

METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ EXTRACELULAR COMO DIANAS ANTINEOPLÁSICAS

Beatriz Martínez Poveda

Becaria de Investigación, Departamento de Biología Molecular y Bioquímica.

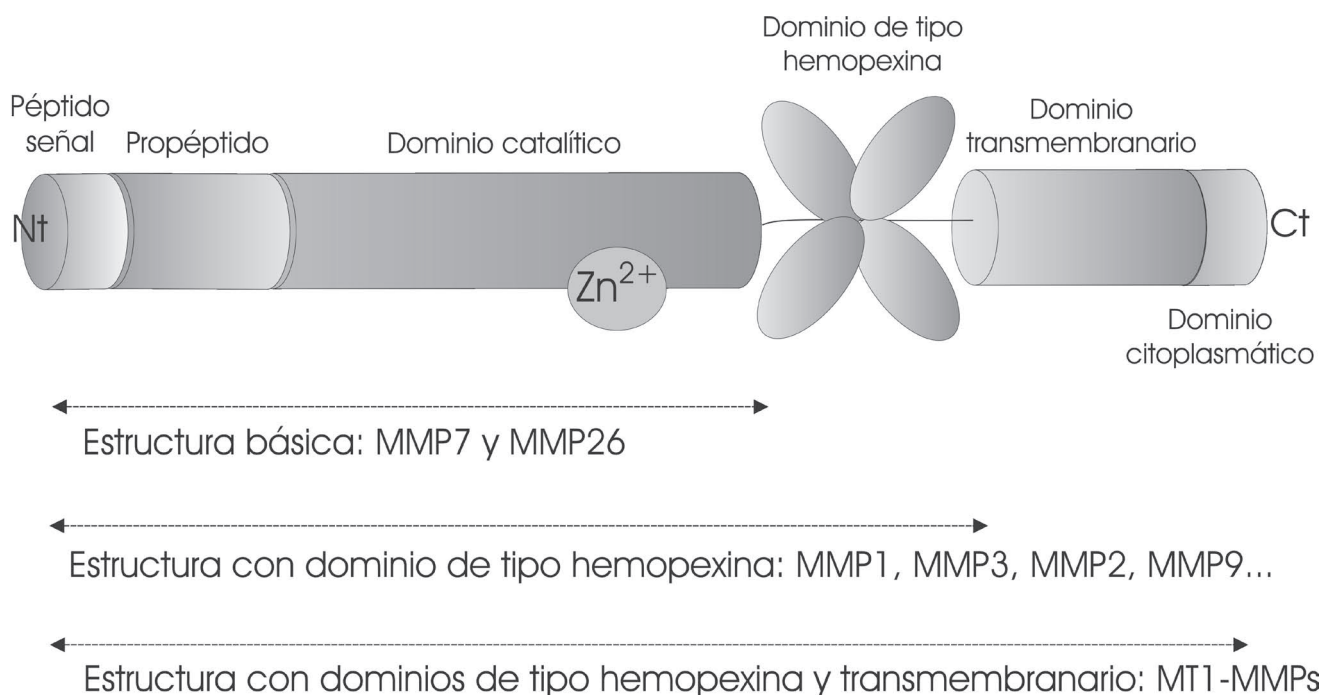
Imaginemos un tumor: todo comienza con acontecimientos puntuales en una célula sana que forma parte de un tejido. Esta célula va a ir desarrollando una serie de capacidades que constituyen el denominado fenotipo tumoral: a) la proliferación en ausencia de señales de crecimiento, b) la insensibilidad a las señales de parada de la proliferación, c) el escape de la apoptosis, d) la capacidad de replicación ilimitada, e) la activación continuada de angiogénesis y f) la invasión de los tejidos y la metástasis (*Hanahan y Weinberg, 2000 Cell, 100, 57-70*).

Muchos grupos de investigación estudian aproximaciones terapéuticas para frenar el desarrollo tumoral, fundamentándose en un riguroso estudio de los mecanismos moleculares que se dan en el tumor. Uno de los acontecimientos clave en la «malignización» del tumor es la degradación de la matriz extracelular (MEC). Pensemos que, tanto para el crecimiento del tumor como para la invasión del tejido, las células neoplásicas deben degradar los distintos componentes de la matriz en la que están embebidas. Igualmente, la degradación de la MEC es fundamental para la angiogénesis [formación de vasos sanguíneos a partir de la red sanguínea preexistente, (*I. Fajardo, 1997 Encuentros en la Biología, 38*)].

