

20 DE SEPTIEMBRE DE 2002

## Investigadores descubren nuevo factor de riesgo para el cáncer de colon

Estudios en ratones y seres humanos han revelado que los portadores de la rara enfermedad, síndrome de Bloom, tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.

En dos estudios, publicados en el número del 20 de septiembre de 2002, de la revista *Science*, equipos de científicos en colaboración presentan evidencia de que una mutación en una de las dos copias del gen del síndrome de Bloom (*BLM*) es suficiente para aumentar el riesgo de contraer cáncer en ratones y en seres humanos. Los resultados son los primeros en demostrar que el ser portador de un gen cancerígeno recesivo puede incrementar el riesgo de contraer cáncer, aún si el individuo no tiene la enfermedad.

---

"Este es un paso hacia delante para comprender una enfermedad compleja e identificar la combinación de factores que pueden aumentar el riesgo."

— **Joanna Groden**

---

Los resultados nos recuerdan que es muy importante conocer la historia familiar de la enfermedad, dijo la investigadora del Instituto Médico Howard Hughes Joanna Groden, quien condujo al equipo que realizó los experimentos en ratones. Incluso los cánceres que consideramos comunes y relacionados con la edad pueden tener un componente hereditario.

En el caso del síndrome de Bloom, las personas que tienen dos copias defectuosas del gen *BLM* generalmente tienen baja estatura, presentan una variedad de defectos físicos y tienen predisposición a desarrollar muchos tipos de cáncer. El síndrome de Bloom se da en todas las poblaciones étnicas, pero es más común entre judíos de ascendencia europea (judíos Ashkenazi).

La proteína BLM ayuda a asegurar que los cromosomas se copien correctamente durante la división celular. Cuando la proteína BLM es defectuosa o no está presente, es más probable que las células adquieran o mantengan copias erróneas de ADN que dan lugar a las mutaciones. Los cromosomas en células sin BLM también pueden tener problema al

desenredarse durante la división celular, haciendo a veces que pedazos de cromosomas se rompan.

Groden y sus colegas en la Universidad de Cincinnati condujeron una serie de experimentos en ratones que fueron diseñados para llevar una sola copia del gen *Blm* mutado. Estos ratones, que también tenían una copia normal del gen, producían cerca de la mitad de la cantidad normal de proteína BLM.

Nuestra hipótesis era que si había menos proteína, las células podrían ser menos eficientes en la reparación de roturas o en la replicación, dijo Groden.

Para probar su idea, los científicos aparearon ratones BLM con otro tipo de ratón que es propenso a desarrollar cáncer intestinal. Cuando contaron el número de tumores intestinales en la cría, encontraron que los ratones que llevaban una mutación en el gen *Blm* desarrollaban dos veces más tumores que los ratones sin la mutación.

En otro experimento, los investigadores examinaron las células de pulmón de ratones BLM que fueron cultivadas en el laboratorio. Después de agregar un producto químico que aumenta el índice, generalmente bajo, de daño en el ADN durante la división celular, compararon el daño en el ADN de células normales con el daño en el ADN de las células de ratones BLM. Los experimentos demostraron que las células de ratón BLM tenían el doble de fragmentos de cromosomas quebrados, contados como micronúcleos, que las células normales de ratón.

Había aumentos sutiles en el número de micronúcleos, dijo Groden. Esto sugiere que quizás haya una reducción en la capacidad de la helicasa de mantener o de reparar al ADN, lo que se acompaña con una reducción en su cantidad.

Los resultados del estudio en ratón estimularon la investigación de la función de BLM en la incidencia de cáncer de colon entre judíos Ashkenazi, un grupo étnico en el cual un uno por ciento de la población lleva la mutación génica que causa el síndrome de Bloom. Un equipo de colaboración de investigadores del Centro del Cáncer Memorial Sloan-Kettering, la Universidad de Michigan y la Facultad de Medicina Technion en Haifa, Israel, estudió a 1.224 judíos Ashkenazi que desarrollaron cáncer de colon y a 1.839 controles normales.

Encontraron que los portadores del gen de la enfermedad de Bloom tenían casi el triple de probabilidad de desarrollar cáncer de colon.

Este estudio demuestra que los genes que son relativamente comunes en la población pueden modificar el riesgo que tiene una persona de contraer cáncer colorrectal, dijo Groden. Éste es un paso hacia delante para comprender una enfermedad compleja e identificar la combinación de factores que pueden aumentar el riesgo.

Groden indica que en una enfermedad como el cáncer de colon, conocer los factores de riesgo es especialmente importante porque se dispone de un

examen genético que puede detectar la enfermedad en etapas tempranas y aumentar enormemente las probabilidades de curación. Según la Sociedad Americana del Cáncer, habrá 148.300 nuevos casos de cáncer de colon en los Estados Unidos en 2002 y 56.600 muertes, haciendo del cáncer de colon el tercer cáncer más común para hombres y mujeres.

Ésta es la clase de estudio que demuestra el poder de la utilización del modelo ratón para enfermedades humanas, dijo Groden. Los que utilizamos el modelado en ratones para estudiar genes siempre esperamos que nuestros estudios mejoraren la forma en la que se realiza el diagnóstico y asesoramiento de las personas. Sería fabuloso si estos descubrimientos alientan aunque sea a algunas personas en la población judía Ashkenazi a que conozcan sus antecedentes familiares y recurran a un examen genético de cáncer de colon precoz.