

NUEVAS PERSPECTIVAS: ESTATINAS Y CANCER

NEW PERSPECTIVE: STATINS AND CANCER

Guzmán Velásquez Luis Jesús Junior¹

RESUMEN

El presente artículo analiza la participación de los inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, estatinas, y su relación con los beneficios potencial en cáncer, desde una visión molecular. Las estatinas son un grupo terapéutico de medicamentos que reducen los niveles séricos de colesterol, se utilizan para controlar y prevenir las enfermedades cardíacas coronarias. Estos fármacos pueden incluir sus efectos pleiotrópicos independientes de colesterol, mediante la inhibición de de la ruta HMG-CoA - ácido L-mevalónico, previniendo así la síntesis de isoprenoides y las modificaciones post-traduccionales de proteínas responsables en la señalización celular. Siendo el cáncer un tema de interés mundial la inhibición de la ruta de la HMG CoA nos muestra un panorama general potencialmente benéfico en el paradigma de las vías de señalización carcinogénicas, puntos que requieren de un mayor abordaje en su entendimiento.

Palabras clave: Estatinas , cáncer, señalización celular

¹Químico Farmacéutico. Maestría en ciencias con mención en Fisiología y Biofísica.

ABSTRACT

This article discusses the involvement of inhibitors of the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, statins, and its relationship to cancer potential benefits from a molecular view. Statins are a therapeutic group of drugs that reduce serum cholesterol levels, are used to control and prevent coronary heart disease. These drugs may include their pleiotropic effects independent of cholesterol by inhibiting the HMG-CoA to L-mevalonic acid, thus preventing isoprenoid synthesis and post-translational modifications of proteins responsible for cell signaling. Cancer being a topic of global concern inhibition of HMG CoA pathway shows an overview potentially beneficial in the paradigm of carcinogenic signaling pathways, points that require further approach in their understanding.

Key words: Estatins, cancer, cellular signaling

INTRODUCCIÓN

Las estatinas inhiben la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, son un grupo terapéutico de medicamentos que reducen los niveles séricos de colesterol, se utilizan para controlar y prevenir las enfermedades cardíacas coronarias. La mayor parte de los beneficios de la terapia con estatinas son debido a la disminución de los

niveles séricos de colesterol. Sin embargo, mediante la inhibición de la HMG-CoA reductasa, estatinas también pueden incluir sus denominados efectos pleiotropicos. Por tanto, sus efectos beneficiosos pueden extenderse más allá de la reducción de los niveles de colesterol y conducir a efectos colesterol – independientes no solo observables en pacientes hiperlipidémicos.¹

Pleiotropismo de las estatinas

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa son los principales agentes terapéuticos para el tratamiento de hipercolesterolemia. Debido a que el 60 – 70% de colesterol sérico se deriva de la síntesis hepática y la HMG-CoA reductasa es la enzima limitante de la velocidad en la ruta biosintética de colesterol, la inhibición de esta enzima por estatinas resulta en una dramática reducción en la circulación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Además, la reducción de colesterol-LDL conduce a upregulation del receptor de LDL y aumentó el aclaramiento de LDL. Por consiguiente, la reducción de los niveles séricos de colesterol sería el principal mecanismo que subyace a los beneficios terapéuticos de la terapia con estatinas en la enfermedad cardiovascular.²

Las estatinas, sin embargo, pueden ejercer efectos colesterol –

independientes, mediante la inhibición de la conversión de HMG-CoA a ácido L-mevalónico, previniendo así la síntesis de isoprenoides importantes, tales como pirofosfato de farnesilo y geranylgeranylpirofosfato, precursores de la biosíntesis de colesterol. Estos intermediarios sirven de anclaje a proteínas que sufren modificaciones post-traduccionales a la cara citoplasmática de la membrana celular. Las proteínas isopreniladas constituyen el 2% del total de proteínas celulares. Dado que las proteínas isopreniladas pueden controlar diversas funciones celulares, no es de extrañar que las estatinas puedan tener efectos adicionales más allá de la reducción de lípidos.^{3,4}

Isoprenilación de GTPasas y estatinas

Las GTPasas de la superfamilia Ras funcionan como interruptores moleculares regulados por la unión al nucleótido GTP o GDP. Existen unas

secuencias consensus, denominadas “G box”, comunes a todas las proteínas de la superfamilia Ras, en el extremo N-terminal. Estas secuencias son responsables para la interacción con GDP o GTP y para la actividad GTPasa.

