[FISIOLOGÍA]

PARA DESENREDAR LA TRAMA

El ataque a las venas y arterias indeseables puede ayudar en el combate contra la ceguera y el cáncer

Maria Guimarães

Publicado en julio de 2010

Imagínese unas venas y arterias que se ramifican, crecen, se dividen y se esparcen. Tal formación y proliferación de vasos sanguíneos, normal durante el desarrollo de un embrión, en la edad adulta puede ser el origen de graves problemas como la ceguera y el cáncer. El bioquímico Ricardo Giordano, del Instituto de Química de la Universidad de São Paulo (USP), ha encontrado formas de localizar –y exterminar– estos vasos sanguíneos que brotan fuera de hora y de lugar. Giordano ha desarrollado un péptido (un fragmento de proteína) que reúne cualidades altamente deseables para la elaboración de un potencial fármaco que actúa contra este problema: la molécula encuentra vasos que no deberían desarrollarse, y lo hace esquivando las defensas del organismo, que no logran reconocer al péptido como una sustancia intrusa que debe combatirse. La molécula, conocida como $_{D}$(LPR) por estar compuesta por leuquina, prolina y arginina, es producto del trabajo que ha desarrollado una pareja de investigadores brasileños, que juntos coordinan un laboratorio del Instituto del Cáncer M.D. Anderson, con sede en Texas, Estados Unidos: la bióloga molecular Renata Pasqualini y el médico oncólogo e investigador Wadih Arap. Al cabo de 10 años de posdoctorado en ese caldeado ambiente equipado con aparatos, mentes y motivación, abocados a descubrir proteínas que actúan en enfermedades humanas, Giordano empleó el concepto de código postal desarrollado por Renata y Arap: cada tipo de célula, en cada tejido del organismo, tiene una firma molecular única, que puede ser reconocida por sus péptidos específicos, así como el número 05415-012, que designa a un espacio postal de dos cuadras, en donde el cartero ubica la redacción que produce esta revista.

Y salió bien, tal como lo muestra el artículo publicado en marzo en la revista científica *PNAS*. Para construir rastreadores que escapasen al radar del sistema inmunológico, Giordano se valió un truco conceptualmente simple, basado en las dos categorías de péptidos, caracterizadas por tener determinados grupos químicos inclinados hacia la derecha (D) o hacia la izquierda (L). "La naturaleza eligió hacer proteínas en la forma L", explica el bioquímico. Por eso optó por la forma espejada D, que debido a que no existe en la naturaleza, no es reconocida por el sistema de defensas del organismo. Es como si los péptidos que circulan en la sangre y en las células tuviesen, todos ellos, la forma de manos izquierdas. Las enzimas encargadas de destruir las impurezas, que serían como guantes específicos para manos izquierdas, dejarían entonces escapar a las manos derechas. Así, el $_D$(LPR) escapa de la detección sin dejar de cumplir la función de su gemelo espejado, el RPL.

La función, en este caso, consiste en inhibir la producción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el principal responsable de la proliferación de vasos sanguíneos. "Pero no se puede inhibir enteramente la actividad de ese factor de crecimiento: la función básica del VEGF es importante para el mantenimiento de los vasos", afirma Giordano. El investigador entonces buscó una mano derecha que lograse tener efecto únicamente sobre la generación de nuevos vasos, función desempeñada con éxito por el $_D$(LPR), tal como lo demostró en el artículo de *PNAS*, para casos de retinopatía de la prematuridad.

La retinopatía de la prematuridad, que es la causa de la deficiencia de visión del músico Stevie Wonder, afecta sobre todo a bebés que deben pasar un tiempo en la incubadora al nacer. Como en ese aparato la presión de oxígeno es muy alta, de alrededor del 70%, cuando el niño sale hacia la atmósfera natural, con un 20% de oxígeno, las células de la retina interpretan esa situación como falta de oxígeno y producen más VEGF. El resultado es una densa trama vascular en la retina, a punto tal de impedir la visión. Giordano demostró que el péptido $_D$(LPR) logra encontrar esa formación de vasos indeseables al reconocer moléculas específicas en la membrana de la célula vascular. "Por ser pequeño, el péptido tiene una producción más barata y la posibilidad de efectos colaterales es pequeña, porque la parte externa de la célula es la más selectiva y por eso la acción es localizada."

