

10 DE DICIEMBRE DE 99

Los investigadores desarrollan un modelo de neurofibromatosis en ratón

Dos cepas de ratones construidos genéticamente para desarrollar la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1), una enfermedad hereditaria de los nervios periféricos productora de tumores, probablemente mejoren el entendimiento de la progresión de NF1 y provean de los modelos, muy necesarios, en los cuales evaluar terapias para la enfermedad.

NF1, también llamada enfermedad von Recklinghausen, se presenta en alrededor de uno de cada 3.500 nacimientos. El desorden puede causar miles de lesiones de la piel que son dolorosas y que producen deformaciones, y tumores nerviosos periféricos benignos, llamados neurofibromas. En algunos casos, esos neurofibromas pueden volverse malignos, convirtiendo a la enfermedad en potencialmente fatal.

El equipo de investigación, el cual fue conducido por el investigador del HHMI Tyler Jacks y la estudiante postdoctoral Karen Cichowski del Instituto de Tecnología de Massachusetts, anunció en el número del 10 de diciembre de 1999 de la revista *Science*, que había producido un grupo de ratones que desarrolló tumores benignos relacionados con NF1 y un segundo grupo que desarrolló los tumores malignos asociados con la enfermedad.

"Cuando le mostramos esas imágenes de microscopía a neuropatólogos, ellos se impresionaron mucho de que tuviéramos tumores compuestos por células que son características de tumores humanos."

- Tyler Jacks

Para desarrollar los modelos en ratones, los investigadores empezaron utilizando una cepa de ratones "heterocigotas" para *NF1*, previamente producidos, a los que les faltaba una copia funcional del gen. El gen *NF1* codifica para la proteína neurofibromina, la cual es normalmente un supresor de tumores, que evita que las células proliferen. "Al demostrar que este

primer animal heterocigota era propenso al cáncer, supimos que teníamos una conexión con la enfermedad humana", dijo Jacks. "No obstante, esos animales no desarrollaron las lesiones características de NF1". Los ratones que carecían de ambas copias del gen *NF1*, murieron *in utero*. Para crear ratones mutantes que sobrevivieran, Jacks y sus colegas produjeron ratones quimeras-animales que contenían una mezcla de células que tenían los dos genes *NF1* funcionales o que no tenían ningún gen *NF1*.

Cuando los científicos produjeron los ratones quimera, los animales manifestaron neurofibromas benignos, en particular tumores en nervios profundos que son más propensos a volverse malignos. Es importante notar, dijo Jacks, que los ratones quimera con más altos porcentajes de células deficientes en *NF1* manifestaron grados más altos de la patología NF1.

Los investigadores también siguieron el destino de células que carecían de *NF1*, usando un "gen reportero" para seguir la pista de células que no tenían los genes *NF1*. Esos experimentos revelaron que los tumores de neurofibroma invariablemente presentaban células deficientes en *NF1*.

"Este descubrimiento era importante porque estos tumores incluyen muchos tipos de células, y no ha sido claro si las células hyperproliferativas -las que constituyen el tumor - eran deficientes en *NF1*. Nuestro trabajo sugiere que las células tumorales son, en efecto, deficientes en *NF1*".

También, dijo Jacks, la microscopía electrónica de los tumores reveló que los mismos son muy parecidos a los tumores humanos.

"Cuando le mostramos esas imágenes de microscopía a neuropatólogos, ellos se impresionaron mucho de que tuviéramos tumores compuestos por células que son características de tumores humanos", dijo Jacks. De este modo, dijo, el modelo en ratón será probablemente útil no sólo para entender a NF1, sino también para probar terapias génicas o drogas para tratar los tumores benignos.

Para crear el modelo de los tumores malignos en ratón, los científicos cruzaron sus ratones heterocigotas con una cepa de ratones que carecían de otro gen supresor de tumores, llamado *p53*.

"Descubrimos que los ratones deficientes en sólo *NF1* o *p53* no producían este tipo de tumor maligno, pero sí vimos que estos tumores presentaban una alta frecuencia en ratones que llevaban las dos mutaciones juntas", dijo Jacks. " Dada esta alta frecuencia y rápido desarrollo de los tumores, creemos que tenemos un modelo sólido de este tumor maligno que será probablemente útil en la evaluación de terapias".

De acuerdo a Jacks, varias compañías de drogas están desarrollando drogas para tratar cánceres mediante el bloqueo de un gen clave del cáncer llamado *Ras*, el cual también es controlado por *NF1*. De este modo, tales drogas

anti-*Ras* también podrían resultar útiles en el tratamiento de NF1.

Es de especial interés para Jacks y sus colegas la observación de que los ratones mutantes mostraron diferencias en la patología cuando las mutaciones de *NF1* y *p53* se encontraban en los mismos u opuestos cromosomas.

"Los animales con ambas mutaciones en el mismo cromosoma desarrollaron tumores mucho más rápidamente", dijo. "Por ello, podemos argumentar bastante firmemente que la conexión entre los dos genes es importante en el desarrollo de cáncer en ratones y tal vez en humanos". Tal conexión significa que el daño o pérdida de una porción de un cromosoma que anule ambos genes, puede ser un significativo y general mecanismo causante de cáncer, dijo Jacks.

En estudios futuros, los investigadores planean probar drogas anti-tumorales en sus modelos en ratón, como así también producir ratones en los cuales *NF1* sea anulado en tipos específicos de células nerviosas. La centralización de la atención en tales células permitirá un estudio más detallado del mecanismo de producción de tumores, dijo Jacks. Los científicos también planean producir mutaciones de *NF1* y *p53* en diferentes cepas de ratones para determinar si otros factores genéticos podrían modificar sutilmente el progreso de la enfermedad.

"Si descubrimos tales modificadores, podríamos comprender mejor las funciones de tales genes y también la razón por la que pacientes diferentes desarrollan síntomas diferentes de la enfermedad", dijo Jacks.