



PROTEÍNA SOLUBLE VS. CÁNCER

5 marzo, 2018

[Volumen 3 - Número 3](#)

PREMIO ARTURO ROSENBLUETH de Ciencias Biológicas y de la Salud.

Una investigación que empleó conocimiento de ciencia básica y aplicada nos llevó a dilucidar el rol de una proteína soluble para su potencial uso en cáncer. Primero, se demostró que los receptores celulares promotores de enfermedad pueden ser utilizados para transferir una proteína modificada anticancerígena, específicamente a células cancerosas del cerebro. Una vez hecho eso, se identificó a la misma proteína anticancerígena en fluidos corporales y que previamente se creía que sólo se encontraba anclada en las membranas celulares de forma natural.

La proteína de arresto celular específico (GAS1, por sus siglas en inglés) promueve que las células no continúen proliferando e incluso puede inducir la muerte programada (apoptosis) en aquellas cancerosas. Esta proteína se encuentra anclada a la membrana celular, y en trabajos previos se había demostrado que su sobreexpresión, en modelos de terapia génica viral, disminuía el crecimiento de células tumorales.

Cabe mencionar que la terapia génica es la transferencia de material genético a células con el fin de tratar enfermedades, incluyendo el cáncer. Para ello, se emplean virus como vectores que sirven para entregar la secuencia genética de interés a la célula. A pesar de que han mostrado ser muy eficientes, el uso de virus en la clínica se encuentra aún limitado, debido a su toxicidad, inespecificidad, una regulación complicada y su gran costo de producción.

Por ello, se han empezado a desarrollar vectores no virales que incorporan diversas tecnologías para poder transferir genes a las células. La baja toxicidad, falta de patogenicidad y su fácil producción hacen de los vectores no virales una mejor alternativa a usar en la terapia génica.

Como primer paso en la realización de nuestro proyecto, se planteó generar una tecnología capaz de contrarrestar el crecimiento de células de glioblastoma, el tumor más agresivo y letal del sistema nervioso central (SNC), a través del sistema de nanopartículas denominado poliplex de neurotensina (NTS-poliplex), vector no viral capaz de transferir genes a células que expresan e internalizan receptores a neurotensina.

Inesperadamente, se encontró que tanto las células sanas del sistema nervioso central como las del glioblastoma expresan dichos receptores, pero solamente en las segundas se pueden internalizar y así activar

procesos biológicos que les dan ventajas sobre las células sanas.

Esa acción fue aprovechada para ingresar el NTS-poliplex a las células tumorales, donde puede acarrear y expresar genes exclusivamente en las células de glioblastoma (Imagen). Una vez comprobada la especificidad del NTS-poliplex, se utilizó una secuencia genética modificada que codifica una versión soluble de GAS1, la cual se puede liberar de las células y así tener un mayor efecto inhibitorio sobre el crecimiento de las células de glioblastoma.

La generación de este nuevo conocimiento y de la nueva tecnología dio lugar a una publicación científica y a una solicitud de patente.

Asimismo, a raíz de la investigación antes mencionada se abrió la interrogante de saber si GAS1 podía liberarse de la membrana de forma natural, pues la ocupada previamente se diseñó por ingeniería genética. Para contestar esta pregunta utilizamos un modelo in vitro a fin de generar arresto celular en cultivos celulares, y se tomó el sobrenadante para cuantificar y visualizar las diferentes variantes de GAS1 que se liberan de las células de manera endógena.

Después, en un modelo in vivo se descubrió que efectivamente GAS1 se encuentra en fluidos corporales como la orina, plasma sanguíneo y líquido cefalorraquídeo. Estos resultados son de gran relevancia, dado que al ser una proteína que promueve arresto celular y se encuentra circulando en fluidos corporales, podría considerarse un “guardián” del organismo, pues no permitiría que las células se salgan de control ni proliferen continuamente. Incluso podría utilizarse como un marcador temprano de cáncer, debido a que si los niveles de esta proteína son bajos, las células tendrían más grados de libertad y podrían proliferar sin control en condiciones carcinogénicas. Por este descubrimiento fue posible realizar otra publicación en una revista científica.

De ese modo, pudimos trabajar en dos aspectos cruciales para el tratamiento de glioblastomas. Por una parte se empleó el sistema de nanopartículas NTS-poliplex con la intención de lograr la especificidad de direccionamiento (targeting) a las células tumorales, evitando muchos de los problemas asociados con vectores virales. La investigación fue publicada en la revista *Cell Mol Neurobiol*1, donde se menciona que la expresión de GAS1 soluble recombinante induce disminución en la viabilidad de las células tumorales con un mayor alcance. Este desarrollo bionanotecnológico tiene un potencial importante para el tratamiento de glioblastomas que no afecta a las células sanas de la glía, las cuales son las más abundantes del sistema nervioso central.

Asimismo, en un segundo trabajo, publicado en *Histochem Cell Biol*2, se logró identificar la presencia de GAS1 soluble endógeno en fluidos corporales, sugiriendo que se necesitan concentraciones basales de dicha proteína para mantener arrestadas a las células del organismo y evitar una proliferación desregulada en el organismo.

Referencias:

1. Ayala-Sarmiento, A., Martínez-Fong, D., & Segovia, J. (2015). The Internalization of Neurotensin by the Low-Affinity Neurotensin Receptors (NTSR2 and vNTSR2) Activates ERK 1/2 in Glioma Cells and Allows Neurotensin-

Polyplex Transfection of tGAS1. *Cellular And Molecular Neurobiology*, 35(6), 785-795.

2. Ayala-Sarmiento, A., Estudillo, E., Pérez-Sánchez, G., Sierra-Sánchez, A., González-Mariscal, L., Martínez-Fong, D., & Segovia, J. (2016). GAS1 is present in the cerebrospinal fluid and is expressed in the choroid plexus of the adult rat. *Histochemistry And Cell Biology*, 146(3), 325-336.

Ver artículo completo [aquí](#).

Alberto Eduardo Ayala Sarmiento