

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS
“DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ”
SANTA CLARA, VILLA CLARA

COMUNICACIÓN

BLOQUEO DE LA SEÑAL DE RAS Y NUEVAS TERAPIAS ANTINEOPLÁSICAS

Por:

Dra. Otmara Guirado Blanco

Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesora Auxiliar de Fisiología.
Departamento de Ciencias Fisiológicas. ISCM-VC e-mail: otmaragb@iscm.vcl.sld.cu

Descriptor DeCS:

GENES RAS
TERAPIA DE GEN
REGULACION DE LA EXPRESION GENICA
NEOPLASMAS/terapia

Subject headings:

GENES, RAS
GENE THERAPY
GENE EXPRESSION REGULATION
NEOPLASMS/therapy

Los genes *ras* pertenecen a una superfamilia de genes que codifican pequeñas proteínas de unión a nucleótidos de guanina (GDP/GTP). Las proteínas p21 Ras se localizan en la superficie interna de la membrana celular donde actúan como interruptores moleculares binarios en vías de señalización, que influyen en el crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis. La frecuente asociación de formas oncogénicas de los genes *ras* con el cáncer humano y el conocimiento alcanzado sobre las bases bioquímicas y moleculares de la transmisión de la señal de Ras, han permitido el desarrollo de nuevas drogas.

Las estrategias terapéuticas actuales están dirigidas hacia blancos moleculares que se encuentran en puntos críticos de la cascada de señalización de Ras, e impiden la asociación de Ras a la superficie de la membrana plasmática, la inducción del asa autocrina de producción del factor de crecimiento epidérmico (EGF), la activación de la cascada de proteínas cinasas Raf-MEK-ERK, y la expresión de genes claves de la señal de Ras¹⁻³.

Estas terapias incluyen: 1) La producción de inhibidores farmacológicos contra blancos moleculares en la vía de transmisión de la señal de Ras y 2) terapia génica con ribosomas o utilización de oligonucleótidos antisentido para inhibir la expresión de genes, y pequeños inhibidores del ARNm (siARNm) o silenciadores de genes^{1,2,4}.

INHIBIDORES FARMACOLÓGICOS DE Ras

El diseño de inhibidores farmacológicos que impiden la unión de Ras a la membrana plasmática se basa en el conocimiento de que esta asociación es crítica para la función de Ras. El desarrollo de estos compuestos está dirigido, principalmente, hacia la inhibición de la enzima farnesil transferasa (FTasa), la cual participa en el primer escalón de una serie de modificaciones postraduccionales que tienen lugar a nivel del dominio CAAX. Estas reacciones incrementan la hidrofobicidad de la proteína y facilitan su inserción a la membrana, de manera que las FTasas han sido vistas como las más atractivas dianas para la evaluación de fármacos, conocidos como inhibidores de la farnesil transferasa (FTI)¹⁻⁵.

Inicialmente, estos compuestos se desarrollaron como drogas específicas anti-Ras; sin embargo, investigaciones posteriores demostraron que los FTIs actúan por mecanismos más complejos que se extienden más allá de las proteínas Ras e involucran a otras dianas moleculares, como: las proteínas de la familia Rho, proteínas de unión a centrómero y, probablemente, otras proteínas farnesiladas.

Los FTIs tienen la capacidad de bloquear la farnesilación de las proteínas H-Ras, pero no de K-Ras y N-Ras, que son las formas más frecuentemente mutadas en el cáncer humano. Estas últimas pueden escapar a la inhibición de los FTIs al experimentar una farnesilación alternativa mediante la enzima GGTasa I, lo que mantiene su capacidad transformante. Este hecho ha determinado el diseño y evaluación de fármacos inhibidores de la GGTasa I (GGTIs), como una forma de vencer la farnesilación alternativa de K-Ras y N-Ras. Al mismo tiempo, estos inhibidores pueden ser útiles contra blancos moleculares de la familia Rho de proteínas (Rac, Rho y Cdc42), que está implicada en la transformación maligna inducida por Ras, la invasión tumoral y la metástasis²⁻⁵.

Actualmente, los principales FTIs que se encuentran en diferentes etapas de ensayos clínicos son: SCH 66333 (lonafarnib/Sarasar), R115777 (Zarnestra) y BMS- 214662. Estas drogas son biodisponibles por vía oral, excepto BMS- 214662, que por su alta toxicidad gastrointestinal y hepática se administra por vía endovenosa. Además, este último tiene el atractivo de tener actividad sobre células no replicantes e induce apoptosis masiva de células tumorales. El SCH 66336 ha mostrado efectividad, en combinación con otras terapias, en cáncer de pulmón y páncreas, mientras que R 115777 posee efecto antitumoral demostrado en cáncer de mama y neoplasias hematológicas^{2,4}.

INHIBIDORES FARMACOLÓGICOS DEL EGF-R

La familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico EGF-R (Her/ErB2) también es objeto de la terapia antineoplásica, a través de la producción de anticuerpos monoclonales antirreceptor e inhibidores de la actividad tirosina cinasa²⁻⁴.

