

## Los oligonucleótidos antisentido y el diseño racional de nuevos fármacos antitumorales

El desarrollo de nuevos fármacos efectivos contra el cáncer es extremadamente costoso, tanto en tiempo como en recursos. En el caso del cáncer de colon, como en muchos otros, este es un objetivo que dista mucho de haberse cumplido en la actualidad, a pesar del enorme esfuerzo invertido. En este elevado coste hay que incluir como apartado importante el gran número de agentes que hay que evaluar, y que van siendo desechados en distintas fases del proceso de selección. Para aumentar la eficiencia de esta búsqueda, la tendencia actual, tanto de agencias oficiales como de entidades privadas, es la de racionalizar desde el principio este tipo de proyectos (1). Sin olvidar la gran aportación del análisis empírico a gran escala utilizando bancos de sustancias, ahora existe la alternativa de buscar fármacos específicamente orientados hacia dianas terapéuticas cada vez más definidas. En este sentido, los avances que se están produciendo en los campos de la genómica y la proteómica están permitiendo conocer un perfil cada vez más detallado de los genes que se expresan de modo preferente en los tejidos tumorales (2). Una de las aproximaciones más directas consiste en inhibir la expresión de aquellos genes que se hayan implicado en la patogénesis de un determinado tipo tumoral. En este sentido, oncogenes como K-Ras o la subunidad catalítica de la telomerasa (TERT) son candidatos preferentes, ya que ambos han sido implicados en la adquisición del fenotipo maligno de un alto porcentaje de los casos de cáncer de colon (3,4). En el trabajo presentado en este número por Lledó y cols. (5), la estrategia elegida para inhibirlos es el uso de oligonucleótidos antisentido (OAS). Se trata de secuencias artificiales de AND

## Editorial

complementarias con el RNA mensajero del gen que se pretende inhibir (6). Existen diversos mecanismos que explican el bloqueo de la expresión, pero el más extendido y estudiado es la degradación de los híbridos RNA-DNA por nucleasas celulares como la RNasa H. El potencial terapéutico de este abordaje, tan elegante desde el punto de vista científico, depende de varios condicionantes.

En primer lugar, se debe tener la certeza de que la inhibición del gen diana va a provocar la muerte de las células tumorales, o al menos va a revertir su fenotipo maligno. En el caso del cáncer de colon se ha determinado la necesidad de acumular sucesivas mutaciones para que el tejido adquiriera progresivamente las características de un cáncer (7). La activación de ciertos oncogenes es necesaria para incrementar la tasa proliferativa de las células o alterar los sistemas de control que permiten la aparición de nuevas mutaciones, pero es posible que posteriormente esta activación sea prescindible para el crecimiento tumoral. Afortunadamente, existen evidencias que indican que tanto la inhibición de TERT como la del oncogén Ras pueden ocasionar por sí solos la muerte de las células cancerosas. La telomerasa es un complejo ribonucleoproteico cuya función más establecida es la de sintetizar las secuencias repetitivas que se encuentran en el extremo de los cromosomas (telómeros) (8). Dado que estos extremos se acortan progresivamente como consecuencia de cada división celular, el número de divisiones que la mayoría de las células somáticas del organismo es capaz de llevar a cabo viene limitada por la longitud de los telómeros. De esta manera, las células tumorales necesitan contar con un mecanismo (la telomerasa) capaz de mantener la longitud de los telómeros a pesar de una incesante división celular. Siguiendo este razonamiento, sería lógico pensar que el bloqueo de la expresión de telomerasa en las células tumorales tendría una consecuencia tardía en su ritmo de crecimiento, cuando se hubieran agotado sus repeticiones teloméricas (9). Sin embargo, se ha demostrado que una eficiente inhibición de la expresión de telomerasa puede inducir la muerte programada de las células en unos pocos días (10,11), y que esto es independiente de su función clásica de alargar los telómeros. Actualmente se propone que además de esta función, la telomerasa puede ser necesaria para proteger los extremos de los cromosomas de modo que no sean reconocidos como roturas de ADN que pondrían en marcha la maquinaria celular de parada del ciclo celular y/o apoptosis (12). Esta idea concuerda con recientes hallazgos que demuestran la expresión transitoria de telomerasa a niveles bajos durante la fase S del ciclo celular en células somáticas humanas no transformadas (13). A la luz de estas observaciones resalta la necesidad de evaluar el efecto que una inhibición completa y permanente de la telomerasa pudiera tener sobre las células normales. Respecto a la inhibición de Ras, la capacidad de inducir muerte celular puede depender, en parte, de restablecer la ruta de p53 que se encontraba reprimida por Ras (14). Por la acción de Ras las células tumorales, sometidas a numerosos insultos genéticos y metabólicos, pueden sobrevivir y dividirse pese a estos fuertes estímulos pro-apoptóticos. Sin embargo, precisamente debido a la gran inestabilidad genética de las células tumorales, su capacidad para seleccionar mutantes que se adapten a la inhibición de rutas específicas es muy grande. En este sentido resulta interesante la aproximación descrita por Lledó y cols. (5), basada en la inhibición simultánea de varios mecanismos tumorigénicos utilizando OAS. Esta estrategia es reminiscente de la asociación de varios quimioterápicos para vencer la resistencia de la célula tumoral a la apoptosis.

En segundo lugar, hay que evaluar la posibilidad de alcanzar *in vivo* un nivel suficiente de moléculas inhibitoras que reproduzcan el efecto observado en las condiciones de cultivo celular, teniendo en cuenta que en humanos existen muchos otros

## Editorial

factores que pueden reducir la eficacia del tratamiento. Como ejemplo, ISIS 2503, un OAS diseñado contra el oncogén H-ras, ha sido utilizado en clínica a dosis superiores a 6 mg/kg/día por vía endovenosa, lo que consiguió unos niveles plasmáticos de 4 µg/ml (15). Teóricamente, esto hubiera sido equivalente a una concentración intratumoral superior a los 0,1 µmol/l, que es la IC<sub>50</sub> promedio observada *in vitro* para la mayoría de las células tumorales. Sin embargo, no se pudo demostrar un claro efecto antitumoral. Para mejorar la biodisponibilidad de los OAS, el uso de vectores puede ser una alternativa. Desde el punto de vista farmacológico, esto incrementa la complejidad del sistema y puede crear nuevas dificultades. Sin embargo la potencia, estabilidad y especificidad tumoral de los vectores elegidos van a determinar no sólo la consecución de un efecto biológico en las células tumorales, sino también la presencia o ausencia de efectos adversos en los tejidos circundantes.

J. Prieto y R. Hernández-Alcoceba

*Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Unidad de Terapia Génica y Hepatología. Facultad de Medicina-FIMA. Pamplona, Navarra*