

Algunos medicamentos contra el cáncer no funcionan en ensayos clínicos

25/09/2022

Según un nuevo estudio, varios candidatos a medicamentos contra el cáncer en los ensayos clínicos matan las células tumorales mediante efectos que se producen de forma inesperada, en lugar de interactuar con los objetivos moleculares previstos.

Estos inesperados hallazgos demuestran que los objetivos de estos medicamentos no son esenciales para la supervivencia de las células cancerosas, algo que contradice más de 180 informes previos sobre su importancia, y pueden ayudar a explicar por qué medicamentos contra el cáncer aparentemente eficaces a menudo no llegan a la práctica clínica.

La mayoría de los medicamentos contra el cáncer que se prueban en estudios preclínicos y clínicos no llegan a recibir la aprobación de la estadounidense FDA, en gran medida porque resultan demasiado tóxicos o ineficaces en humanos. Sin embargo, no está claro por qué tantos candidatos se encuentran con estos problemas. Ann Lin y sus colegas habían descubierto previamente que la molécula pequeña OTS167 mataba las células cancerosas inhibiendo proteínas distintas de su objetivo previsto.

En este estudio, los autores utilizaron técnicas de edición genética CRISPR para examinar los mecanismos de otros diez medicamentos contra el cáncer que apuntan a una de las seis proteínas que se han señalado como importantes para la supervivencia de las células cancerosas en más de 180 publicaciones. Los medicamentos estudiados se han utilizado al menos en 29 ensayos clínicos diferentes, en los que han participado más de 1 000 pacientes en total e incluyen prominentes candidatos como citarinostat y ricolinostat, que

se están probando contra el mieloma múltiple.

Contrariamente a los resultados de los informes anteriores basados en el silenciamiento de ARN, los medicamentos en realidad no mataron a las células cancerosas inhibiendo sus proteínas objetivo: estas todavía funcionaban cuando se administraba a células deficientes en su objetivo. En lugar de ello, los medicamentos indujeron la muerte celular mediante mecanismos situados fuera del objetivo.

Por ejemplo, los autores descubrieron que el verdadero objetivo del fármaco candidato OTS964 (diseñado en un principio para atacar la enzima PBK) era otra enzima llamada CDK11. Lin et al. argumentan que será necesario adoptar enfoques genéticos más rigurosos en los ensayos preclínicos para verificar que los futuros candidatos a fármacos funcionan según lo previsto.