La MEC está formada por muchos componentes distintos interconectados que se pueden clasificar en tres grandes grupos: proteoglicanos y glucosaminoglicanos,

proteínas estructurales (como el colágeno y la elastina), y proteínas de adhesión (como la fibronectina y la laminina). Tal variedad de componentes requieren toda una familia de enzimas líticas para su degradación: las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMP), que son endopeptidasas dependientes de zinc.

Se han descrito 24 genes distintos que codifican diferentes MMP; éstas se clasificaron en un primer momento en función de la especificidad del sustrato (colagenasas, gelatinasas, estromelinas y matrilisinas), pero actualmente se clasifican en función de la estructura de la enzima. La estructura básica de las MMP presenta una serie de dominios característicos: un péptido señal que dirige la secreción al exterior de la célula, un propéptido que mantiene a la enzima inactiva hasta que sufre un corte proteolítico y un dominio catalítico carboxiterminal que une zinc. Sobre esta estructura básica aparecen diversas variantes, como un dominio de tipo hemopexina que media en la especificidad del sustrato y las interacciones con inhibidores endógenos, o un dominio transmembranario en el caso de las MMP asociadas a la membrana plasmática (véase la figura). Así, en la clasificación estructural se distinguen ocho grupos: cinco grupos de MMP secretadas y tres de MMP asociadas a la membrana (MT-MMP por *membrane type MMP*) (*Egeblad y Werb, 2002 Nature Reviews Cancer 2, 163-176; Folgueras y cols., 2004 Int. J. Dev. Biol., 48,*



411-424).

Las MMP se sintetizan como zimógenos (inactivas) y es necesario activarlas con un corte proteolítico en el propéptido del dominio aminoterminal. El proceso de activación de las proMMP varía según la enzima, pero suelen intervenir otras proteasas, como el activador de plasminógeno del tipo urocinasa (uPA) y las propias MMP.

Como contrapartida a la actividad de las MMP, existen muchas moléculas endógenas capaces de inhibir su acción: los inhibidores hísticos de las metaloproteinasas (TIMP) y los inhibidores plasmáticos, como la macroglobulina α_2 . Además, las MMP están reguladas también tanto transcripcional como post-transcripcionalmente (estabilización del mRNA, glucosilaciones...), y su transcripción se induce en respuesta a las citocinas, los factores de crecimiento, los agentes químicos, el estrés físico, los oncogenes activados y las interacciones con la MEC. Con estas herramientas se ejerce una fina regulación de la actividad de las MMP y su acción se restringe a determinados procesos fisiológicos como el desarrollo embrionario, procesos reproductivos y la remodelación de los tejidos. Por el contrario, muchos estados patológicos están asociados a una desregulación de las MMP, entre ellos el cáncer.

En el cáncer, además de por razones estructurales relacionadas con el crecimiento de la masa tumoral y la invasión de los tejidos, la acción degradativa de las MMP sobre la MEC es muy importante porque es capaz de alterar las uniones célula-MEC y célula-célula, mediar la liberación, activación o desactivación de moléculas señalizadoras autocrinas o paracrinas (activadores de angiogénesis, por ejemplo) y activar o inactivar los receptores de la superficie celular (*Sternlicht y Werb 2001 Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17, 463–516*). En general, lo que hacen las MMP es crear un ambiente favorable para el desarrollo de un tumor, un microambiente que promueve la «malignización». Por este motivo, se estudian terapias antineoplásicas sobre la base de modificar la acción de las MMP. Existen muchas referencias en este sentido en las que se generan ratones transgénicos y genosuprimidos (*knock-out*) en los genes de las MMP, los cuales se usan como modelos para los estudios de desarrollo neoplásico, con lo que se identifican cuáles son las mejores dianas de uso terapéutico. Por poner algunos ejemplos, se ha visto que el ratón genosuprimido para *Mmp2* (*Mmp2^{-/-}*) presenta un menor crecimiento tumoral y una disminución de la carcinogénesis pancreática; el ratón *Mmp9^{-/-}* presenta una disminución de la carcinogénesis de la piel y del páncreas, y menos metástasis (para una revisión, véase *Folgueras y cols., 2004 Int. J. Dev. Biol., 48, 411-424*). El problema con este tipo de metodología es que existe una gran variedad de MMP, con lo que el bloqueo de una de ellas no suele ser suficiente para frenar su acción. Aún así, se obtienen resultados muy interesantes para su aplicación terapéutica. Las estrategias que se están usando para la inhibición de las MMP en terapia antineoplásica son

