complicado encontrar un tratamiento, ya que las células malignas muestran alta sensibilidad y resistencia a quimioterapia y por ello es una neoplasia con muy mal pronóstico. “En este caso es difícil que la reposición de fármacos tenga éxito”, afirmó.

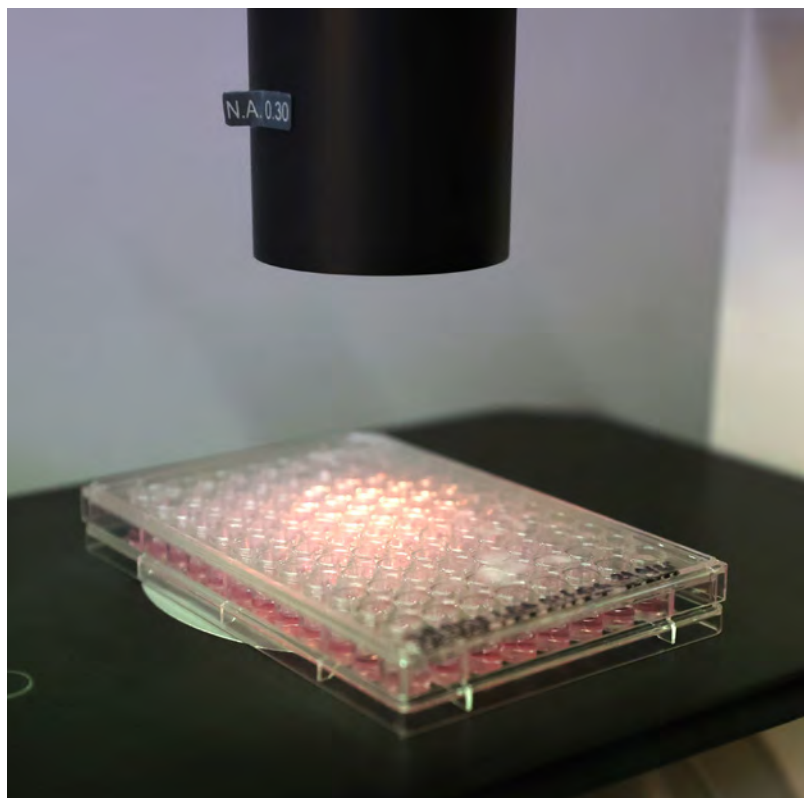
En cuanto al glioblastoma mencionó que continuarán ensayando la loperamida en distintas concentraciones y algunos fármacos que *in silico* fueron de los mejor evaluados podrían tener posibilidades altas para frenar la metástasis.

TERCERA ETAPA

Además de estar en proceso el artículo que reporta los resultados de la evaluación biológica, y con el propósito de contar con un estudio robusto, en breve se iniciará la evaluación de los compuestos en peces y microalgas para observar si a largo plazo pudieran tener efectos tóxicos en los efluentes donde se vierten. En esta parte del proyecto participará la doctora Miriam Azucena Hernández Zamora, investigadora de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB).

“Es muy importante esta parte del estudio, ya que es recomendable dar un tratamiento específico a los residuos provenientes de la industria farmacéutica, ya que si comprobamos que estos fármacos se pueden constituir como un tratamiento potencial contra la metástasis es importante incorporar a la investigación la parte del cuidado del medio ambiente”, puntualizó.

Finalmente, la doctora Martínez Archundia destacó la importancia de que los proyectos de ciencia de frontera como éste se realicen de manera interdisciplinaria e incluso transdisciplinaria, ya que cada etapa de la investigación requiere de distintos expertos, quienes al conjuntar sus esfuerzos potencializan el avance. ♀



Evaluación biológica de los compuestos de interés