



Mecanismos de autofagia asociados a la efectividad terapéutica contra el cáncer de mama

Valdez-Pardo María Estivaliz¹, López-de la Mora David Alejandro²

¹Universidad de Guadalajara LAMAR, Campus Vallarta

²Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá, México

estivaliz_14@outlook.com

Para citar este artículo:

Valdez-Pardo M. E., López-de la Mora D. A. (2017). *Mecanismos de autofagia asociados a la efectividad terapéutica contra el cáncer de mama*. Revista Acta de Ciencia en Salud. 3(1): p. 53-58

Resumen:

Este proyecto surgió de la necesidad de saber cómo el mecanismo de autofagia que es indispensable para nuestro cuerpo, es también un factor de riesgo para el cáncer de mama y posteriormente su metástasis.

Uno de los principales problemas de en esta investigación es la incidencia de esta enfermedad. El mecanismo de la autofagia es un proceso natural y necesario para la célula se libere de toxinas que incluso puedan provocar cáncer, pero por otro lado tiene una estrecha relación con la génesis del cáncer y al estar avanzado, el impacto que tiene con la metástasis, ya que los medicamentos que se suministren al tratarlo, el proceso de autofagia se encargará de desecharlos y de ésta manera incrementando el daño.

Para ello nuestro tratamiento sugiere administrar los fármacos que aprovechen el mecanismo y se pueda disminuir el índice de mortalidad, al inhibir el factor mTOR (activación de akt) se va a encargar de iniciar la actividad de la autofagia (aumenta la resistencia al tamoxifeno en cáncer de mama) que por medio de la Rapamicina combinada con otro

medicamento anticancerígeno como es el Tamoxifeno se podrá aumentar su efectividad del medicamento, con ello evitar la metástasis y sus complicaciones.

Han surgido grandes avances con respecto a la autofagia y su relación con el cáncer pero existen aún muchas cuestiones por responder. Estas respuestas permitirán manipular los complejos procesos de la autofagia para obtener nuevas terapias para importantes enfermedades y su tratamiento.

Palabras clave. Autofagia, Tratamiento para el cáncer de mama en México, tamoxifeno y rapamicina en el tratamiento del cáncer de mama, Cáncer de mama

Abstract:

This project arose from the need to know how the autophagy mechanism that is indispensable for our body is also a risk factor for breast cancer and subsequently its metastasis.

One of the main problems in this research is the incidence of this disease. The mechanism of auto-

phagy is a natural process and necessary for the cell to be free of toxins that may even cause cancer, but on the other hand has a close relationship with the genesis of cancer and to be advanced, the impact it has on metastasis, Since the drugs that are supplied when treating it, the process of autophagy will be in charge of discarding them and in this way increasing the damage.

To do this, our treatment suggests administering drugs that take advantage of the mechanism and can reduce the mortality rate, inhibiting the factor mTOR (activation of akt) will be responsible for initiating the activity of autophagy (increases resistance to tamoxifen in cancer Of breast) that by means of Rapamycin combined with another anti-cancer drug such as Tamoxifen it will be possible to increase its effectiveness of the drug, thus avoiding metastasis and its complications.

Great advances have been made regarding autophagy and its relation to cancer but there are still many questions to be answered. These responses will allow us to manipulate the complex processes of autophagy to obtain new therapies for important diseases and their treatment.

How common is the recessive autonomic with onset during childhood. The SMA has been divided into three groups for the infantile stage, depends on the age of onset and clinical progression. It has a frequency of 1:6 000 to 1:10 000.

Palabras clave. Autophagy, Treatment for breast cancer in Mexico, tamoxifen and rapamycin in the treatment of breast cancer, Breast cancer

1. Introducción

¿Qué es la autofagia?

La autofagia es un proceso de auto-degradación para la obtención de energía cuando el cuerpo lo requiere en situaciones extremas y en respuesta al estrés de los nutrientes, incluso desempeña un papel importante en la limpieza de la célula, ya que elimina los organelos dañados, así como la eliminación de patógenos intracelulares.