las siguientes:

- **Interceptar la transcripción para bloquear su síntesis.** Esto se consigue de tres maneras distintas: bloqueando la acción de factores extracelulares (la propia molécula o su receptor), bloqueando las rutas de transmisión de señales (vías de MAPK, p38MAPK, Ras o TGF- β) y bloqueando los factores de transcripción que controlan los promotores de las MMP (AP-1 y NF- κ B, entre otros).

- **Impedir la activación de las proMMP.** Existen algunas MMP que juegan un papel muy importante en la activación de otras MMP, como es el caso de MT1-MMP: al bloquear la MT1-MMP se evita la activación de la cascada proteolítica. Existen, además, inhibidores directos de las MMP, como la trombospondina-1, que se une a la proMMP2 y la proMMP9 con lo que impide su activación. En este apartado se incluyen también las endostatinas y angiostatinas.

- **Inhibir la acción de las MMP activas.** Pueden emplearse varios métodos como el uso de TIMP, aunque aparecen problemas debido a que estas moléculas presentan otras funciones aparte de la inhibición de las MMP y, además, suelen tener un amplio espectro de acción, o como el uso de inhibidores sintéticos de MMP (MMPI) (*Folgueras y cols., 2004 Int. J. Dev. Biol., 48, 411-424*).

Aunque parece que estamos ante un método bastante bueno para atajar el crecimiento de un cáncer, las pruebas clínicas no siempre han tenido mucho éxito. Esto se debe a varios factores. Uno de ellos es que este tipo de pruebas suele hacerse en pacientes con tumores en fases muy avanzadas, en los que la vascularización del tumor está ya plenamente establecida, con lo que la inhibición de la angiogénesis por medio del bloqueo de las MMP no sirve de mucho. Hay que pensar que las MMP realizan un papel muy importante en las fases tempranas, con lo que la mayoría de las veces se están usando los tratamientos fuera de contexto. Además, hay que considerar otro aspecto muy importante: existen algunas MMP que tienen acción antiangiogénica. Es el caso de las metaloproteinasas con actividad de desintegrina con motivos de trombospondina (ADAMTS). Este subgrupo dentro de las MMP presenta en su molécula dominios del tipo trombospondina, y se ha visto que algunos de sus miembros son capaces de bloquear la activación de la angiogénesis inducida por el VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular, una de las importantes moléculas inductoras de angiogénesis), (*Iruela-Arispe y cols., 2003 Ann. N. Y. Acad. Sci. 995, 183-190*). Se dan muchos casos en los que las MMP liberan factores antiangiogénicos por degradación de los componentes de la MEC, como es el caso de las MMP2 y MMP9, que están muy implicadas en la progresión tumoral pero que, además, intervienen en la hidrólisis de plasminógeno para liberar angiostatina, un potente antiangiogénico. Otras, como la MMP8, están muy implicadas en procesos inflamatorios, de manera que los ratones genosuprimidos para su

gen presentan una respuesta inflamatoria anómala que propiciaría un ambiente favorable para el desarrollo de los tumores (*Gueders y cols., 2005 J. Immunol. 175 (4), 2589-2597*).

¿Significa todo esto que las aproximaciones terapéuticas anteriormente comentadas no son válidas? No se trata de eso, simplemente hay que estudiar en

profundidad todos los procesos en los que intervienen las MMP, así como establecer en qué fases del desarrollo tumoral está actuando cada una de ellas. De esta forma, y aplicando un diagnóstico preciso del estadio exacto del tumor a tratar, estos tratamientos podrán dar mejores resultados en un futuro esperemos que no muy lejano.

