

01 DE NOVIEMBRE DE 04

Investigadores esperan que nuevo modelo ayude a vencer un agresivo cáncer infantil

El primer modelo en ratón que imita con precisión un agresivo cáncer muscular infantil ha ayudado a que los investigadores comprendan mejor la causa de la enfermedad y podría acelerar la identificación de nuevas quimioterapias para tratar el trastorno, que se llama rhabdomyosarcoma alveolar.

Los investigadores, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Mario R. Capecchi, describieron el modelo del cáncer en dos artículos de investigación publicados en el número del 1 de noviembre de 2004, de la revista *Genes and Development*. Capecchi y sus colegas se encuentran en la Universidad de Utah; uno de los coautores es de la Facultad de Medicina de Harvard. El primer autor de ambos artículos fue Charles Keller, quien trabaja en el laboratorio de Capecchi.

“Una enorme mortalidad está asociada con este cáncer”, dijo Capecchi. “Progresión extremadamente rápida una vez que aparece, de tal forma que para el momento en que el niño recibe tratamiento, cualquier tumor está tan integrado al tejido que no se puede extirpar fácilmente o ha sufrido metástasis”. Los cinco años de supervivencia para los niños con una enfermedad metastásica es menor del 30 por ciento, dijo.

"Encontramos una semejanza muy cercana con los tumores humanos, en términos de patología, histología y marcadores moleculares."

- Mario R. Capecchi

Según Capecchi, los investigadores sabían que en la mayoría de los tumores de rhabdomyosarcoma alveolar, los segmentos de dos genes específicos se fusionan de forma anormal. Uno de estos segmentos génicos proviene del gen *forkhead*, y actúa como un interruptor que activa a ese mismo gen. Normalmente, *forkhead* produce una proteína llamada factor de transcripción

que controla una serie de otros genes. El otro gen involucrado en la fusión es cualquiera de los dos genes *Pax*, *Pax3* o *Pax7*, ambos reguladores importantes del desarrollo muscular. La fusión de los dos segmentos génicos crea un factor de transcripción nuevo que de alguna manera activa el desarrollo tumoral en las células musculares afectadas.

Intentos anteriores de generar ratones con el gen de fusión no habían producido modelos animales viables, dijo Capecchi. Un obstáculo principal era que la incorporación directa del gen de fusión en embriones de ratón daba lugar a una mortalidad inmediata.

Para superar esto, Capecchi y sus colegas desarrollaron lo que él describió como un ratón “knock-in condicional”. Lo lograron al introducir un gen que habían diseñado para producir sólo la proteína normal hasta que el ratón que la transportaba era cruzado con una cepa particular de ratón, lo que entonces permitió que se produjera el gen de fusión específicamente en el músculo esquelético. Esta metodología eliminó la mortalidad temprana debido a la fusión y recapituló de forma más precisa el comportamiento del gen de fusión que ocurre naturalmente, dijo Capecchi.

Sin embargo, los rhabdomiomas alveolares ocurrían a una baja frecuencia en estos ratones, y los investigadores se preguntaban si podrían aumentar la frecuencia. Sabían que también se había relacionado la interrupción de otras dos vías génicas con los rhabdomiomas alveolares humanos. Estas vías, que actúan normalmente como frenos de la división celular, involucran a los genes *Ink4a/ARF* y *Trp53*. Los investigadores descubrieron que la reproducción de su primera cepa knock-in condicional con una inactivación condicional del gen *Ink4a/ARF* o del gen *Trp53* daba lugar a ratones cuyos cánceres imitaban fielmente a los que se observan en seres humanos con frecuencias muy altas.

“Encontramos una semejanza muy cercana con los tumores humanos, en términos de patología, histología y marcadores moleculares”, dijo Capecchi. “Cuando se les da tejidos de estos ratones a los patólogos cuya especialidad son los rhabdomiomas, los encuentran notablemente semejantes a los tumores humanos”.

Dijo Capecchi que lo importante para los propósitos de la investigación es que los científicos también incorporaron un gen que produce una proteína indicadora fluorescente cuando se forma el gen de fusión. Esta característica les permite aislar las células tumorales reales y estudiar sus características moleculares en detalle.

Capecchi y sus colegas piensan que es bastante prometedor el hecho de que el nuevo modelo en ratón lleve a una mejor comprensión básica del cáncer y a nuevos tratamientos. “Con este modelo, podemos estudiar la patología de los tumores en mayor detalle”, dijo. “Y lo que es más importante, si podemos encontrar la vía de los genes involucrados, entonces esta información podría

revelar blancos de ataque posibles para drogas que puedan intervenir en el proceso tumoral”.

Los estudios con los ratones transgénicos ya han proporcionado pistas sobre el origen celular de los tumores musculares, dijo Capecchi. La mayoría de las teorías sostenían que los tumores surgían de células troncales musculares inmaduras, llamadas “células satélites”, que se activaban y proliferaban anormalmente. Las células satélites son la fuente de células que reparan las fibras musculares después de una lesión o del uso excesivo.

Sin embargo, Capecchi y sus colegas encontraron evidencias de que los tumores se originaban realmente en células musculares diferenciadas que el gen de fusión hacía que se “dediferenciaran” en células anormales que podían entonces proliferar para formar tumores debido a la falta de “frenos” genéticos.