

LOS RECEPTORES NK-1. UNA NUEVA DIANA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

En las dos últimas décadas ha existido un aumento exponencial en la investigación sobre el cáncer. Esto ha sido gracias a un esfuerzo inversor de miles de millones de euros en este campo. Este esfuerzo, sin embargo, no se ha traducido en mejores perspectivas a la cabecera del enfermo oncológico. Aunque varios campos de investigación parecían prometedores, como: el proyecto genoma humano, la terapia génica, búsqueda de nuevos citostáticos y la investigación sobre células madres. A corto y medio plazo, las perspectivas no son esperanzadoras y hay que buscar nuevas dianas más eficaces y seguras que estén disponibles para el tratamiento del cáncer.

La sustancia P (SP) es un undecapéptido de la familia de los neuropéptidos denominadas taquicininas. Está integrada por SP, NKA y NKB, así mismo las acciones de dichos neuropéptidos están mediadas por los receptores NK-1, NK-2 y NK-3 respectivamente. La SP tras unirse a su receptor específico NK-1 regula numerosas funciones biológicas, estando implicada en: la inflamación neurogénica, el dolor y la depresión. La SP está ampliamente distribuida en el SNC y el sistema nervioso periférico. Además, la SP produce proliferación de la células tumorales (nuestro grupo de investigación ha demostrado que la SP produce un aumento de la litogénesis en numerosas líneas celulares tumorales humanas), estimulación de la proliferación de células endoteliales, formación de vasos sanguíneos (neoangiogénesis), y también estimula la migración de las células tumorales, requisito fundamental para la invasión y las metástasis tumorales. Contrariamente, los antagonistas de los receptores NK-1 bloquean las acciones biológicas de la SP, actualmente existen más de 30 compuestos así como un fármaco aprobado desde el 2003. Ha sido publicado que el antagonista de los receptores NK-1 L-733,060 (derivado piperidinico) es analgésico, ansiolítico, antidepresivo, antiinflamatorio, neuroprotector y hepatoprotector. Nosotros hemos demostrado que L_733,06 tiene actividad antitumoral de amplio espectro, dosis dependiente, y que a ciertas dosis se inhibe el crecimiento de todas las líneas tumorales estudiadas, que el efecto es específico a través del receptor NK-1, y que las células tumorales mueren por apoptosis. Por otro lado, también hemos demostrado que las células tumorales expresan los receptores NK-1 y que los tejidos tumorales humanos expresan el receptor NK-1 y la SP. Recientemente hemos publicado que el fármaco antagonista de los receptores NK-1 aprepitant, hasta ahora usado como ansiolítico, antidepresivo y antiemético, tiene actividad antitumoral de amplio espectro

in vitro, produciendo apoptosis en todas las numerosas líneas celulares tumorales humanas estudiadas, con respecto a la seguridad del fármaco Aprepitant, es tres veces más específico de las células tumorales que de las células normales. Actualmente nuestro grupo a través de un proyecto de excelencia de la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa está desarrollando un proyecto de investigación para demostrar la actividad antitumoral de los antagonistas de los receptores NK-1 en vivo, en tumores humanos transplantados en ratones atímicos. Por último, estamos a la espera que se ponga en marcha el Ensayo Clínico, fase II, de uso de Aprepitant (antagonista de los receptores NK-1) en el tratamiento de pacientes con cáncer, aprobado el 5/7/2005.

Sevilla 2 de mayo de 2009

Fdo. Dr. Miguel Muñoz Sáez
Investigador Principal del grupo de investigación en Neuropeptidos
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío