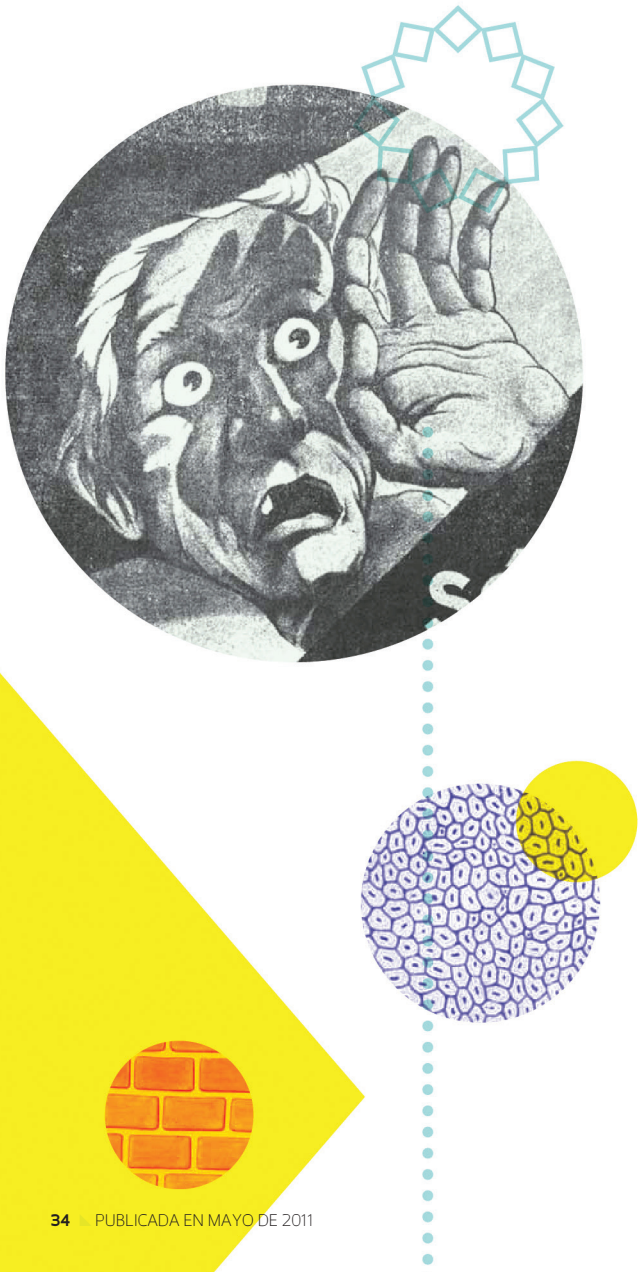
Presión contra el cáncer

Un antihipertensivo detiene el crecimiento de los tumores y apunta nuevos blancos para medicamentos

TEXTO **Carlos Fioravanti**

ILUSTRACIONES **Bel Falleiros**



El Iosartan, uno de los medicamentos más utilizados en el mundo para controlar la hipertensión arterial, detuvo el crecimiento de tumores de la piel en experimentos realizados con ratones comunes en los laboratorios de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo (FMUSP). Una antigua droga obtuvo una nueva aplicación potencial, facilitando la búsqueda de nuevos tratamientos contra el cáncer, aunque sería arriesgado concluir que ese remedio ya podría utilizarse en humanos con esa nueva finalidad, sólo por tratarse de un medicamento producido en Brasil como genérico y con efectos colaterales definidos.

"Ahora necesitamos aprender a utilizar esta droga para mejorar el tratamiento de los tumores", advierte el médico Roger Chammas, docente de la FMUSP y uno de los coordinadores del estudio, detallado en la edición del mes de mayo en la revista *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. Los resultados de este trabajo, realizado por Andreia Otake, indicaron que el fármaco bloqueó la acción de la angiotensina II, que constituye un fragmento de una proteína –o péptido– que ayuda en el control de la presión arterial, en conjunción con otras

moléculas producidas por el organismo. Éste y otros estudios revelan que la angiotensina II puede poseer otra función menos conocida y aprovechada: puede ayuda a los tumores en la formación o atracción de vasos sanguíneos que proveerán los nutrientes necesarios para su supervivencia. Con menor cantidad de angiotensina, menos vasos sanguíneos crecerán dentro del tumor, que de esa forma, puede morir de inanición. En opinión de Chammas, esos estudios fortalecen la perspectiva de que las moléculas con las que interactúa el tumor, el denominado microambiente tumoral, y no solamente el tumor, se conviertan en blanco de nuevos medicamentos.