COOPERACIÓN EDUCATIVA A TRAVÉS DE LA ANTROPOLOGÍA FORENSE ENTRE ENSEÑANZA SECUNDARIA Y UNIVERSIDAD

José Ramón Vallejo Villalobos*, Diego Peral Pacheco**,
María Jesús Figuera Maynar*** y María Lamas García****

*Profesor Titular de Secundaria, Colegio Santa María Assumpta (Badajoz); **Profesor Titular de Universidad, ***doctorando y ****estudiante, Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, Badajoz.

Contexto

La Universidad de Extremadura, a través de las Áreas de Conocimiento de Medicina Legal y Forense y de Historia de la Medicina, comenzó un estudio bioantropológico forense en 2003 sobre los restos esqueléticos obtenidos de la intervención en la fosa común de la Guerra Civil española, situada en Valdihuelo, término municipal de San Vicente de Alcántara (Badajoz), entre las localidades de Alburquerque y San Vicente de Alcántara. Los resultados obtenidos hasta el momento de dicho estudio (Peral y Casado., 2004, En: «Memoria histórica y guerra civil: represión en Extremadura», Julián Chaves Palacios (coord.). Publicaciones de la diputación de Badajoz) han dejado patente que un número escaso de muestras están completas, que fueron sometidas a la acción del fuego y, además, estaban mezcladas con un gran número de restos esqueléticos de animales. Por todo ello, se encontró una gran dificultad técnica a la hora de catalogar y estudiar los restos óseos humanos remitidos al laboratorio. Se ha constatado la existencia de restos correspondientes, al menos, a 15 individuos de edades muy variables (niños muy pequeños, adultos jóvenes y mayores de 45 años). El estado tan fragmentado de dichos restos apuntaban a que una vez que los cadáveres estuvieron en la fosa, quedaron expuestos a la acción de explosiones y, posteriormente, se cubrirían con restos de animales que eran incinerados.

Desde febrero de 2004 y hasta el momento actual, han continuado los trabajos de clasificación y tratamiento de los restos óseos en la Facultad de Medicina. Debido a la ingente cantidad de animales arrojados desde aproximadamente 1939 en la mina de Valdihuelo, era necesaria la participación sistemática de un gran número de personas, y se esperaba que la tarea se prolongara durante bastante tiempo. En este sentido, los alumnos del Colegio Santa María Assumpta de Badajoz han jugado un papel muy importante acelerando, de forma muy significativa, los procesos como la limpieza y el

lavado de dichos restos. Al mismo tiempo, entre otras actividades, han realizado prácticas de identificación y análisis anatómico de huesos, tafonomía, anatomía comparada, zoopaleopatología y montaje de esqueletos animales.

Objetivos

Los objetivos que se marcaron miembros de ambas instituciones para colaborar conjuntamente son los siguientes:

- 1.- Abordar los grandes temas transversales como la educación para la paz y la convivencia, la educación moral y cívica, y la educación para la salud partiendo de la Historia de la Guerra Civil española en Extremadura.
- 2.- Acercar al alumno de secundaria a la Ciencia a través del contacto con el ámbito universitario.
- 3.- Facilitar al profesorado y a los alumnos de secundaria la posibilidad de participar en las distintas fases de una investigación con los procedimientos y métodos necesarios.
- 4.- Desarrollar y fomentar en los alumnos una serie de procedimientos característicos de las ciencias, como el dominio de la observación, la actitud interrogativa, la objetividad y el análisis crítico.
- 5.- Elaborar materiales didácticos para el desarrollo de contenidos curriculares de ciencias que puedan adaptarse tanto al contexto escolar y universitario como al público en general.
- 6.- Fomentar la relación interpersonal, el compañerismo, el voluntariado social y propiciar situaciones donde se reconozca el punto de vista de los demás y se negocien conflictos.

En resumen, las metas han estado centradas en la ciencia, el desarrollo de capacidades de observación, indagación, representación y predicción a través del método científico.

Selección de contenidos

Siguiendo el bloque de contenidos titulado «El hombre y la Salud» del currículo extremeño para Secundaria, se