



□ EL PAPEL DE LA APOLIPOPROTEINA-A EN EL DESARROLLO DE LA ARTERIOESCLEROSIS

Se conoce que los niveles séricos de apolipoproteína-A representa uno de los factores de riesgo para el desarrollo de la arterioesclerosis en el humano. Aprovechando que algunos mamíferos como el ratón carecen normalmente de la apolipoproteína-A, un grupo de investigadores de la Universidad de Cambridge (Reino Unido), desarrolló ratones transgénicos con el fin de evaluar el papel de esta lipoproteína de baja densidad en la fisiopatología de la arterioesclerosis (Grainger DJ, Kemp, PR, Llu AC. **Activation of transforming growth factor-beta is inhibited in transgenic apolipoprotein (a) mice. Nature 1994; 370: 460-462**). Los ratones transgénicos sometidos a dietas ricas en lípidos desarrollaron lesiones vasculares aórticas similares a aquellas descritas en el humano. Los estudios indican que tanto la lipoproteína-A como la apolipoproteína-A inducen el desarrollo de lesiones vasculares ateromatosas por dos mecanismos, uno de ellos representado por la inhibición de la activación del plasminógeno a plasmina (inhibición de la fibrinólisis) y el otro por la inducción en la proliferación de células musculares lisas gracias al bloqueo en la activación proteolítica del factor de crecimiento transformante beta. Las células musculares lisas activadas a proliferar acumulan 20 veces más lípidos que las células musculares de tipo contráctil.

Oscar F. Ramos M., MD. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional.

□ LAS PROTEASAS DE LA MEMBRANA CELULAR Y EL DESARROLLO DEL CANCER METASTASICO

Es bien conocido que la migración celular es esencial para el desarrollo orgánico, la inflamación y la reparación tisular. Pero también le permite a la célula tumoral invadir los tejidos aledaños y dar metástasis a distancia. Para la invasión tisular y la metástasis las células tumorales deben primero atravesar o digerir la matriz extracelular, la cual está constituida por elementos protéicos y residuos azucarados. La degradación de la matriz extracelular se puede llevar a cabo por un amplio espectro de enzimas que básicamente pertenecen a dos categorías: las proteasas de serina (como el sistema plasminógeno/plasmina) y las metaloproteinasas (entre las cuales se han identificado a por lo menos nueve). Se conoce desde hace algún tiempo que muchas células tumorales expresan en grandes cantidades metaloproteasas como la

gelatinasa-A, la cual degrada colágenos tipo IV y V, elastina y laminina. La gelatinasa-A, al igual que otras metaloproteinasas, se secreta en forma inactiva y se desconocen los mecanismos moleculares para su activación.

Un grupo de investigadores de la Universidad de Kanazawa (Japón) reporta la clonación genética de una proteína integral de la membrana celular (MT-MMP) con funciones de metaloproteasa y cuyo papel sería la activación de la progelatinasa-A (Sato H, Takino T, Okada Y. **A matrix metalloproteinase expressed on the surface of invasive tumor cells. Nature 1994; 370: 61-65**). Esta metaloproteasa asociada a la membrana celular localizaría la digestión de la matriz extracelular a la vecindad de la célula tumoral de la misma manera que lo haría la uroquinasa ligada al receptor glicosilfosfatidilinositol para el sistema plasminógeno/plasmina. La degradación de la matriz extracelular también participaría en el desarrollo de otras enfermedades inflamatorias y degenerativas como la enfermedad de Alzheimer. La evaluación de las características proteolíticas de las células cancerosas ayudaría a determinar sus factores, pronóstico y al diseño de estrategias farmacológicas antiproteolíticas que controlen la progresión de la enfermedad.

Oscar F. Ramos M., MD. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional.

□ EFECTOS TERATOGENICOS DEL BUSULFAN

El busulfán es un agente alquilante citotóxico selectivo para granulocitos y plaquetas. Es el medicamento de elección en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y efectivo en el tratamiento de la policitemia vera y la mielofibrosis con metaplasia mieloide. Se ha reportado que en el 15% de los casos induce múltiples alteraciones congénitas que incluyen paladar hendido, microftalmia, hipoplasia de ovarios y tiroides; retardo en el crecimiento intrauterino, hidronefrosis, calcificaciones hepáticas subcapsulares; estenosis pilórica y atelectasias pulmonares (1,2).

1. Briggs, G.G., Freeman, R.K., Yaffe, S.J. *Drugs in pregnancy and lactation*. Williams & Wilkins. Baltimore, Md. 1990.
2. Dobbing, J. *Pregnancy and leukaemia*. *Lancet* 1: 1155, 1977.

Oscar F. Ramos M., MD. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional.