

08 DE FEBRERO DE 08

Estudio de la amplitud del genoma identifica gen clave en el melanoma

Se le podría llamar la historia de dos melanocitos. Dada la misma mutación genética, ¿por qué un melanocito detiene el crecimiento y se convierte en un lunar relativamente benigno, mientras que otros pierden el control y se convierten en un melanoma mortal?

Al intentar averiguar la respuesta a esta simple pregunta, investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han descubierto una proteína que detiene el crecimiento del melanoma, que es un cáncer que se origina a partir de células pigmentarias de la piel llamadas melanocitos. El investigador del HHMI Michael Green y sus colegas en la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts publican en el número del 8 de febrero de 2008, de la revista *Cell*, la identificación de las bases genéticas de una nueva manera de detener una de las formas más mortales de cáncer.

"Estamos realmente muy entusiasmados sobre la
posibilidad de llevar a que esto sea un
tratamiento para el melanoma."

- Michael R. Green

Green y sus colegas comenzaron diseñando experimentos que les ayudarían a determinar qué hace que, a nivel genético, los melanomas sean distintos de los lunares ordinarios. Los lunares, también conocidos como nevos, y el melanoma a menudo son el resultado de la misma mutación genética, y la vía biológica que los diferencia era un misterio. El nuevo estudio muestra que una proteína relativamente desconocida regula la "decisión" de los melanocitos y previene el cáncer haciendo que los mismos entren en una hibernación programada o cometan suicidio.

Según la sociedad americana del cáncer, 60.000 personas en los Estados Unidos desarrollaron melanoma durante el 2007, y más de 8.000 murieron a causa de la enfermedad. El melanoma es causado por la proliferación incontrolada de los melanocitos, cuyo pigmento, la melanina, protege la piel de los rayos ultravioletas del sol. Los nevos, que son benignos, también son causados por el crecimiento y la diferenciación anormales de los melanocitos.

Si bien los nevos, por definición, no son cancerosos, más de la mitad de las veces la misma mutación está involucrada en melanomas y nevos: la mutación consiste en un único cambio de aminoácido en una proteína llamada BRAF. BRAF es parte de un sistema de señalización que es importante para el crecimiento y la proliferación celular. La mutación en BRAF que se encuentra en los nevos y melanomas aumenta la actividad de la proteína BRAF, haciendo que las células se multipliquen anormalmente. En algunos melanocitos con esta mutación, la proliferación no puede ser detenida y se desarrolla el cáncer.

Pero a veces cuando el gen *BRAF* mutado se expresa en los melanocitos, estas células entran en un estado de hibernación permanente mediante un proceso conocido como senescencia. Estas células forman nevos, no melanomas. Esto, según Green, indica que los controles y equilibrios genéticos de esas células funcionan correctamente. “La célula ha detectado esta influencia oncogénica —BRAF activada— y eso hace que un mecanismo anticancerígeno ponga a la célula en este estado congelado”, dijo. Green agregó que algunas veces las células simplemente comenten suicidio en lugar de entrar en senescencia.

El cáncer tiene lugar cuando algo bloquea este mecanismo de seguridad”, dijo Green. “Si bien este fenómeno era conocido, los componentes y las vías involucrados no lo eran”, dijo.

Green, su becario postdoctoral Narendra Wajapeyee y sus colegas hicieron una búsqueda de la amplitud del genoma para identificar las proteínas involucradas. Utilizaron retrovirus diseñados para insertar pequeños segmentos de ARN en las células con el fin de inactivar genes selectivamente en una serie de melanocitos. Algunas de las células se volvieron cancerígenas, mientras que otras no. Después de analizar miles de genes, encontraron 17 que eran requeridos para que BRAF activada indujera senescencia o suicidio. Green dijo que las proteínas hechas por estos genes componen la vía de defensa del cuerpo contra el melanoma.

El grupo de Green encontró que tres de esas proteínas eran requeridas para las vías de senescencia y muerte celular programada. La identidad de una de

esas proteínas, proteína de unión al factor de crecimiento semejante a insulina 7 (IGFBP7, por sus siglas en inglés), sorprendió a los investigadores. No se sabía mucho sobre IGFBP7, salvo que era secretada, dijo Green. Una proteína secretada no permanece en el interior de la célula que la produce, sino que es liberada por la célula y se mueve por la sangre hacia otras células. Green dijo que la función de una proteína secretada en la vía lo sorprendió, porque “hubiéramos pensado que este proceso sería puramente intracelular”.

Green y sus colegas centraron su atención en IGFBP7 porque su presencia sugería algo intrigante: Si un melanocito, que de otra forma es sano, comienza a expresar BRAF, la IGFBP7 que produce puede entrar en las células del alrededor, haciendo que varios melanocitos se “inactiven”, en lugar de correr el riesgo de un tumor.

En los experimentos publicados en *Cell*, los investigadores expusieron cultivos de células humanas de melanoma a IGFBP7 recombinante. La proteína tenía el mismo código genético que la versión humana, pero había sido producida usando células de insecto modificadas genéticamente. Las células de melanoma que fueron tratadas con IGFBP7 cometieron suicidio —como si su mecanismo anticancerígeno funcionara correctamente—.

Los investigadores también inyectaron la proteína en la circulación sanguínea de ratones a los que se les había injertado tumores humanos de melanoma. IGFBP7 entró en las células tumorales y detuvo su crecimiento en los ratones. “Las células de melanoma [causadas por mutaciones BRAF] detienen la expresión de este regulador clave”, dijo Green. “Debido a esto, estas células escapan a la senescencia y forman un tumor”.

Según Green, la investigación también responde otra controversia en el campo de investigación: ¿Son los nevos un punto muerto o son precursores de melanoma? “Si uno ve a un dermatólogo, si ven un lunar, generalmente... lo sacarán”, dijo. “No desean correr el riesgo de que pueda ser un precursor”.

Sin embargo, Green piensa que sus resultados indican otra dirección. Dado que IGFBP7 es una proteína secretada, aunque un lunar tenga una célula -de otra forma sana- que contenga BRAF activada, que no produzca IGFBP7 y que pueda formar un tumor, la IGFBP7 secretada por las células del alrededor la mataría. “Es un mecanismo anticancerígeno extremadamente poderoso”, dijo Green.

Los descubrimientos del grupo son importantes no sólo desde el punto de vista de la investigación, sino también para tratamientos clínicos futuros, hizo notar Green. El melanoma puede ser removido quirúrgicamente si se detecta temprano, pero en casos avanzados realmente no hay tratamiento. Green dijo que la capacidad de IGFBP7 de atacar tumores de melanoma a través del cuerpo puede convertirla en una poderosa herramienta para terapia de cáncer. “Estamos realmente muy entusiasmados sobre la posibilidad de llevar a que esto sea un tratamiento para el melanoma”, dijo.