Es conocido que los factores de crecimiento TGFL y EGF estimulan el EGF-R mediante un asa de crecimiento autocrina, de forma tal que las células sintetizan factores de crecimiento a los cuales pueden responder. En muchos cánceres humanos el EGF-R se encuentra hiperactivo por activación mutacional o sobreexpresión. Esta última es observada, tanto en tumores donde Ras se encuentra mutado (neoplasias de páncreas, pulmón y colon), como en aquellos donde Ras no está frecuentemente mutado (neoplasias de ovario, cervical, mama, esófago, riñón y próstata).

Los antagonistas del EGF-R que se hallan bajo evaluación en ensayos clínicos fase I-III son: anticuerpos antirreceptor IMC- C 225, ABX - EGF, EMD 7200 y los inhibidores de la actividad tirosina cinasa (IRESSA/Tarcera), CI-1033, EKB-569, entre otros^{1,3,4}. Los inhibidores de la tirosina cinasa se caracterizan por ser moléculas pequeñas, en oposición al gran tamaño de los anticuerpos monoclonales, son en su mayoría activos por vía oral y presentan un perfil de toxicidad característico. Algunos de estos inhibidores han mostrado efectividad en el cáncer de pulmón en la fase de ensayo, mientras que los anticuerpos anti ErB2 ya han sido aprobados para el tratamiento del cáncer de mama.

INHIBIDORES DE LAS CINASAS RAF-1/MEK/ERK

Los inhibidores selectivos de la cascada de proteínas cinasas Raf-MEK-ERK, que están siendo evaluados en diferentes etapas de estudios preclínicos y ensayos clínicos, son: PD 98059, PD 184352 y UO126 que son inhibidores de las MAP cinasa, cinasas MEKs y han mostrado capacidad para bloquear el crecimiento tumoral en células transformadas y en estudios xenográficos en ratón. También, se hallan en fase de evaluación clínica el inhibidor de las MAP cinasas (ERKs) CI 104 y el inhibidor de la cinasa Raf-1 BAY43-9006. Estos inhibidores han sido utilizados en pacientes con cáncer avanzado, en combinación con otras terapias antineoplásicas; sin embargo, una de las principales dificultades señaladas en la utilización de las dianas moleculares de la vía Raf-MEK-ERK, como método de bloqueo de la función de Ras, es el hecho de que Ras utiliza varios efectores en las vías de señalización que intervienen en los procesos de transformación maligna⁶⁻⁸. Otra clase de inhibidores que se encuentra en estudio son los bloqueadores de la interacción proteína-proteína, que impiden la interacción de Ras con Raf-1. Además, se estudian otros blancos

moleculares para el diseño de drogas anti-Ras que incluyen a los efectores de las vías de señalización que inhiben la apoptosis⁹.

INHIBIDORES DE LA EXPRESIÓN DE GENES

Se han diseñado oligonucleótidos antisentido que disminuyen la expresión de los genes Ras y Raf-1. El oligonucleótido antisentido de 20 bases ISIS 2503 regula, de forma decreciente, la expresión de H-Ras e inhibe el crecimiento tumoral. Asimismo, el inhibidor antisentido del ARNm de Raf-1 ISIS 5132; ha demostrado capacidad para suprimir la expresión de Raf-1, tanto *in vivo* como *in vitro*. Sin embargo, el éxito de la utilización de este tipo de terapia está estrechamente ligado a los saltos tecnológicos que aún deberá enfrentar la terapia de genes^{1,2,10}.

Adicionalmente, nuevas dianas terapéuticas están siendo evaluadas a nivel de la maquinaria del ciclo celular, del proteasoma, la angiogénesis y la matriz extracelular. De manera que la terapia contra blancos moleculares, junto al desarrollo de vacunas específicas, moduladores del microambiente tumoral (citocinas) y la quimioterapia convencional, permitirán utilizar combinaciones de fármacos más racionales y efectivos en el tratamiento del cáncer.

Referencias bibliográficas

1. Adjei AA. Blocking oncogenic ras signaling for cancer therapy. J Natl Cancer Inst. 2001;93(14):1062-74.
2. Cox AD, Der CJ. Ras family signaling. Therapeutic targeting. Cancer Biol Ther. 2002;1(6):599-606.
3. Downward J. Targeting ras signaling pathways in cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2003;3:11-22.
4. Isoldi MC, Visconti MA, de Lauro Castrucci AM. Anticancer drugs: molecular mechanisms of action. Minim Rev Med Chem. 2005;5(7):685-95.
5. Caponigro F, Casale M, Bryce J. Farnesyl transferase inhibitors in clinical development. Exp Opin Inv Drugs. 2003;12(6):943-54.
6. Kohno M, Pouyssegur J. Pharmacological inhibitors of the ERK signaling pathway: application as anticancer drugs. Prog Cell Cycle Res. 2003;5:219-24.
7. Nottage M, Siu LL. Rationale for Ras and Raf-Kinase as a target for cancer therapeutics. Curr Pharm Des. 2002;8(25):2231-42.
8. Hilger RA, Scheulen ME, Strumberg D. The Ras-Raf-Mek-Erk pathway in the treatment of cancer. Onkologie. 2002;25(6):511-8.
9. Ding HF, Fisher DE. Induction of apoptosis in cancer: new therapeutic opportunities. Ann Med. 2002;34(6):451-69.
10. Borkhardt A. Blocking oncogenes in malignant cells by RNA interference - new hope for a highly specific cancer treatment ?. Cancer Cell. 2002;2(3):167-8.