

26 DE ABRIL DE 2001

Construyendo un mejor modelo en ratón para cáncer de pulmón

Unos investigadores han diseñado genéticamente ratones propensos al cáncer que llevan células que activan a un gen que causa cáncer espontáneamente, lo que genera cáncer de pulmón y otros tipos de cánceres tal cual sucede en seres humanos. Los científicos creen que la técnica para generar los ratones será extensamente aplicable y podría ser utilizada para modelar muchas clases de cánceres humanos en ratones.

En un artículo publicado en el número del 26 de abril de 2001, de la revista *Nature*, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), Tyler Jacks, del Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT) y sus colegas, divulgaron que utilizaron una metodología de “golpear y correr” para producir alteraciones génicas en ratones cuyas células contenían una forma inactiva del gen cancerígeno, u oncogén, *K-ras*. Entre los coautores del trabajo se encuentra Leisa Johnson, quien ahora se halla en Onyx Pharmaceuticals, y sus colegas en el MIT, así como también colaboradores en la Facultad de Medicina y Veterinaria de la Universidad de Tufts y en el Centro para el Cáncer Dana-Farber.

"Creemos que este nuevo modelo es más preciso para imitar el desarrollo tumoral de los seres humanos, lo que puede llevar a obtener nuevos conocimientos sobre los cambios genéticos que ocurren en la enfermedad humana."

— Tyler Jacks

Las mutaciones en *K-ras* son muy frecuentes en los cánceres humanos, ya que ocurren en el 90 por ciento de los tumores pancreáticos, 50 por ciento de tumores de colon y 30 por ciento de los cánceres pulmonares de células no pequeñas. Los modelos anteriores en ratón de estas formas de cánceres han sido informativos, dijo Jacks, pero no han reproducido exactamente el tipo de mutaciones espontáneas que caracterizan a los cánceres que involucran *K-ras*. Algunos de los obstáculos han sido de naturaleza técnica. Por ejemplo, dijo Jacks, el crear un embrión de ratón con las células que contienen *K-ras* mutado, cuya mutación es dominante, sería severamente dañino o letal para el embrión.

“Los investigadores han intentado superar el problema de la dominancia haciendo cepas de ratones transgénicos que sólo expresan el oncogén dominante en células de un determinado tejido”, dijo Jacks. “El problema es que ni la inserción embrionaria ni tales ratones transgénicos para tejidos específicos reproduce lo que se observa en el cáncer humano normal, donde las células individuales adquieren una mutación oncogénica, pero están rodeadas de células normales”.

“Nuestra estrategia fue crear una clase de caballo de Troya genético”, dijo Jacks. Lo hicieron introduciendo genes *K-ras* latentes en ratones. Los genes estaban inactivos porque tenían duplicados de los segmentos de ADN que impedían que los genes se activaran.

“Entonces, a medida que los ratones crecían, las células individuales experimentaban raros eventos de recombinaciones espontáneas y esporádicas que eliminaban una copia de la secuencia duplicada, de modo que el gen *K-ras* se activaba y comenzaba el inicio del desarrollo tumoral”. La técnica se basa en la tecnología genética de golpear y correr desarrollada por el investigador del HHMI, Allan Bradley, de la Facultad de Medicina Baylor. La técnica bipartita consiste en “golpear” las células con la inserción de un gen mutado y después permitir que el evento de recombinación “corra”, para activar al gen insertado.

Los ratones que llevaban el sistema del gen *K-ras* mutado que Jacks y sus colegas insertaron, en efecto, desarrollaron varios tipos de tumores, como cánceres de piel y linfomas. Los animales también presentaron una alta incidencia de tumores pulmonares de inicio temprano.

“Creemos que este nuevo modelo es más preciso para imitar el desarrollo tumoral de los seres humanos, lo que puede llevar a obtener nuevos conocimientos sobre los cambios genéticos que ocurren en la enfermedad humana”, dijo Jacks. “Podemos aislar tumores en distintas etapas de progresión, y así descubrir los genes y los procesos que acompañan a la tumorigénesis”.

Además, dijo Jacks, “la idea de crear una versión silenciosa, o latente, de un oncogén podría ser aplicada a cualquier mutación dominante que sólo se desee activar esporádicamente en un porcentaje pequeño de células”.

En un experimento adicional, los científicos también produjeron ratones *K-ras* con una forma mutada de *p53*, un gen supresor de tumores cuyo malfuncionamiento se sabe estimula la progresión de cánceres de pulmón humanos debidos a *K-ras*. Estos ratones doblemente mutados presentaron un largo de vida reducido cuando se los comparó con ratones que sólo tenían una mutación ya sea en *p53* o en *K-ras*. Esto demuestra aún más la importancia del modelo en ratón para cánceres humanos de pulmón, dijo Jacks.

La única limitación significativa de la técnica, dijo Jacks, es que los tumores de pulmón surgen tan rápidamente que los ratones son superados por los tumores, antes de que se tenga la oportunidad de observar el proceso de metástasis, que es la extensión del cáncer de pulmón a otros tejidos. Sin

embargo, Jacks y sus colegas están desarrollando un modelo en ratón de segunda generación, que les permitirá controlar y supervisar el componente “correr” del sistema golpear y correr, para así poder estudiar la metástasis con más eficacia.

Aunque el laboratorio de Jacks se ocupará principalmente del cáncer de pulmón, sus estudios en ratones ya han ofrecido nuevos conocimientos sobre otros cánceres relacionados con *K-ras*. “Estos ratones no desarrollan tumores de colon, a pesar de que se esperaría esto porque en el cáncer de colon humano se encuentra con mucha frecuencia que *K-ras* está mutado”, dijo Jacks. “Esto nos dice que en el cáncer de colon, que es causado por múltiples mutaciones, el orden de las mutaciones es importante”. La idea de la importancia en el orden de las mutaciones es una discusión que ha sido promovida por el investigador del HHMI, Bert Vogelstein, de la Universidad Johns Hopkins, quien se ha basado en sus estudios sobre cánceres de colon humanos, dijo Jacks.

Es particularmente prometedor, dijo Jacks, el potencial inmediato que tiene la utilización del nuevo modelo en ratón para probar quimioterapias y quimiopreventivos para el cáncer de pulmón. “Estos animales desarrollan cáncer de pulmón de inicio temprano e incluso lesiones pulmonares más tempranas”, dijo. “Este rápido desarrollo y el hecho de que estas lesiones se desarrollan espontáneamente implica que se puede probar rápidamente la respuesta de los animales a las drogas, y sin tener que tratarlos primero con agentes cancerígenos, como en regímenes de pruebas anteriores. Y dado que las mutaciones en *K-ras* ocurren con alta frecuencia en este tipo de cáncer de pulmón, estos ratones deberían responder a terapéuticas cuyo blanco de ataque sea *K-ras*”. Además, agregó Jacks, estrategias para prevenir tales cánceres de pulmón, que anteriormente requerían costosos y largos ensayos clínicos en seres humanos, se podrían probar muy fácilmente utilizando la nueva cepa de ratón.