

Monodosis

LOS POTENCIALES NUEVOS USOS DE LOS “MEDICAMENTOS DE SIEMPRE”

En una época en que las ampliaciones o cambios de indicación de los medicamentos está en boga (el conocido como *repurposing* terapéutico) y representa una fuente importante de innovación terapéutica, un equipo de investigadores del MIT de Boston (Massachusetts, EE.UU.) ha desarrollado un estudio que deja a un lado la serendipia –responsable de descubrimientos farmacológicos tan importantes como los beneficios cardiovasculares de la aspirina o el efecto del sildenafil en la disfunción eréctil– para evaluar el potencial anticancerígeno de fármacos ya autorizados frente a otras patologías no oncológicas tan prevalentes como la diabetes o enfermedades inflamatorias.

En ese estudio, analizaron la actividad antiproliferativa un total de 4.518 compuestos –aprobados por la FDA estadounidense o que habían demostrado ser seguros en ensayos clínicos– incluidos en un *Centro de Reutilización de Medicamentos* (del Instituto Broad) en 578 líneas celulares de cáncer humano. Para ello emplearon la técnica de código de barras molecular conocida como PRISM (*profiling relative inhibition simultaneously in mixtures*), que permite “etiquetar” las líneas celulares con un código de ADN para evaluar en un único experimento la supervivencia de varios tipos de células cancerosas. En contra de las expectativas de los propios autores, los resultados revelaron que un número elevado de fármacos no oncológicos inhibió selectivamente ciertos subconjuntos de líneas celulares cancerosas (y, lo más importante, carecían de efectos sobre las células sanas).

Algunos de los 49 compuestos que mostraron actividad significativa parecen no actuar mediante la inhibición proteica, sino a través de su activación o la estabilización de interacciones proteína-proteína. Por ejemplo, se descubrió un mecanismo previamente desconocido para algunos medicamentos, como es el caso de los 11 compuestos (entre ellos, noretindrona, anagrelida o gestrinona) que ejercían su efecto antiproliferativo sobre células cancerosas que expresan la proteína PDE3A (fosfodiesterasa 3A) al estabilizar la interacción entre ésta y otra proteína llamada Schlafen 12. Otros ejemplos serían los compuestos con vanadio, que ejercían un efecto citotóxico dependiente del transportador de sulfato SLC26A2, el fármaco disulfiram (indicado para el tratamiento del alcoholismo crónico), que era especialmente activo frente a células con baja expresión de metalotioneínas, o el fármaco antiinflamatorio tepoxalina (desarrollado originalmente para su uso en humanos, pero aprobado para el tratamiento de la osteoartritis en perros), que eliminaba las células cancerosas a través de su interacción con la glucoproteína P.

Aunque se trata tan solo de ensayos preliminares *in vitro*, y habrá que profundizar sobre los compuestos más interesantes hasta su posible evaluación en ensayos clínicos, este tipo de trabajos abren una nueva vía para el descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos o para la *reutilización* de medicamentos “tradicionales”; esto podría permitir acelerar y abaratar el proceso de innovación terapéutica, pues conviene recordar que desde el hallazgo de un fármaco interesante hasta su llegada al mercado pueden pasar fácilmente más de 10 años y algunos estudios apuntan a que el desarrollo de un medicamento puede suponer de media

inversiones cercanas o superiores a los 2.000 millones de euros.

Corsello SM, Nagari RT, Spangler RD, Rossen J, Kocak M, Bryan JG *et al.* Discovering the anti-cancer potential of non-oncology drugs by systematic viability profiling. *Nature Cancer*. 2020; DOI: 10.1038/s43018-019-0018-6.

UN PASO MÁS EN EL CONOCIMIENTO DE LA BIOLOGÍA DE LAS METÁSTASIS

A principios del año 2020 se publicaba un artículo con importante sello español: científicos del Instituto Sloan Kettering (Nueva York, EE.UU.), liderados por el investigador español Joan Massagué, han demostrado que el origen de las metástasis (según la RAE, *propagación de un foco canceroso en un órgano distinto de aquel en que se inició*) se relaciona con la presencia de moléculas de adhesión en las células tumorales o, en otras palabras, que el cáncer para propagarse se sirve de las capacidades de las células involucradas en la cicatrización de heridas. En concreto, mediante el uso de tejidos humanos y modelos animales murinos, han demostrado que las células de cáncer colorrectal (CCR) humano que sobreexpresan la molécula L1CAM (molécula de adhesión celular L1) tienen capacidad para iniciar las metástasis.

A nivel microscópico observaron que dicha molécula no se expresa de forma normal en el epitelio intestinal sano, pero su expresión se inducía en las células implicadas en la regeneración epitelial tras la colitis ulcerosa, es decir, se requiere L1CAM para la reparación de la herida o lesión epitelial. Los hallazgos histológicos evidencian que L1CAM es prescindible en el inicio del adenoma (o tumor benigno) pero es necesaria para la propagación de los carcinomas malignos, la colonización