

Área: Ciencias Naturales

**Dra. América Vanoye Carlo**

Título del proyecto: Efecto de la Inducción de CYP2B1 en el sistema nervioso central de rata sobre el tratamiento de gliomas por quimioterapia.

Contribuir a mejorar la eficiencia del uso de drogas con el fin de evitar la toxicidad sistémica en el tratamiento de tumores malignos en el cerebro de niños que presentan esta enfermedad, es el primordial objetivo de la investigación que lleva a cabo la Dra. América Vanoye Carlo, quien busca con su proyecto contribuir en el mejoramiento del tratamiento de la quimioterapia en niños.

En población infantil los principales tumores malignos de cerebro son los gliomas. Estos tumores generalmente son tratados mediante quimioterapia a fin de evitar las secuelas intelectuales que puede generar el uso de radioterapia. Existe gran interés en el uso de las prodrogas CPA e IFO para el tratamiento de gliomas debido a su alta eficiencia. La bioactivación de estos fármacos se lleva a cabo principalmente en el hígado a través de la enzima CYP2B6 por medio de una reacción que también genera compuestos tóxicos que son distribuidos a través del torrente sanguíneo y dañan órganos importantes como son corazón, riñón y el cerebro mismo.

El objetivo de este estudio es investigar, a través de un modelo animal, si la inducción del CYP2B6 en el cerebro incrementa la bioactivación de estas prodrogas *in situ* y contribuye a mejorar la eficiencia del uso CPA e IFO en dosis bajas evitando toxicidad sistémica. Asimismo, estudiamos la administración intratecal de estos fármacos como una alternativa que favorezca su acción en el sitio tumoral y reduzca los efectos adversos.

Actualmente la investigación se encuentra en la fase inicial, en la que estamos caracterizando la expresión del CYP2B6 y su inducción a través de diferentes técnicas de biología molecular. En la siguiente etapa se tiene contemplado estudiar la farmacocinética de CPA e IFO en el sistema nervioso central, así como los cambios que ocurren cuando el CYP2B6 es inducido en este tejido, para lo cual es necesario hacer uso de técnicas bioquímicas como es la microdiálisis y el análisis de compuestos por HPLC.

**¿Cuál es el problema central que se pretende resolver con este proyecto?**

El problema que hay con respecto a tratamiento de tumores en niños es la toxicidad de los medicamentos que se utilizan. Generalmente en adulto se recurre más a la radioterapia, pero no así en niños, porque puede generar problemas a largo plazo, como retraso mental y discapacidades motoras, ya que el sistema nervioso está aún en desarrollo, por eso en los niños se utiliza quimioterapia.

Algunos medicamentos, los más utilizados, entre ellos ciclofosfamida y fosfamida, generan toxicidad per se y destruyen una buena cantidad de neuronas; puede ser que no pase nada al paciente infantil, pero de ocurrir podría ir de un ligero retraso mental hasta una encefalopatía y lleve incluso a la muerte.

Las sustancias que se administran a los niños son prodrogas, las cuales no están activas y necesitan de enzimas para activarse. Sin embargo, estas enzimas se expresan generalmente en el hígado donde se metabolizan y se dispersan al torrente sanguíneo ya con la droga activa. Tiene efectos en diferentes órganos, como en corazón, riñón y cerebro.

El objetivo es reducir las dosis que se utilizan de una forma que en lugar de activarse en el hígado y después se disperse, se aplique directamente al cerebro, en todo el sistema nervioso central. De este modo, se busca disminuir las drogas que se utilizan para que el torrente sanguíneo las distribuya a sistema nervioso y ahí sea donde se metabolice la principal droga o la mayor parte de ella, tenga su efecto y reduzca la toxicidad en otros tejidos.

Además de inducir esta enzima en el tejido que nos interesa tratar, lo que se pretende es administrarla en otra forma, de manera intratecal: directo a la médula espinal a través de reservorios en el cráneo, entonces la droga se va suministrando directamente al sistema nervioso. En la actualidad no se utiliza la vía intratecal para esta y otras drogas porque hay riesgo de infecciones, con la posibilidad de que se produzca un resultado adverso, pero en esto se puede avanzar.

#### **De aplicarse de esta forma, ¿cuál sería el beneficio?**

Si se administra esta droga vía intratecal en pequeñas dosis, se activaría la enzima en el cerebro y se podría reducir tanto la cantidad como la toxicidad.

