

Cómo borrarle la memoria al cáncer

Ángela Posada-Swofford



¿Por qué el cáncer no se convierte en una célula de ojo, o de corazón o de lo que sea, sino que sabe que su esencia es ser maligna? La razón es que el cáncer, como todas las células del cuerpo, coloca pequeños memos aquí y allá, que le recuerdan que debe seguir reproduciéndose. Jay Bradner.

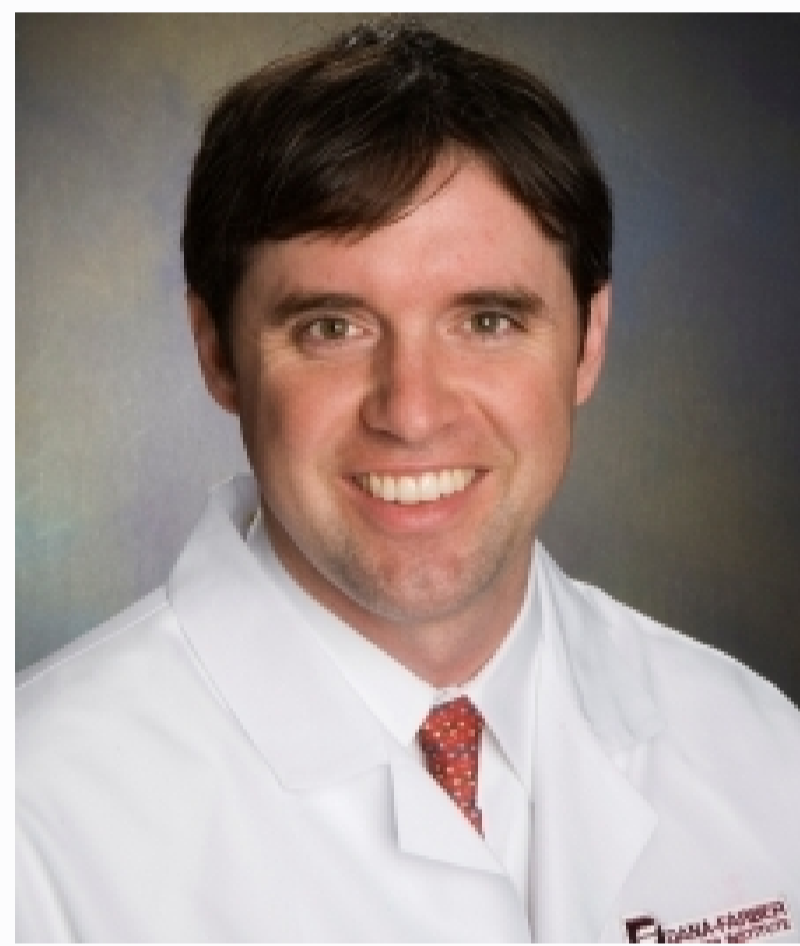
Estas letras incomprensibles a la mayoría de nosotros, son la cara de la nueva filantropía: CIC1=CC=C (C2 =N[C @@H](CC (OC(C) (C)C)=O)C3= NN=C(C)N 3C4=C2C (C)=C (C)S4)C=C1.

Se trata nada menos que de la identidad química de un compuesto para combatir al llamado "carcinoma de la línea media con reordenamiento del gen Nut", una rara y agresiva forma de cáncer que mata a los pacientes en menos de un año después del diagnóstico. Es el tipo de información secreta más celosamente guardada por las compañías farmacéuticas, ya que su valor en potencia es de millones de dólares. No obstante, el médico y químico Jay Bradner, del Dana-Farber Cancer Institute en Boston, que desarrolló la molécula, la está regalando al mundo.

"Nuestra misión es acelerar la entrega de medicinas terapéuticas específicas a pacientes con cáncer", dice Bradner en Nature. Hasta el momento, el científico ha compartido la molécula con 250 centros de investigaciones en docenas de países. Aunque esta generosidad ha creado un competitivo ambiente para su propio laboratorio, la recompensa es que ahora hay muchas personas interesadas en estudiar este carcinoma –al menos 10 informes han sido publicados últimamente en las más prestigiosas revistas científicas.

En su lucha contra el cáncer, Bradner se ha especializado en el difícil y emergente campo de la epigenética. Cuando el genoma humano se secuenció por primera vez hace una década, se le describía como la receta para fabricar a una persona. En realidad, es más un recetario de cocina completo que puede producir cientos de tipos de células diferentes y una alucinante gama de funciones celulares, dependiendo de qué genes se encienden o se apagan durante el proceso de división.

