

12 DE JUNIO DE 2005

Piel diseñada ofrece pistas sobre el desarrollo de melanoma

Cuando se trata del mortal cáncer de piel melanoma, el estudio de tejido funcional en lugar de líneas celulares podría proporcionar una mejor comprensión del desarrollo de la enfermedad, según indica una nueva investigación de un estudiante de doctorado del Instituto Médico Howard Hughes en la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford.

"Nuestros resultados destacan la importancia de alejarse de los estudios simplificados de transformación celular y de realizar estudios utilizando tejido humano funcional."

— Yakov Chudnovsky

Aunque alteraciones genéticas múltiples están asociadas con el desarrollo de melanoma, los científicos no han podido establecer una relación causal directa entre estas alteraciones y el crecimiento del cáncer humano. También ha sido difícil determinar si esas mutaciones pueden ser capaces de inducir por ellas mismas el cáncer o si simplemente cumplen una función de apoyo.

Para determinar el impacto de las alteraciones genéticas que se asocian al melanoma humano, Yakov Chudnovsky, su mentor, Paul Khavari, la estudiante postdoctoral Amy Adams y colegas generaron tejido epitelial humano que contenía células diseñadas selectivamente para expresar mutaciones específicas que se encuentran en el melanoma. Informan sobre sus resultados en el número del 12 de junio de 2005, de la revista *Nature Genetics*, donde ofrecen pistas sobre la capacidad oncogénica de varios genes involucrados en el desarrollo del melanoma.

El melanoma es la forma más mortal de cáncer de piel, que resulta de la transformación maligna de células llamadas melanocitos. Durante las últimas cuatro décadas, la incidencia de melanoma ha aumentado 15 veces, aumento más rápido que el de cualquier otro tipo de cáncer.

"El único tratamiento actual es la detección temprana y extirpación", dijo Chudnovsky. "Pero ningún tratamiento puede mejorar substancialmente la supervivencia del paciente una vez que ocurre metástasis".

Para simular el medio ambiente en el cual el melanoma surge naturalmente, el equipo de investigación introdujo uno o varios genes asociados con el cáncer de melanocitos humanos, que son células que normalmente residen en la capa más profunda de la piel y que producen pigmentos. Los melanocitos diseñados genéticamente luego fueron combinados con queratocitos, que son las células que le dan a la piel su estructura, para formar una muestra de piel humana que fue injertada en ratones de laboratorio. Los ratones fueron observados por hasta seis meses y sacrificados en distintos tiempos para examinar los injertos de piel en busca de signos de melanoma y para determinar si el cáncer había hecho metástasis.

Los investigadores comenzaron introduciendo varios genes mutantes encontrados comúnmente en melanomas humanos. Éstos incluían a genes que interfieren con la vía supresora de retinoblastoma (Rb) y la vía supresora de tumor p53, que actúan normalmente para mantener el crecimiento celular bajo control. También interfirieron con la transcriptasa inversa telomerasa humana (hTERT, por sus siglas en inglés), que es la enzima que protege los extremos de los cromosomas durante la división celular. Esta enzima ha sido asociada con la progresión de muchos cánceres. Ninguno de estos genes mutantes llevó al crecimiento canceroso cuando fueron introducidos individualmente o en combinación. Pero cuando se agregó a esa combinación una forma mutante de Ras -producido por un oncogén que envía señales de crecimiento a la célula-, se observaron características clínicas de melanoma invasor humano: piel con pigmentación oscura que formó nódulos tumorales ulcerados.

El melanoma se observó tan pronto como sólo un mes después de que se introdujera la combinación oncogénica. Los tumores demostraron invasión local agresiva pero no sufrieron metástasis.

Después, Chudnovsky y sus colegas investigaron si el interferir con las vías Rb o p53 podía activar el melanoma. Encontraron que en combinación con Ras y hTERT, la expresión de la quinasa dependiente de la ciclina 4 (CDK4, por sus siglas en inglés), que promueve crecimiento de la célula e inhibe la función de Rb, inducía el melanoma invasor en tejido humano. De forma semejante, la inhibición de p53, cuando estaba combinada con Ras y hTERT, dio lugar a un melanoma invasor.

Los científicos también investigaron la función de la actividad elevada de telomerasa. Conjuntamente con otros genes de cáncer, hTERT, que codifica para la proteína activa de la enzima telomerasa, produjo un melanoma progresivamente invasor. En cambio, los melanocitos que no recibieron hTERT permanecieron en un primer estadio de crecimiento benigno.

Finalmente, el equipo estudió las vías PI3K y Raf, que están involucradas frecuentemente en el desarrollo de melanomas. Encontraron que la expresión de PI3K activa, junto con CDK4, hTERT y la inhibición de p53, producía crecimiento de melanoma invasor indistinguible del causado por Ras. Por el contrario, B-Raf -el gen mutante más común en el melanoma humano- combinado con CDK4, hTERT y la inhibición de p53, no podía causar el

melanoma completo.

Cuando se trata del melanoma, PI3K y B-Raf frecuentemente “se presentan en la escena del crimen”, dijo el mentor del estudiante de posgrado Chudnovsky, Paul Khavari, pero no ha sido claro “cuál es el asesino y cuál es el cómplice”. De acuerdo con este estudio, parece que las mutaciones que activan la cascada de PI3K podrían ser una vía primaria que lleve al melanoma.

“Nuestros resultados destacan la importancia de alejarse de los estudios simplificados de transformación celular y de realizar estudios utilizando tejido humano funcional”, dijo Chudnovsky. “La piel es fácilmente accesible y puede ayudarnos a comprender realmente la forma en la que se desarrolla el cáncer, para que podamos desarrollar nuevos blancos de ataque terapéuticos”.

Chudnovsky realizó este trabajo en el laboratorio de Khavari, en estrecha colaboración con Adams quien es estudiante postdoctoral y comparte la primera autoría. El equipo planea utilizar el modelo del tejido humano de melanoma para evaluar posibles tratamientos.