

Increased expression of glutamate transporter GLT-1 in peritumoral tissue associated with prolonged survival and decrease in tumor growth in a rat model in experimental malignant glioma. Laboratory investigation.

(Expresión aumentada del transportador del glutamato GLT-1 en tejido peri tumoral asociado a sobrevida prolongada y disminución del crecimiento del tumor en un modelo de rata de glioma maligno experimental)

J.Neurosurg 119:878, 2013

Rita Sattler, Ph.D., Betty Tyler, B.A., Benjamin Hoover, B.A., Jeffrey D. Rothstein, M.D., Ph.D., et al.

Department of Neurology, Brain Sciences Institute, and Department of Neurosurgery, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland.

El glioblastoma es, en el adulto, el tumor más maligno y agresivo del Sistema Nervioso Central, como que afecta a 8.2 por 100.000 de los norteamericanos por año. Fuera de muchos trabajos de investigación, especialmente aquellos relacionados con la tirosina-quinasa activada, los factores de crecimiento y las proteínas supresoras tumorales, otro blanco atractivo ha sido el neurotransmisor glutamato, que es liberado vía el sistema X_c cambiador de glutamato-cistina. El subsecuente aumento extracelular del glutamato promueve el crecimiento tumoral y la invasión tisular, debido a la activación de los receptores glutamatérgicos en las células propias del glioma y la activación de los receptores de glutamato en las neuronas sanas vecinas. Esto conduce a una actividad pseudoconvulsiva y posteriormente muerte celular por excitotoxicidad creando un espacio en la vecindad peri tumoral para la expansión tumoral.

Se supone que el Glioblastoma (astrocitoma grado IV) es el que menos proteína transportadora de glutamato tiene y también que esto conduce a facilitar el crecimiento y expansión del glioma; el astrocitoma grado III y el II tendrán mucho menos y esto hace la gradación de estos gliomas.. Por otra parte, una captación aumentada de glutamato en el espacio peri tumoral, se supone que protege la muerte de células neuronales protegidas por el glutamato y por ende previene la invasión tumoral en el tejido sano.

Se sospecha fuertemente, por este experimento que, restaurando la captación de glutamato, se ofrece una intervención terapéutica para los pacientes con glioblastoma. Por otra parte, un tamizaje para los activadores del transporte del glutamato, llevó al descubrimiento que la ceftriaxona, un antibiótico betalactámico, es un activador transcripcional del transportador del glutamato EAAT2/GLT. Así, las células tratadas con ceftriaxona mostraron aumento del glutamato en ratas. En este estudio se usó otro transportador del glutamato llamado tianfenicol. Con análisis de inmunohistoquímica y Western blot se logró obtener los niveles de aumento del transportador del glutamato en la parte peri tumoral.

La liberación de glutamato de las células del glioma se presenta vía sistema X_c , un cambiador de glutamato-cistina, liberando glutamato dentro del espacio extracelular en el cambio a cistina.

Estudios preclínicos usando el sistema X_c inhibidor mostraron que, previniendo la liberación de glutamato y, por consiguiente, los niveles de glutamato extracelular, se reduce el crecimiento del tumor in vitro y en vivo. La sulfasalazina, una droga usada clínicamente en la inflamación intestinal crónica, se ha encontrado que inhibe el sistema X_c . Se ha encontrado que no solo inhibe el crecimiento tumoral, sino las crisis peritumorales causadas por estímulo por el glutamato excesivo.

Conclusión. Los autores demuestran que aumentando la expresión del transportador del glutamato en el tejido peritumoral con tianfenicol, efectivamente se aumenta la supervivencia en un modelo de roedores de glioblastoma cuando se administra localmente, aumentando el transportador del glutamato, que a su vez reduce el tamaño del tumor significativamente, probablemente debido a la protección de las neuronas circundantes del glutamato excitotóxico y la subsecuente muerte celular. Los estudios posteriores podrían demostrar que este tratamiento, unido al tradicional de quimioterapia y/o nuevo tratamiento que tengan como blanco el sistema cambiador X_c glutamato-cistina, atacando el sistema peritumoral y el tumor mismo.

Comentario del traductor. El trabajo es muy importante, dado que hemos entrado en la época de las vacunas. Ya se iniciará con el primer paciente y vendrá el segundo, que está en proceso. Es bueno confrontar los tratamientos clásicos (Quimio y radio) unido al tratamiento con transportador de glutamato (tianfenicol) y el de las vacunas.

Jaime Fandiño-Franky.