En los últimos años, varios estudios indicaron que la angiotensina II promovía la migración y proliferación de células endoteliales, que conforman la capa más interna de los vasos sanguíneos, participando de esa manera en la regulación de los procesos inflamatorios que ciertas veces marcan el comienzo o el desarrollo de tumores. “Un tumor puede percibirse como una inflamación persistente, una herida que no cicatriza y atrae vasos sanguíneos, que al mismo tiempo contribuyen para la propagación del cáncer por el organismo”, comenta Chammas. El hecho de que existan receptores para la angiotensina en la superficie de las células endoteliales de los vasos que nutren a los tumores abre una perspectiva de nuevas utilidades para los medicamentos antihipertensivos como en el caso del Iosartan. Los ensayos preliminares en curso, realizados en Estados Unidos con grupos limitados de personas, testifican la acción antitumoral de ese fármaco, utilizado sólo o en conjunto con antihipertensivos con mecanismos de actuación similar, tales como el captopril.

El Iosartan, descubierto en 1986 por un grupo de jóvenes investigadores de la empresa DuPont, fue el primero de una nueva clase de antihipertensivos denominados antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Producido por la industria farmacéutica Merck, aunque ya se ha convertido en un genérico en Brasil, ahora está siendo empleado en nuevas aplicaciones. Una de ellas es el tratamiento de afecciones renales crónicas. Desde el final de los años 1980, el médico de la USP Roberto Zatz ha realizado estudios en su laboratorio que indicaron que dosis altas de Iosartan contribuían en la detención de los daños generados por la enfermedad renal crónica en ratas. Zatz participó en estudios clí-

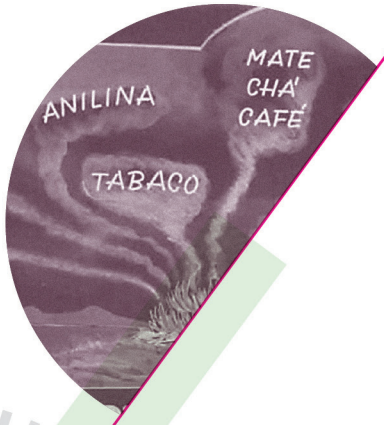
nicos internacionales que sustentaron el actual uso relativamente común de los medicamentos de ese tipo para el tratamiento de enfermedades renales graves. Y fue quien propuso a Chammas el experimento en tumores de piel, cuyo crecimiento intentaban detener valiéndose de esa capacidad del fármaco para reducir la presión arterial, el crecimiento de los vasos sanguíneos y los procesos inflamatorios.

En la Universidad Federal de Minas Gerais (UFMG), Robson dos Santos recién comienza con la exploración de las aplicaciones terapéuticas para un derivado de la angiotensina II, la angiotensina 1-7, así denominada por contener siete aminoácidos en lugar de ocho como en el caso de la angiotensina II. Encapsulada en un azúcar, la ciclodextrina, la angiotensina 1-7, por vía oral, ayudó a disminuir los daños en las células del corazón en ratas que habían sufrido un infarto inducido, como el que se detalla en un estudio publicado en marzo de este año en la revista *Hypertension*. En su opinión, esa misma fórmula puede regular los niveles de glucosa y lípidos (grasas), en concordancia con experimentos realizados en animales de laboratorio. Santos comenta que la angiotensina 1-7 por vía endovenosa exhibió efectos positivos para el tratamiento de mujeres con preeclampsia o toxemia del embarazo, un grave problema que puede ocurrir a partir del segundo mes de embarazo, que se manifiesta con hipertensión y retención de líquidos. Según él, los ensayos con esa fórmula por vía oral comenzarán pronto. "Esperamos contar con los resultados en seis meses", dice. "Cuando ocurre la preeclampsia, la angiotensina 1-7 exógena ayuda a normalizar el nivel de angiotensina 1-7 en sangre".

Simultáneamente con los resultados alentadores emergen recomendaciones para la precaución en el uso de medicamentos antihipertensivos con otras finalidades. De acuerdo con un estudio publicado en junio de 2010 en la revista médica *Lancet Oncology*, los individuos sometidos a terapias experimentales con antihipertensivos que actúan sobre la angiotensina, para el tratamiento de afecciones cardiovasculares y diabetes durante por lo menos un año, presentaron un riesgo 1,2 veces mayor de contraer cáncer, principalmente de pulmón, que las personas no medicadas. Ese riesgo llama la atención aunque sea menor.

En principio, el mismo fármaco puede actuar contra los tumores o a favor de ellos, pues el cáncer representa un amplio conjunto de afecciones distintas: los especialistas ya han identificado 200 tipos diferentes de cáncer, todos ellos caracterizados por células que crecen en forma indiscriminada y que invaden tejidos vecinos. Las peculiaridades cada vez son más valoradas a la hora de orientar el diagnóstico y el tratamiento: "Un tumor en el pulmón de una persona puede ser muy diferente de otro tumor en un individuo distinto, aunque hayan tenido su origen en el mismo tipo de célula pulmonar. Esas diferencias se originan debido a las distintas firmas moleculares de los tumores, algo que resulta comparable con una impresión digital y que revela cuáles son las vías moleculares que se hallan alteradas en un cierto tipo de cáncer", comenta Chammas. "Estamos intentando comprender mejor esas firmas, para perfeccionar el diagnóstico y los tratamientos para los diferentes tipos de cáncer. Debemos modificar la concepción y tomar tumor como un órgano, con mecanismos propios de funcionamiento".