A pesar de su simplicidad, las investigaciones recientes han demostrado que la autofagia desempeña una amplia variedad de funciones fisiológicas y fisiopatológicas, que a veces son complejas, en ésta investigación nos enfocamos en su proceso en el carcinoma de mama avanzado y su posible tratamiento para evitar su metástasis.^[1, 3, 9, 14]

¿Qué papel tiene la autofagia en el cáncer?

La autofagia desempeña un papel dual: en las fases iniciales de un tumor desempeña un papel antitumoral, ya que al limpiar y reciclar las células corrige las defectuosas, como las cancerosas.

Sin embargo, en las fases más avanzadas de un cáncer facilitan que el cáncer se propague al permitir que

las células tumorales sobrevivan en ambientes hostiles.^[1, 7, 8, 9]

Correlación entre cáncer de mama y autofagia (vía pi3k/akt/mTOR)

La autofagia previamente descrita su función, además conlleva un proceso cito protector incrementando la supervivencia de las células tumorales ya que contribuye desechando el medicamento y con ello en el fracaso del tratamiento.

Específicamente se activa la vía quinasa akt, ésta se encarga a su vez de activar a mTOR (serina / treonina quinasa de 289 kDa que se expresa en todas las células eucariotas perteneciente a la clase de proteínas PI3K) que finalmente lleva a cabo el proceso de autofagia y además interviene en la neoangiogénesis (es la capacidad de formar nuevos vasos sanguíneos por medio de la secreción de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), los nuevos vasos son indispensables para la nutrición de las células tumorales, crecimiento y de la metástasis). Así que al inhibirse se podrá lograr mayor eficacia en el tratamiento y a su vez a inhibir el proceso de angiogénesis, necesaria para la metástasis.^[16, 5, 11, 17]

Quinasa akt

Es una proteína quinasa serina / treonina que media las diversas respuestas biológicas en nuestro organismo, es un efector clave de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), Akt es un factor antiapoptótico que promueve la proliferación celular, crecimiento y supervivencia, así como la formación de tumores. La alta actividad de Akt en el cáncer de mama se asocia con la disminución del patofenotipo, asociada con el mal pronóstico.^[1, 8, 10]

Rapamicina

Inhibe el objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR), una diana de Akt, sensibiliza ciertas células cancerosas resistentes a los agentes quimioterapéuticos.

Se unen a un dominio separado del sitio catalítico para bloquear un subconjunto de funciones mTOR. Estos fármacos son extremadamente selectivos para poder llevar a cabo el tratamiento del carcinoma de mama caracterizado por la alta actividad de Akt.^[5, 11]

Tamoxifeno

El tamoxifeno es un antiestrógeno no esteroideo que ha encontrado aplicaciones exitosas para cada etapa del cáncer de mama en el tratamiento de pacientes seleccionados, tamoxifeno no debe utilizarse si la paciente está embarazada. Se escogió el tamoxifeno ya que en unos estudios realizados acerca de cuál medicamento es más efectivo para el tratamiento contra el carcinoma ductal in situ de mama, en el cual se concluyó que el tamoxifeno tiene mayor eficacia.

Es por ello que se sugirió administrar tamoxifeno en lugar de anastrozole (otro medicamento para el tratamiento del carcinoma ductal in situ de mama)^[6, 12, 18]

Mecanismos moleculares en el tratamiento del cáncer de mama

Al suministrarle rapamicina previamente descrita su función, restauró la sensibilidad al tamoxifeno, inducido por Akt mediada en una parte por la señalización de la vía mTOR, de esta manera bloqueando la ruta de señalización de 3'-quinasa / Akt de fosfatidilinositol por la inhibición de mTOR provocando el aumento de la sensibilidad al tamoxifeno, medicamento anticancerígeno y de la misma manera

deteniendo el proceso angiogénico al inhibir los factores de crecimiento.