Cuando se encaja en la superficie de la célula, el $_D$(LPR) perturba la cadena de activación del VEGF, y así es como inhibe la proliferación vascular excesiva. En las pruebas realizadas por Giordano, el sistema tuvo éxito en células de cultivo y también en ratones comunes vivos. Por ser pequeño, estable y soluble en agua, el péptido que el bioquímico desarrolló tiene todo para ser un éxito en los ojos de quienes tienen problemas de visión de ese tipo, en caso de que llegue a dar origen a un medicamento. Además de la retinopatía que ataca a los bebés prematuros, la proliferación vascular en la retina también provoca la degeneración macular tipo mojado, que es la principal causa de pérdida de la visión relacionada con el envejecimiento. Un medicamento a base de $_D$(LPR) podría aplicarse en forma de colirio, lo que sería un alivio en relación con el tratamiento actual para la degeneración macular, que se efectúa mediante la aplicación de inyecciones aplicadas directamente en los ojos. Wadih Arap ha tenido que someterse a la aplicación de una inyección en el ojo debido a un desprendimiento de retina, y por eso advierte: es terrible.

Bomba rastreadora - En el laboratorio que creó el año pasado, cuando regresó de Texas y fue contratado en la USP, Giordano busca nuevas regiones del VEGF que puedan servir como blancos terapéuticos en ratones. Los beneficios pueden extenderse mucho más allá de las enfermedades de la vista. La proliferación vascular o angiogénesis, estimulada por el VEGF, también es lo que caracteriza a los tumores malignos: éstos secretan factores de angiogénesis para estimular la producción de vasos que sirven de alimento para las masas de células cancerosas. "Si logramos combatir este proceso, que normalmente no sucede en adultos, tendremos una nueva arma contra el cáncer", prevé el investigador.

El ataque al VEGF no es un idea nueva. Existen medicamentos –aprobados y en uso– a base de anticuerpos contra esos factores; pero, según Giordano, no han mostrado tanta eficacia como se esperaba y causan efectos colaterales indeseables, un problema que espera evitar con una acción direccionada del péptido que desarrolló. "Existen centenas de laboratorios en el mundo abocados al desarrollo de este tipo de medicamento; es una carrera". Para él, más importante que llegar primero es desarrollar un fármaco en Brasil. No solamente para tener medicamentos más accesibles, sino también para tener la propiedad intelectual sobre ellos, que pueden contribuir en nuevas investigaciones.

Una de las prioridades de Renata y Arap consiste ahora continuar con las pruebas para desarrollar un medicamento basado en el péptido desarrollado por el colaborador de la USP. "Queremos hacer en São Paulo un brazo de la compañía que está licenciando la propiedad intelectual del M.D. Anderson, para establecer asociaciones y contar con inversión para el desarrollo de drogas",

EL PROYECTO

Detección de nuevos marcadores moleculares de la retina angiogénica y diseño racional de nuevos agentes terapéuticos para enfermedades oculares con un componente vascular - nº 2008/ 54806-8

MODALIDAD
Joven Investigador

COORDINADOR
Ricardo José Giordano - IQ/ USP

INVERSIÓN
R$ 774.669,76

comenta la investigadora. Una ventaja de hacer los ensayos clínicos acá reside en probar su eficacia en la población brasileña, una convalidación independiente de los efectos de la droga en un número mayor de pacientes. En el futuro, el $_{D}$(LPR) puede ser eficaz también contra los vasos que irrigan tumores, pero el grupo priorizó el estudio de las enfermedades oculares para evitar la inmensa competencia alrededor de la guerra contra el cáncer, en tanto que, en las palabras de Renata, "existe un vacío en términos de tratamientos para la retina". La pareja de investigadores está en el lugar justo.