La posibilidad de que los medicamentos antihipertensivos sean evaluados como antitumorales en Brasil mediante ensayos controlados en humanos resulta remota, en vista de los laberintos que los investigadores y médicos de instituciones públicas deben enfrentar para aprovechar los datos obtenidos en la-



"Debemos pensar diferente y concebir al tumor como un órgano", sugiere Roger Chammas

"No estamos ganando la batalla contra el cáncer. Tenemos que acelerar", dice Paulo Hoff

boratorio para resolver problemas de salud pública. La queja principal apunta que la aprobación de la propuesta de los estudios por parte de los organismos federales puede tardar un año o más, mientras que en países tales como Estados Unidos o igualmente en Sudáfrica, en promedio demora tres meses. Santos, de la UFMG, comenta que tuvo que aguardar seis meses hasta recibir todos los permisos necesarios para llevar adelante los ensayos con la angiotensina 1-7 con ciclodextrina por vía endovenosa en mujeres con preeclampsia grave. La solicitud para probar la fórmula por vía oral tardó un año en regresar desde la comisión de ética investigativa, de la propia universidad, y de la Comisión Nacional de Ética en la Investigación (Conep), dependiente del Ministerio de Salud. "Es una realidad desalentadora", se desahoga.

"Se carece de espíritu de la urgencia en Brasil", sostiene Paulo Hoff, director general del Instituto del Cáncer de São Paulo (Icesp), ligado a la FMUSP e inaugurado en 2008, que en la actualidad atiende alrededor de 12 mil casos nuevos de personas con cáncer por año. "La burocracia podría ser más ágil, eficiente y transparente, sin necesidad de perder el control", expresa Hoff, uno de los autores de un artículo publicado en 2010 en la revista *Lancet Oncology* que plantea la conciliación de intereses gubernamentales, médicos y académicos para la planificación y ejecución de las fases iniciales de los compuestos pasibles de convertirse en medicamentos en países como Brasil, fundamentalmente para validar los resultados obtenidos en donde la reglamentación resulta más ágil. Hoff comenta que se observa mayor interés por parte de los representantes del gobierno federal por apoyar la realización de ensayos clínicos en Brasil "Debemos actuar con flexibilidad", sugiere. "No podemos acceder a una negociación creyendo que nuestro punto de vista es el que va a prevalecer".

Max Mano, médico del Icesp, considera que una mayor agilidad en la aprobación de los ensayos clínicos para nuevos medicamentos o nuevas aplicaciones de otros ya en uso podría beneficiar especialmente al tratamiento de tumores raros, que pueden aparecer en cualquier órgano del cuerpo y ser fácilmente confundidos con otros tipos. En un artículo publicado en 2010, Mano y Hoff advierten que los tumores raros comportan un 25% del total de óbitos causados por cáncer en Estados Unidos y probablemente también en Brasil. "No es más difícil tratar un tumor raro", dice Hoff. "Lo difícil es encontrar un médico que lo reconozca y sepa cómo tratarlo".

Algunos tipos de cáncer, tales como el de estómago, ya resultan raros en Europa, en función de la implementación de medidas sanitarias, de la mejora en los hábitos alimenticios y del diagnóstico precoz, pero todavía son frecuentes en Brasil y en otros países de Latinoamérica. "Muchos tumores se encuentran relacionados con procesos infecciosos crónicos mal resueltos", asevera Mano. "La investigación no progresa con la misma velocidad que la enfermedad". Hoff, por su parte, resalta que hubo avances, tales como la estandarización de los ensayos para el diagnóstico de varios tipos de cáncer, aunque reconoce: "No estamos ganando la batalla contra el cáncer. Tenemos que acelerar". ■

Artículos científicos

1. ARAI, R.J. et al. Building research capacity and clinical trials in developing countries. **The Lancet Oncology.** v. 11. Ago. 2010.

2. OTAKE, A.H. *et al.* Inhibition of angiotensin II receptor 1 limits tumor-associated angiogenesis and attenuates growth of murine melanoma. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology.** v. 66, n. 1, p. 79-87. May. 2010.

3. MARQUES, F.D. *et al.* An oral formulation of angiotensin-(1-7) produces cardioprotective effects in infarcted and isoproterenol-treated rats. **Hypertension.** v. 57, p. 477-83. Mar. 2011.