Estos datos pueden tener implicaciones para futuros estudios clínicos de mTOR inhibición en carcinoma de mama.^[2, 4, 10, 11, 12, 13, 15]

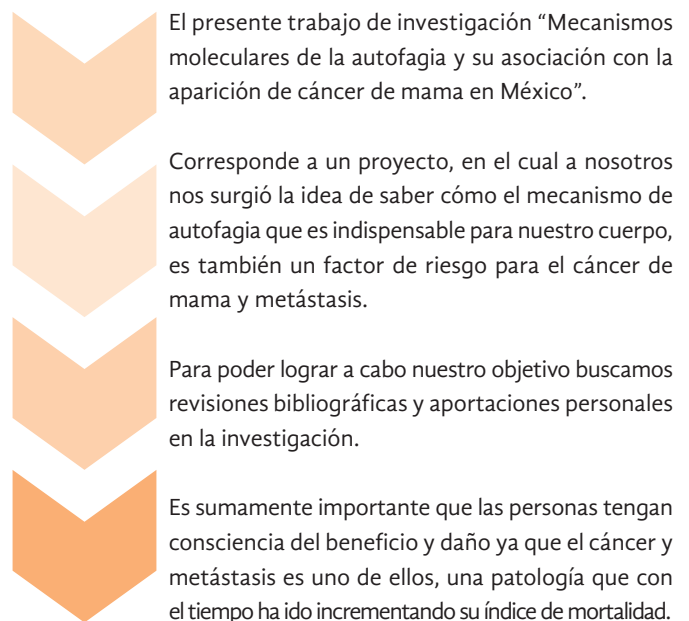


Figura 1.

2. Resultados y discusión

No hay mucha información al respecto en cuanto a los mecanismos moleculares de la autofagia y su asociación con la aparición de cáncer de mama en México. Sin embargo, con toda la información obtenida en las diversas fuentes confiables, se puede agregar que el mecanismo al inhibirse en un proceso de cáncer ya avanzado pero sin que haya hecho metástasis se puede controlar e incluso evitar, con ello prolongando y mejorando la calidad de vida del paciente.

En un cáncer que apenas se está desarrollando, al administrarles a las personas rapamicina, y posteriormente Tamoxifeno colabora reduciendo el riesgo de desarrollar un tipo de cáncer de mama más grave en mujeres que tienen carcinoma ductal in situ.

3. Conclusión

Para poder lograr resultados favorables en el tratamiento del carcinoma de mama en un proceso avanzado se requiere de la administración de la rapamicina, medicamento inhibidor de mTOR que da inicio al proceso de autofagia, esto aumenta la sensibilidad a los medicamentos anticancerígenos tal es el tamoxifeno que al combinarlos en un proceso de carcinoma avanzado aumenta significativamente las mejorías, evitando complicaciones como la metástasis por medio de la angiogénesis.

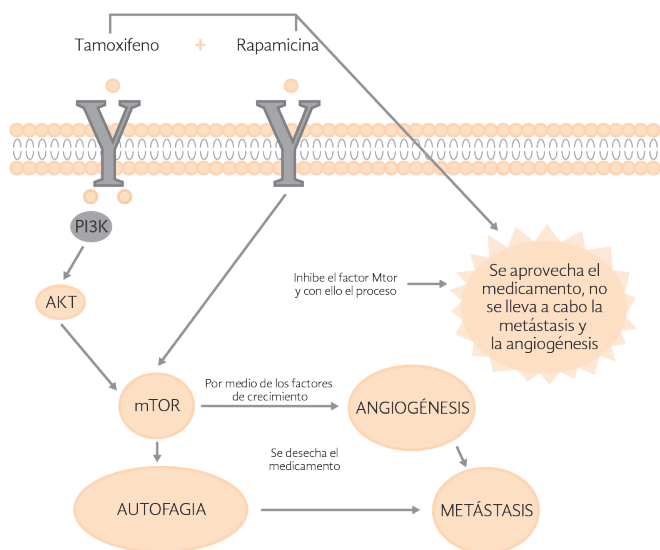


Figura 2. Inhibición farmacológica de la vía PI3K/AKT/MTOR. Se muestra el proceso de autofagia como mecanismo regulador de la concentración de fármacos tras la administración de Tamoxifeno. Al combinar fármacos, como en este caso, Tamoxifeno/Rapamicina, el mecanismo de autofagia se ve inhibido tras el bloqueo del factor transcripcional mTOR. De esta manera se demuestra que la regulación de la autofagia determina en gran medida la eficacia terapéutica.

