

Un estudio revela una forma de hacer que las células de cáncer de próstata se queden sin energía y mueran

Científicos del Laboratorio Cold Spring Harbor (CSHL) han descubierto que las células que carecen de la [proteína supresora de tumores PTEN](#) (una característica de muchos cánceres) son particularmente vulnerables a las drogas que alteran sus mitocondrias productoras de energía.

La investigación muestra que esas drogas los inducen literalmente a comerse hasta la muerte.

A diferencia de las células normales, las células sin PTEN parecen impulsadas a preservar sus mitocondrias a toda costa, dice el líder del equipo, el profesor del CSHL, Lloyd Trotman. Él y sus colegas descubrieron que cuando esas células se tratan con ciertos inhibidores mitocondriales, consumen grandes cantidades de glucosa para impulsar estos esfuerzos. Como resultado, rápidamente se quedan sin energía y mueren.

Algunos inhibidores mitocondriales, incluida la medicación para la diabetes que se prescribe comúnmente, la metformina, uno de los medicamentos más consumidos en todo el mundo, ya están siendo evaluados en ensayos clínicos por su capacidad para prevenir o tratar muchos tipos de cáncer.

Los nuevos hallazgos, publicados en [Cell Reports](#), sugieren que **estos fármacos tienen el potencial de eliminar las células cancerosas a dosis que dejan intactas las células sanas**. Sin embargo el tiempo es crítico. Cuando los niveles de glucosa son altos, esta ventana de oportunidad se pierde por completo. "La esperanza es que la administración cuidadosamente programada de estas drogas pueda generar una ventana mucho mejor de matanza selectiva", dice Trotman.

Dos compuestos relacionados, ambos derivados de la raíz de la misma planta, surgieron de una pantalla realizada por el equipo. Ambas células muertas perdieron PTEN y otro supresor tumoral, p53. La pérdida de estos factores es común entre los hombres con cáncer de próstata avanzado y se asocia con una enfermedad altamente metastásica.

Las dos drogas tuvieron poco efecto en células casi idénticas con PTEN funcional. Uno, la rotenona, es un inhibidor mitocondrial conocido. En colaboración con Navdeep Chandel en la Northwestern University, el laboratorio de Trotman estableció que el segundo compuesto, deguelin, funciona de la misma manera.

Curiosamente, otros experimentos con deguelin revelaron que apaga la función mitocondrial tan bien en las células con PTEN como en las células que carecen de ella. Entonces, ¿por qué las

células con PTEN toleran el compuesto tóxico mucho mejor?

La respuesta tiene que ver con cómo las células usan la glucosa, dicen los coautores del artículo, los investigadores postdoctorales Adam Naguib y Grinu Mathew. Descubrieron que las células sin PTEN usan glucosa de su entorno para generar la molécula rica en energía ATP, que importan a las mitocondrias para mantenerlas intactas. "Eso es exactamente lo contrario de lo que se supone que están haciendo las mitocondrias", señala Trotman. "Se supone que las mitocondrias generan ATP para el resto de la célula". **Para estas células que carecen de PTEN, a menos que haya un suministro interminable de glucosa, rápidamente agotan el azúcar y mueren.**

Eventualmente, cualquier célula sometida a inhibidores mitocondriales se quedará sin energía y morirá. Las células sin PTEN solo llegan mucho más rápido, dice Trotman. Eso significa que podría ser crítico administrar inhibidores mitocondriales a pacientes con cáncer cuando el nivel de azúcar en la sangre es bajo, dice. Eso es contrario a cómo la metformina y los medicamentos relacionados actualmente se prueban en el cáncer, porque el protocolo utilizado para controlar la diabetes requiere que los medicamentos se tomen inmediatamente después de las comidas.