Este expresarse de los genes correctos en el momento correcto sucede gracias a una compleja serie de modificaciones moleculares y estructurales al ADN (metilación) y a las proteínas que se unen a él (acetilación), llamadas marcadores epigenéticos. La característica de estos cambios epigenéticos es que alteran la estructura de un gen sin modificar su secuencia básica.



El objetivo de Bradner, a través de la manipulación de estos marcadores, es borrarle la memoria al cáncer: lograr que, cuando la célula cancerosa se divide, olvide qué es y se convierta en una célula normal, cesando su proliferación descontrolada.

Con todo lo que tiene que hacer el cáncer para matar al paciente, ¿cómo se acuerda de que es cáncer? ¿Por qué no se convierte en una célula de ojo, o de corazón o de lo que sea, sino que sabe que su esencia es ser maligna? La razón es que el cáncer, como todas las células del cuerpo, coloca pequeños memos aquí y allá, que le recuerdan que debe seguir reproduciéndose.

Esos memos con instrucciones químicas (que describimos como marcadores epigenéticos) están hechos de tres tipos de proteínas descritas como "escritoras", "lectoras" y "borradores", que se pegan al exterior del ADN, realizan cambios estructurales, y le dicen a la célula cuál es su identidad, explica Bradner. "La naturaleza de estas reacciones significa que los procesos epigenéticos son susceptibles a la intervención química. En otras palabras, están abiertos al tratamiento con drogas".

Molécula heroica

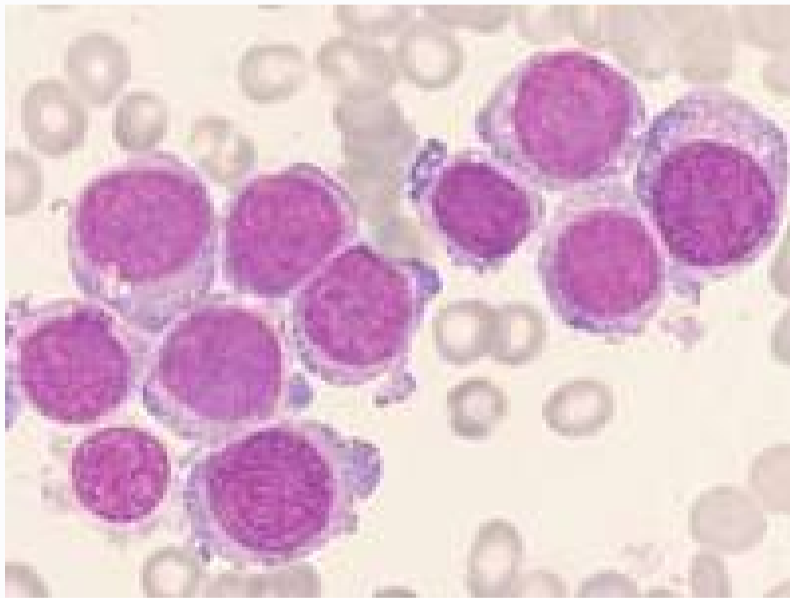
Según Nature, trabajando con el carcinoma de la línea media, al equipo de Bradner se le ocurrió la idea de fabricar una molécula que evitara la lectura de los memos de instrucciones epigenéticas, bloqueando la cerradura de uno de ellos, una proteína llamada BRD4. La molécula heroica se llama JQ1 (por su diseñador, el químico Jun Qi), y su trabajo vale por dos; ya que bloquear la BRD4 también entorpece la expresión de otra proteína llamada Myc. Lo cual es clave, porque la Myc está involucrada en un 70 % de los cánceres humanos. Es decir, es uno de los jinetes del Apocalipsis.

Hasta hace poco, la terrible Myc se consideraba como una proteína "no medicable" porque, a pesar de todos los esfuerzos, los investigadores no habían podido apagar su expresión. Las partes activas de su estructura no son accesibles a las pequeñas moléculas medicinales creadas por los químicos. Por eso Bradner razonó que bloquear la BRD4, que es uno de los mayores colaboradores de la Myc (entre los dos se encargan de que la célula normal pierda su identidad y piense que es cáncer), debería hacer el trabajo de forma indirecta. "Confundir la BRD4 es el equivalente químico de una cortina de humo", dice Bradner.