4. Referencias

- [1] Robin Mathew, Vassiliki Karantza-Wadsworth, and E]ileen White. (2010 May). Role of autophagy in cancer. 2010 May , de Robin Mathew, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Robert Wood, Johnson Medical School, Piscataway, New Jersey 08854, USA; Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2866167/>
- [2] Joycelyn JX Lee, Kiley Loh, and Yoon-Sim Yap. (2015 Dec). PI3K/Akt/mTOR inhibitors in breast cancer. 2015 Dec, de Department of Medical Oncology, National Cancer Center Singapore, Singapore 169610, Singapore Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4706528/>
- [3] Griselda Herrero Martín. (Octubre 2008). MECANISMOS MOLECULARES DE INDUCCIÓN DE AUTOFAGIA POR TRAIL EN CÉLULAS EPITELIALES DE MAMA Y SU RELACIÓN CON APOPTOSIS Y TRANSFORMACIÓN ONCOGÉNICA. Universidad de Granada: Editorial de la Universidad de Granada.
- [4] deGraffenried LA1, Friedrichs WE, Russell DH, Donzis EJ, Middleton AK, Silva JM, Roth RA, Hidalgo M.. (2004 Dec). Inhibition of mTOR activity restores tamoxifen response in breast cancer cells with aberrant Akt Activity.. 2004 Dec , de Division of Medical Oncology-MS 7884, University of Texas Health Science Center at San Antonio, 7703 Floyd Curl Drive, San Antonio, TX 78229, USA. Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585641>
- [5] Lisa M. Ballou1 and Richard Z. Lin1,2,3,4. (2008 May 15). Rapamycin and mTOR kinase inhibitors. 2008 Nov, de 1Department of Medicine, Stony Brook University, Stony Brook, NY 11794 USA 2Department of Physiology and Biophysics and the Institute of Molecular Cardiology, Stony Brook University, Stony Brook, NY 11794 USA 3Department of Veterans Affairs Medical Center, Northport, NY 11768 USA 4Department of Medicine, Division of Hematology/Oncology, Stony Brook University, Stony Brook, NY 11794-8151 USA Sitio web:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2698317/>