5

Una segunda característica importante de la mayoría de proteínas que componen la superfamilia Ras, es la modificación post-traducciona por adición de lípidos. La Isoprenilación que se produce en las proteínas que contienen un motivo CAAX C-terminal, donde C es una cisteína, A es un aminoácido alifático y X es cualquier aminoácido, tales como las proteínas Ras y Rho. La secuencia CAAX es el lugar sustrato de preniltransferasas (farnesiltransferasas y geranilgeraniltransferasas), que añadirán un grupo polisoprenoide, mediante un enlace tioéter, a la cisteína, necesaria para la localización en la membrana plasmática de las GTPasas.⁵⁻⁷

Todas estas modificaciones lipídicas son esenciales para la interacción de las GTPasas con las membranas celulares y la localización subcelular, aspectos críticos para la realización de sus funciones biológicas, conduciendo así a una disminución de la proliferación celular. De esta forma las estatinas tendrían beneficios potenciales a través de la modulación de las proteínas de señalización que dependen de la modificación post-traducciona con isoprenoides.⁸

Nuevas alternativas farmacológicas, inhibidores de preniltransferasas

En la actualidad los inhibidores de preniltransferasas se encuentran en procesos de extensas pruebas clínicas en diversas neoplasias hematológicas. Estos agentes inhiben la farnesiltransferasa, enzima que transfiere un grupo farnesil a una variedad de aceptores polipeptídicos, incluyendo proteínas de GTPasas de la

superfamilia Ras, lo que conduce a una disminución de la proliferación celular. Tipifarnib, inhibidor de farnesiltransferasa, muestra actividad frente a recidivas de Linfoma Hodgkin asociado a un excelente perfil de toxicidad, en estudios de fase 2. Así mismo, la terapia combinada con Bortezomib evidencia actividad clínica en pacientes con leucemia aguda avanzada. Como tal, estos agentes podrían mostrar desarrollo futuro en la terapéutica oncohematológica.⁹⁻¹¹

Conclusiones

Las observaciones de la actividad pleiotrópica de estatinas, efectos colesterol-independientes, muestra dentro una de sus aristas la inhibición de la ruta de la HMG CoA, previendo así la biosíntesis de isoprenoides derivados de su precursor el ácido L-mevalónico. Limitando la localización de estructuras de naturaleza proteica con actividad GTPasa en la cara

citoplasmática de la membrana celular responsables de la transducción de señales, proliferación y transformación maligna celular.

La inhibición de la ruta de la HMG CoA nos muestra un panorama general potencialmente benéfico en el paradigma de las vías de señalización carcinogénicas, puntos que requieren de un mayor abordaje en su entendimiento, cuyo problema afecta a la población mundial.

Correspondencia:

Correo electrónico:

luisjesusg29@gmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Liao J, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005; 45: 89-118.
2. Liao J. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition

- beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 2005, 96(5): 24-33
3. Sordella R, Jiang W, Chen G, Curto M, Settleman J. Modulation of Rho GTPase signaling regulates a switch between adipogenesis and myogenesis. *Cell.* 2003, 113: 147–158.
4. Takemoto M, Liao J. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001, 21(11): 1712-1719
5. Cho K, Colina M, Chigurupati S, Du G, Parton R, Hancock F. Therapeutic Levels of the Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibitor Lovastatin Activate Ras Signaling via Phospholipase D2. *Mol Cell Biol.* 2011, 31(6): 1110-1120
6. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer D, *et al.* The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med.* 2000, 6: 1004-1010.
7. Greenwood J, Steinman L, Zamvill S. Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6: 358-370.
8. Cao Z, Minogue H, Belovin D, Arzeno J, Yang Q, Sam J, *et al.* MYC Phosphorylation, Activation, and Tumorigenic Potential in Hepatocellular Carcinoma are Regulated by HMG-CoA Reductase. *Cancer Res.* 2011, 71(6): 2286-2297
9. Ding H, Hackbarth J, Schneider P, Peterson K, Wei X, Dai H, *et al.* cytotoxicity of farnesyltransferase inhibitors in lymphoid cell mediated by MAPK pathway

inhibition and Bim up-regulation.

Blood. 2011, 118(8): 4872-4881

10. Witzig T, Tang H, Micallef I, Ansell S, Porrata F, Jhonston P, *et al.* Multi-institutional phase 2 study of the farnesyltransferase inhibitor Tipifarnib in patients whit relapsed and refractory lymphomas. Blood. 2011, 118(8): 4882-4889

11. Lancet J, Duong V, Winton E, Stuart R, Burton M, Zhang S, *et al.* A phase I Clinical-pharmacodynamic study of the farnesyltransferase inhibitor Tipifarnib in combination whit the proteosome inhibitor Bortezomib in advanced acute Leukemias. Clin Cancer Res. 2011, 17(5): 1140-1146