La estrategia ha funcionado hasta el momento en ratones de laboratorio, y el resultado es que las células vuelven a normalizarse. Aún más importante: funcionó (en el laboratorio) en las células cancerosas de un paciente de 29 años que las donó poco antes de morir, con la esperanza de ayudar a pacientes futuros.

Los cristalógrafos de uno de los laboratorios de Oxford, que recibieron la molécula JQ1 como regalo, hicieron una imagen en 3D de esa sustancia para ayudarle a Bradner a entender su poder contra la BRD4. "Lo que vimos en las imágenes es que la JQ1 encaja en el ojo de cerradura de la BRD4 de forma tan perfectamente complementaria como un guante en una mano. Es por eso que resulta tan efectiva", dice Bradner en una conferencia televisada TED.

La ciencia generada por algunos de los cientos de laboratorios a los cuales Bradner ha regalado el JQ1 está mostrando otras ventajas insospechadas de esta molécula. Por ejemplo, que el compuesto parece ser efectivo no solo en los tumores sólidos del carcinoma de la línea media (los tumores sólidos son más difíciles de tratar porque la droga tiene que penetrarlos), sino en la leucemia: las células enfermas se convierten nuevamente en células blancas normales.



Por otro lado, los ratones con mieloma múltiple, una enfermedad incurable de la médula espinal, están respondiendo notablemente a la molécula. Además, los ratones obesos han demostrado que las células de grasa olvidan cómo fabricar más de ellas en el hígado. Finalmente, el JQ1 se ha usado para estudiar algunas enfermedades infecciosas como el HIV y el virus de Epstein-Barr.

"Ni siquiera en 20 años mi laboratorio podría lograr la cantidad de estudios con el JQ1 que se han dado en un año a través de este enfoque abierto", dice Bradner a Nature. Con 15 millones de dólares aportados por HealthCare Ventures de Cambridge, Massachusetts, Bradner abrió la empresa de biotecnología Tensha Therapeutics, que se enfoca actualmente en buscar derivados del JQ1 que presenten los menores efectos secundarios posibles, un primer paso esencial en el desarrollo de una medicina (la toxicidad en estas nuevas medicinas de laboratorio se da porque tienden a bloquear las "cerraduras" en proteínas de células enfermas y al mismo tiempo de las sanas, sin distinción).

Más recientemente, un grupo de investigadores encabezados por Stephen Baylin, del Johns Hopkins School of Medicine, en Baltimore, demostró éxito con otro tipo de tratamiento epigenético para retardar cáncer avanzado de pulmón. Curiosamente, algunos de los participantes en el estudio, que no mostraron buena respuesta a la prueba clínica, sí obtuvieron una reacción insospechadamente buena a los medicamentos rutinarios de quimioterapia que se les dieron luego. Baylin piensa que sus drogas epigenéticas alteraron las células de los tumores de alguna forma que las hizo más susceptibles a la quimioterapia.

Por su parte, la bióloga Soojin Yi, de Georgia Tech, publicó una investigación en American Journal of Human Genetics, según la cual ciertas enfermedades humanas tienen un origen epigenético. En el estudio, Yi comparó muestras de cerebro de humanos y de chimpancés, preguntándose por qué tienen los humanos una tasa tan alta de cáncer, mientras que los chimpancés casi nunca desarrollan la enfermedad. La investigadora halló que la diferencia entre ambas especies estriba en la metilación, un proceso químico que apaga o "apaga" la expresión de un gen. Los problemas se dan cuando hay demasiada o cuando hay muy poca.

Según Yi, en los seres humanos hay cientos de genes que poseen niveles de metilación mucho más desproporcionadamente altos de genes relacionada [de genes con poca metilación] incluye número científico. "Están ligados al autismo, a defectos en tubos neuronales y a dependencia al alcohol. También pueden estar ligados a la evolución de nuestra vulnerabilidad a ciertas enfermedades, incluyendo el cáncer".

El trabajo con la epigenética y el cáncer va para largo. Los investigadores apenas han comenzado a entrever cómo influye en la memoria de la célula, aunque esta sopa de químicos afecta muchas otras funciones celulares. No en vano es el área más caliente de la biotecnología. Jay Bradner y sus colegas están corriendo estas nuevas fronteras a territorio desconocido.