

Noves dianes contra el càncer: la letalitat sintètica

Clàudia Diviu

Teràpies pel càncer

Hi ha moltes maneres diferents d'atacar el càncer. La quimioteràpia i la radioteràpia són els tractaments més coneguts i realitzats actualment, tot i que no els únics. En aquest article intentarem explicar en què es basa la quimioteràpia, ja que molta gent coneix els seus efectes secundaris, com la característica pèrdua de cabell, però pocs saben com aquesta ataca les cèl·lules tumorals i per què és el tractament més eficaç pel càncer.

La quimioteràpia

Cal tenir en compte, però, que hi ha tantes quimioteràpies com malalts, ja que cadascuna es basa en una mescla de components químics que ataquen les cèl·lules tumorals en diferents dianes, i depenent del tipus de tumor davant el qual ens trobem caldrà afegir components contra els seus punts de vulnerabilitat més grans per aconseguir matar-les de la forma més ràpida i eficaç possible.



(<http://medicarteoncologia.com/tag/quimioterapia>)

Per aquest motiu, s'entén que per a poder administrar una quimioteràpia exitosa per a un tumor concret cal conèixer amb anterioritat les característiques de les cèl·lules que el formen, és a dir, cal realitzar una caracterització de les cèl·lules tumorals dels diferents tipus de tumors que existeixen. Això ens permetrà saber quins són els seus punts febles, tant bioquímicament com estructural, i a partir d'aquí buscar components químics que ataquin aquests punts de vulnerabilitat. És molt important, també, el fet que els punts vulnerables siguin específics de les cèl·lules tumorals, és a dir, algun canvi que tenen les cèl·lules tumorals i que no es presenta en les sanes, ja que sinó en aplicar el fàrmac al pacient ens carregàrem el tumor però també la resta de les cèl·lules no malaltes de l'òrgan afectat.

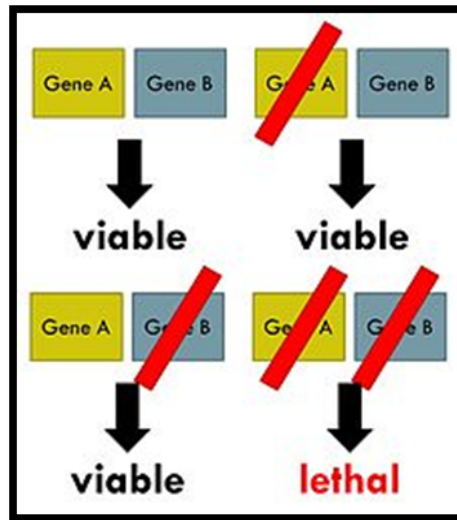
Fins ara, la característica més impactant de les cèl·lules tumorals és la seva enorme capacitat de creixement i divisió, que en molts casos és infinita. Per això, molts tractaments actuals de quimioteràpia es basen en atacar proteïnes implicades en l'avançament del cicle cel·lular, ja que si impedeixes que les cèl·lules que es divideixen excessivament puguin fer-ho, aquestes moren. És una bona forma de matar les cèl·lules canceroses, però no sol discriminar i també ataca totes les cèl·lules del cos que tenen un cicle de divisió ràpid (com són les cèl·lules dels fol·licles pilosos i les del teixit epitelial, que formen la nostra pell i tot el tracte digestiu incloent la boca, l'estómac i l'intestí). Per aquest motiu, podem entendre la caiguda de cabell, la pell escamosa, les llagues a la boca i les múltiples indigestions que aquesta teràpia causa en els malalts de càncer.

Alguns altres tractaments tenen efectes diferents sobre el tumor, com pot ser la inhibició del creixement de vasos sanguinis. Aquests es troben augmentats en les zones que rodegen el tumor ja que les cèl·lules canceroses emeten molècules que provoquen el creixement de nous vasos perquè li arribin més oxigen i nutrients. Així pot créixer més i, a la vegada, pot adquirir capacitat de migrar a altres parts del cos i envair òrgans creant allà diferents tumors, fet conegut com a metàstasi.

Una idea innovadora: la letalitat sintètica

Per aconseguir millorar l'efectivitat i disminuir els efectes secundaris de la quimioteràpia sobre els pacients, els investigadors segueixen buscant noves dianes per atacar aquesta malaltia, punts concrets que només es trobin alterats en les cèl·lules tumorals i no en cap cèl·lula sana del cos humà. Així, va sorgir una idea innovadora que encara està en complet estudi i que cal desenvolupar i acotar molt més, però que té força bona pinta: la letalitat sintètica.

Aquest tipus de tractament es basa en parelles de dianes de la cèl·lula anomenades *synthetic lethals*, característiques pel fet que la combinació de la inhibició d'ambdues resulta en la mort cel·lular, però no ho fa la inhibició de només una d'elles. Quan parlem de *dianes cel·lulars* ens referim a molècules, proteïnes o gens (fragments d'ADN que donen lloc a proteïnes) de la cèl·lula que a priori, per alguna raó, sembla que atacar-los ens ajudarà a curar la malaltia davant la qual ens trobem, i per tant cerquem alguna forma d'inhibir-los. A partir de càlculs bioinformàtics sobre un model cel·lular computacional que es crea a partir de totes les reaccions bioquímiques que tenen lloc en una cèl·lula real i amb els punts mutats que la línia cel·lular en qüestió presenti, es descobreixen diferents combinacions de dianes que resulten letals per a la cèl·lula de forma teòrica, i posteriorment es proven experimentalment les combinacions que semblen actuar de forma més eficaç.