- [6] Jordan VC1.. (1992 May). The role of tamoxifen in the treatment and prevention of breast cancer.. Jun;16, de Department of Human Oncology, University of Wisconsin, Comprehensive Cancer Center, Madison. Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1582240>
- [7] Ning Chena,b and Vassiliki Karantza-Wadswortha,b,c,* (2009 Jan). Role and regulation of autophagy in cancer. Aug 12., de aUniversity of Medicine and Dentistry of New Jersey, Robert Wood Johnson Medical School, 675 Hoes Lane, Piscataway, NJ 08854, USA bThe Cancer Institute of New Jersey, 195 Little Albany Street, New Brunswick, NJ 08903, USA cDivision of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Robert Wood Johnson Medical School, 675 Hoes Lane, Piscataway, NJ 08854, USA * Corresponding author. The Cancer Institute of New Jersey, 195 Little Albany Street, Rm 3550, New Brunswick, NJ 08903, USA. Tel.: +1 732 235 8617; fax: +1 732 235 6797. ude.jndmu@avtnarak (V. Karantza-Wadsworth) Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3155287/>
- [8] Nicholson KM1, Anderson NG.. (2002 May). The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy.. 2014 may, de Division of Cancer Studies, School of Medicine, University of Manchester, G.38, Stopford Building, Oxford Road, M13 9PT, Manchester, UK. Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11882383>
- [9] Kirti Jain, Krishna S Paranandi, Savitha Sridharan, and Alakananda Basu. (2013 Mar 25). Autophagy in breast cancer and its implications for therapy. 2013 May 1, de Department of Molecular Biology & Immunology, University of North Texas Health Science Center and Institutes for Cancer Research and Focused on Resources for her Health Education and Research, Fort Worth, Texas, 76107, USA Address correspondence to: Dr. Alakananda Basu, Department of Molecular Biology & Immunology, University of North Texas Health Science Center, 3500 Camp Bowie Boulevard, Fort Worth, TX 76107 Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3696532/>
- [10] Olle Stål,1 Gizeh Pérez-Tenorio,1 Linda Åkerberg,1 Birgit Olsson,1 Bo Nordenskjöld,1 Lambert Skoog,2 and Lars Erik Rutqvist3. (2003). Akt kinases in breast cancer and the results of adjuvant therapy. Dec 16., de Rutqvist3 1Department of Biomedicine and Surgery, Division of Oncology, Faculty of Health Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden 2Division of Cytology, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden 3Department of Oncology, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC154147/>
- [11] Malaguti P1, Vari S, Cognetti F, Fabi A.. (2013 Jan). The Mammalian target of rapamycin inhibitors in breast cancer: current evidence and future directions.. 2013 Jan, de Department of Medical Oncology, Regina Elena National Cancer Institute, via Elio Chianesi 53, 00144 Rome, Italy. Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23267124>
- [12] Jordan VC1.. (1997 Feb). Tamoxifen treatment for breast cancer: concept to gold standard.. 1997 Feb, de Research Program, Robert H. Lurie Cancer Center, Chicago, USA. Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9065921>
- [13] Yeh WL1, Lin HY2, Wu HM3, Chen DR4.. (2014 Jun). Combination treatment of tamoxifen with risperidone in breast cancer.. 2014 Jun , de 1 Department of Cell and Tissue Engineering, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan. 2 School of Pharmacy, China Medical University, Taichung, Taiwan. 3 Department of Neurology, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan. 4 Comprehensive Breast Cancer Center, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan. Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24886861>
- [14] Juan M Esteve and Erwin Knecht. (2011 Oct 26). Mechanisms of autophagy and apoptosis:

- Recent developments in breast cancer cells. 2011 Oct 3, de Juan M Esteve, Erwin Knecht, Laboratorio de Biología Celular, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Avda. Autopista del Saler 16, 46012-Valencia, Spain and CIBERER, Valencia, Spain Author contributions: Esteve JM and Knecht E wrote the paper. Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202127/>
- [15] Chang SB1, Miron P, Miron A, Iglehart JD.. (2006 Nov 15). Rapamycin inhibits proliferation of estrogen-receptor-positive breast cancer cells.. 2007 Mar, de Department of Cancer Biology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, USA. sharon.chang@ucdmc.ucdavis.edu Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17109887>
- [16] Elisavet Paplomata and Ruth O'Regan. (2014). The PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: targets, trials and biomarkers. 2014 Jul; 6, de Elisavet Paplomata, Winship Cancer Institute of Emory University, Atlanta, GA, USA; Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4107712/>
- [17] Dr. Jaume Capdevila. (2017). Papel de la vía de Pi3K/Akt/mTOR en la génesis y el desarrollo de los tumores neuroendocrinos. . sábado, 08 de abril de 2017, de GETNE(GRUPO ESPAÑOL DE TUMORES NEUROENDOCRINOS Y ENDOCRINOS) Sitio web: <http://www.getne.org/Profesionales/MaterialeducacionalenTNEs/Papeldelav%C3%ADaPi3KAktmTOrenlag%C3%A9nesis.aspx>
- [18] Dra Alejandra Klenner M.. (2016). Anastrozol frente a tamoxifeno para la prevención del cáncer de mama contralateral y locorregional en mujeres postmenopáusicas con carcinoma ductal in situ con resección local (IBIS-II CDIS): un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado. ABRIL DE 2016 , de Sociedad Chilena de Mastología Sitio web: http://www.mastologia.cl/articulos/art_mes_0035.html