Hay un estudio sobre drogas primas que ya se han administrado en el líquido cefalorraquídeo y no se han tenido grandes problemas, por lo que es una de las opciones en la que se empezaría a explorar, espero dé resultados positivos y se pueda utilizar en humanos en un futuro. En un plan experimental se inicia en ratas con un glioma o tumor que nosotros mismos vamos a generar y después darle todo el tratamiento.

#### **¿Cuál es la prevalencia de este tipo de cáncer en niños?**

El principal cáncer que hay en niños son leucemias y linfomas. En países de primer mundo se da como segundo tipo de cáncer los tumores en el sistema central; en los de tercer mundo las cifras de décadas anteriores lo tenían en el tercer lugar. Aun cuando en la actualidad se invierte en esta área de la salud, estamos teniendo las cifras de primer mundo.

Es importante destacar que un niño en pleno desarrollo que recibe tratamiento clínico para atacar tumores cancerígenos en cerebro le puede generar secuelas a lo largo de la vida. Si consideramos que a esos niños les faltan años por vivir sería muy lamentable que quede con alguna discapacidad o retraso mental, o alguna

deficiencia en su cerebro, o un daño renal del que sea necesario posteriormente transplantarle un riñón, o una afectación en el corazón que requiera un tratamiento para toda la vida.

Aun cuando el cáncer en el sistema nervioso central es el segundo tipo de cáncer más frecuente en niños, no está tan asociado con muerte, aunque sí se observa como incidencia de muerte sí la tiene mayor sobre el de la leucemia, de la que se sale con menos complicaciones.

### **¿Qué pasos contempla esta investigación y cuánto tiempo llevará completarla?**

El proyecto está dividido en tres partes: la primera es hacer la inducción de la enzima (nicotina) y caracterizarla; después caracterizar el tratamiento y ver qué pasa con los niveles de la droga, la prodroga, metabolitos secundarios, metabolitos tóxicos, los que tienen el efecto antitumoral, etc; y como tercer paso caracterizar la toxicidad, observar lo que pasa en corazón, riñón y cerebro, y ver qué tanto daño está generando la vía normal, la vía inductiva y la combinación de la administración.

El proyecto, lo que es el modelo experimental, está planeado para tres años, pues se trata de ciencia básica con miras a aplicarse en humanos, y esto podría ocurrir tras un largo proceso que incluye hasta cuatro etapas más.

### **¿Cuál es la innovación que se propone en el estudio?**

Hay algunos fármacos que se utilizan vía intratecal, pero básicamente se hace en adultos, con los niños son pocos los medicamentos que se administran por esa vía. La innovación sería entonces aplicar estas drogas (ciclofosfamida y fosfamida) a través de esta técnica para tratar cáncer en sistema nervioso central, lo cual no se ha hecho. Estas drogas son las que comúnmente se utilizan solas o combinadas, pero dado que generan alta toxicidad con muchas secuelas y efectos adversos, la interrogante que tratamos de responder es cómo hacer para bajarla, así como reducir la dosis, porque sabemos que son efectivas (a mayor dosis de la droga mejor respuesta se tiene en cuanto a reducción de tumor).

### **¿Qué fue lo que le atrajo para seguir una carrera en la investigación científica?**

Soy bióloga y seguir en el área de la investigación es para poder contestar muchas preguntas, cualquier cosa que se me ocurra poder responderla yo misma. No me concibo haciendo sólo una rutina o trabajar en un laboratorio donde todo está establecido, haciendo análisis clínicos o dando clases. Investigar es una capacidad que se adquiere y desarrolla en el posgrado, lo que para mí es un reto.

### **¿Cómo se siente tras haber obtenido la beca UNESCO-L'Oréal-AMC?**

Muy contenta, con mucha responsabilidad. El apoyo otorgado lo destinaré a cubrir parte de los costos que genera la segunda etapa del trabajo. Espero que los resultados obtenidos en el desarrollo de este estudio permitan abrir nuevas perspectivas en el mejoramiento de la quimioterapia en niños.

Esta beca es como empezar con el pie derecho, espero sea la primera de muchas otras, y por supuesto me comprometo a esforzarme cada día más y responder a la confianza que han depositado en mí.

**América Vanoye Carlo**

Investigadora en Ciencias Médicas "C"  
Laboratorio de Toxicología Experimental  
Instituto Nacional de Pediatría.

Formación académica:

Doctorado en Ciencias Bioquímicas. UNAM  
Facultad de Química.  
Maestría en Ciencias Bioquímicas. UNAM  
Facultad de Química.  
Licenciatura en Biología. UNAM  
Facultad de Ciencias