"Si logramos combatir la angiogénesis, tendremos una nueva arma contra el cáncer", dice Giordano

El M.D. Anderson es un enorme centro de investigación y un hospital especializado en cáncer. En ése que es uno de los centros de referencia para el tratamiento del cáncer a nivel mundial, y por eso recibe los casos más difíciles, los investigadores tienen acceso a un gran número de pacientes y a enormes desafíos científicos. Además de hacer investigación, Arap atiende pacientes en el hospital. En el laboratorio tejano, el dúo egresado de la USP viene echando mano de la idea del código postal para combatir el cáncer y la obesidad. Ellos desarrollaron una droga contra el cáncer de próstata que se encuentra en fase inicial de ensayos clínicos en seres humanos. "Hemos tratamos a seis pacientes", comenta la investigadora. Esa fase inicial con pocos pacientes, luego de que el medicamento fuera probado en otras especies –en general ratones, perros o monos–, es obligatoria para evaluar los posibles efectos tóxicos del tratamiento. Al ubicar la droga en biopsias de tumores, el estudio convalida el concepto de los códigos postales en el combate contra el cáncer y otras enfermedades, un método que se ha mostrado eficaz contra células de grasa, de acuerdo con un artículo del grupo en 2004 publicado en *Nature Medicine*.

El péptido encuentra la firma molecular específica del tumor o de la grasa y lleva consigo una bomba: la molécula klaklak (*lea en* Pesquisa FAPESP *nº 115*). "Es una estructura en forma de sacacorchos rica en cargas negativas, que ataca a la membrana de las mitocondrias", describe Giordano. Al destruir las mitocondrias, las centrales de energía de las células, el klaklak elimina específicamente las células indeseables, tales como los vasos que irrigan los tumores.

En una fase más inicial de la investigación, la catalana Marina Cardó-Vila trabajó junto con Giordano en el M.D. Anderson, empleando técnicas similares en distintas moléculas. Ella demostró en un artículo publicado también en la edición de marzo de *PNAS* que un sistema de péptido invertido (de forma D), como el elaborado por su colega, es eficaz para inhibir virus o el crecimiento de tumores mamarios en lauchas.

Fuerza - Además de potenciales fármacos, el péptido rastreador de Giordano también demostró ser una eficaz herramienta de investigación. En colaboración con el patólogo lituano Rubin Tuder, quien egresó de la USP y es docente de la Universidad de Colorado, demostró en 2008, en el *Journal of Biological Chemistry*, que esa técnica permite encontrar y destruir los vasos que sostienen la estructura de los alvéolos pulmonares y causar lesiones similares a las que existen en los pulmones de fumadores con enfisema. En ese caso, los péptidos funcionan como un antirremedio. La utilidad de esto consiste en producir en laboratorio ratones con características pulmonares de enfisema, lo que permite estudiar la enfermedad más a fondo.

Tuder apunta ahora también a emplear este método para ayudar en el diagnóstico de la hipertensión pulmonar, caracterizada por la proliferación de células en los vasos de los pulmones, que en Brasil se asocia a la esquistosomiasis (*lea en* Pesquisa FAPESP *nº 158*). Actualmente, para espiar el interior de los vasos, hay que insertar un catéter por la ingle, venas adentro. El plan del investigador consiste en acoplar partículas de oro, por ejemplo, a péptidos rastreadores. El oro es reconocido en la tomografía, un examen mucho menos invasivo que el cateterismo. "Intento hallar péptidos que localicen esas lesiones pulmonares para auxiliar en el diagnóstico por imágenes", explica el patólogo. Él ha encontrado, en cultivos de células de pacientes, moléculas prometedoras para desempeñar ese papel. Y en dos meses espera tener más detalles que pueda informar.

Aunque el método sea prometedor contra enfermedades importantes, los investigadores no esperan que sea una panacea. Ni mucho menos planean inyectar péptidos cargados de klaklak para atacar preventivamente tumores no diagnosticados. "El cáncer es una enfermedad sumamente difícil", comenta Renata. "Son pasos pequeños, y los beneficios son progresivos; pero si uno no lo intenta, no logra nada." ■

» Vea el infográfico en el sitio: www.revistapesquisa.fapesp.br

Artículos científicos

1. GIORDANO, R. J. *et al.* From combinatorial peptide selection to drug prototype (I): Targeting the vascular endothelial growth factor receptor pathway. **PNAS.** v. 107, n. 11, p. 5.112-17. 16 mar. 2010.
2. CARDÓ-VILA, M. *et al.* From combinatorial peptide selection to drug prototype (II): Targeting the epidermal growth factor receptor pathway. **PNAS.** v. 107, n. 11, p. 5.118-23. 16 mar. 2010.
3. GIORDANO, R. J. *et al.* Targeted induction of lung endothelial cell apoptosis causes emphysema-like changes in the mouse. **Journal of Biological Chemistry.** v. 283, n. 43, p. 29.447-60. 24 oct. 2008.