(https://en.wikipedia.org/wiki/Synthetic_lethality)

El model computacional es construeix utilitzant una reconstrucció a escala genòmica (dels gens) del metabolisme humà i dades de metabolòmica (del metabolisme, les reaccions bioquímiques que es donen a la cèl·lula per a mantenir-la viva) de cada línia cel·lular obtingudes experimentalment. Els càlculs de letalitat sintètica, com que tenen un cost computacional elevat, s'han dur a terme de manera dirigida, aprofitant dues vulnerabilitats característiques de les cèl·lules que s'estiguin estudiant en cada cas (sinó, analitzar l'efecte de la inhibició per parelles de tots els gens de l'ADN d'una cèl·lula podria ocupar més d'una vida de l'ordinador que ho estigués calculant!). Per això, el model que s'obté es pot anomenar de letalitat sintètica dirigida.

Actualment, alguns laboratoris estan realitzant assajos que apliquen aquest tipus de teràpia en cèl·lules tumorals, ja que si s'aconsegueixen trobar dianes que en ser inhibides mútuament provoquen la mort de la cèl·lula de forma eficaç, amb quantitats ínfimes de droga podríem disminuir el creixement del tumor de forma notable ja que, a més, s'intenta fer de forma que una de les dianes sigui alguna proteïna que aquell tipus cel·lular tingui inhibit de forma normal. Així, només ens cal posar una droga (que inhibirà l'altra diana de la parella que provoca letalitat sintètica) per aconseguir aquest doble efecte inhibitori mortal.

D'aquesta manera, controlem també l'altre aspecte clau en la teràpia contra el càncer: no destruir cèl·lules sanes. I això és possible perquè la droga que cal aplicar al pacient no serà suficient per a matar les seves cèl·lules sanes (que no tenen la mutació inhibidora d'una de les dianes de la letalitat sintètica que estiguem utilitzant), i com que la inhibició d'una sola diana (la que inhibim amb el fàrmac) no provoca mort cel·lular, aquesta quimioteràpia no podrà atacar la resta de cèl·lules sanes del pacient.

Els passos a seguir per a descobrir algun tipus de letalitat sintètica que actui de forma exitosa comencen, com hem comentat, per la construcció del model cel·lular computacional. Un cop obtenim les parelles de possibles dianes, cal triar les que tinguin alguna proteïna que ja es trobi inhibida en la cèl·lula tumoral, o més concretament en la tumoral metastàtica (perquè la metastasi és la qüestió realment preocupant de la malaltia, i, atacant-la a ella després de

realitzar cirurgia sobre el tumor, podem considerar que estem atacant el càncer d'aquell pacient de forma total). Després d'escollir les parelles de dianes, cal buscar si existeix inhibidor per a elles, i si l'inhibidor no té una toxicitat excessivament elevada. En cas que trobem fàrmacs que inhibeixin aquestes dianes (o les vies metabòliques on aquestes actuen) podem començar la fase experimental, la qual es realitza principalment a base de mesures d'IC-50 (Concentració Inhibitòria del 50%) i comparació d'aquestes.

Aquesta IC-50 ens permet trobar la concentració (massa/volum) de droga que causa una inhibició del 50% de les cèl·lules. Així, és fàcil comparar l'efectivitat entre una droga i una altra, ja que com més baixa sigui la IC-50, menys droga cal per matar el 50% de les cèl·lules (i, per analogia, també el 100% d'aquestes) i, per tant, més eficaç és el fàrmac per aquell tipus de cèl·lula.

En fer-ho, cal realitzar sempre la comparació amb cèl·lules sanes, ja que si la droga utilitzada mata les cèl·lules tumorals però també les que no ho són, no ens servirà perquè acabaria matant totes les cèl·lules del cos del pacient. A més, també se solen comparar les drogues estudiades amb el Cisplatí, un dels fàrmacs més utilitzats actualment pel tractament clínic del càncer. Així, podem saber com de 'bona' és la nostra droga d'estudi i si és viable seguir investigant en ella (si no hi ha diferències significatives entre la nostra droga d'estudi i el Cisplatí, no continuarem fent proves amb ella i desviarem l'estudi cap a alguna altra).

Conclusions

Amb aquest article hem pogut veure una de les mil formes d'atacar el càncer. Tot i que encara estigui en ple estudi, sembla que pot ser una bona via per evitar alguns dels problemes principals que presenten les teràpies actuals sobre els pacients. Tot i això, la brevetat de l'escrit és inversament proporcional a l'extensió en el temps que prendrà l'estudi d'aquesta nova tècnica d'atac als tumors, ja que el descobriment de qualsevol nou fàrmac és un procés costós, dur, i sobretot llarg. Tan llarg que moltes vegades la persona que té una nova idea, no veu mai curar-se ningú amb el medicament que s'acaba creant gràcies a la seva innovació. És quelcom semblant als artistes que moren amb tan sols una desena de seguidors, i a ultratomba 'es descobreix' que el seu art era infinit...

Bibliografia:

- WIKIPÈDIA [en línia]. Disponible a:

https://en.wikipedia.org/wiki/Synthetic_lethality

- MEDICARTEONCOLOGIA [en línia]. Disponible a:

<http://medicarteoncologia.com/tag/quimioterapia>