

30 DE ABRIL DE 2004

Un único gen cancerígeno tiene profundos efectos

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han descubierto que un gen que comúnmente se encuentra mutado en una amplia variedad de cánceres puede activar por sí solo cambios precancerosos en las células. El descubrimiento demuestra que el oncogén, *K-ras*, puede iniciar el desarrollo tumoral de formas que antes no se conocían.

El descubrimiento que el mutante *K-ras* puede causar por sí solo una rápida proliferación celular desafía uno de los principios centrales de la biología del cáncer -que se requiere la acción cooperativa de dos oncogenes para iniciar la transformación que lleva a las células a un estado canceroso-.

"Esto debería enfocar la atención en la inhibición de vías *ras* no sólo en la terapia del cáncer, sino también en la prevención del mismo."

— Tyler Jacks

Según el autor senior del estudio Tyler E. Jacks, del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en el MIT, los nuevos datos sugieren que las drogas que afectan la acción de *K-ras* deberían ser consideradas para controlar el desarrollo de lesiones precancerosas antes de que éstas avancen hacia etapas tardías del cáncer.

Los resultados de estos experimentos desafían estudios anteriores que mostraban que la introducción de genes *ras* mutados en células hacía que las mismas se dejaran de dividir y que experimentaran senescencia. Los investigadores creen que los nuevos estudios proporcionan una mejor idea de lo que realmente está sucediendo en los primeros estadios del cáncer porque han manipulado sutilmente su sistema modelo para repetir de forma más exacta las condiciones que se encuentran en los cánceres reales.

Los investigadores, conducidos por el investigador del HHMI Jacks, publicaron sus resultados en el número de abril de 2004 de la revista *Cancer Cell*. Jacks y sus colegas del MIT colaboraron para realizar los estudios con los investigadores de la Universidad de Pensilvania, el Instituto para el

Cáncer Dana-Farber, el Centro para el Cáncer MD Anderson, la Facultad de Medicina y de Medicina Veterinaria de la Universidad Tufts y el Hospital de Niños, de Boston.

Según Jacks, es importante estudiar la familia de oncogenes *ras* porque un alto porcentaje de cánceres presentan mutaciones en algún miembro de esa familia. En total cerca del 30 por ciento de los cánceres presentan mutaciones *ras*, encontrándose en un 50 por ciento de los cánceres de colon y en un 90 por ciento de los cánceres pancreáticos.

Estudios anteriores mostraron que la introducción de genes *ras* mutados inhibían la división celular o llevaban a la senescencia prematura de las células. Pero estos resultados intrigaban a Jacks y a sus colegas porque sabían que los resultados eran incompatibles con la evidencia de que las mutaciones *ras* estaban presentes en ciertas lesiones preneoplásicas, tales como las encontradas en células pancreáticas. Una explicación de la discrepancia, según Jacks, es que los estudios anteriores no reflejaban exactamente las condiciones fisiológicas bajo las cuales los oncogenes causan cáncer porque los investigadores introducían oncogenes desde afuera de las células y a niveles altos de actividad.

Jacks y sus colegas, quienes han trabajado durante años para desarrollar mejores modelos de cáncer en ratón, adoptan una metodología diferente. “Cuanto más trabajamos, más nos damos cuenta de lo importante que es manipular cuidadosamente los sistemas biológicos en tales estudios para repetir el mecanismo de cánceres humanos”, dijo.

Para intentar imitar más de cerca el proceso precanceroso real, Jacks y sus colegas crearon una versión mutada de uno de los tipos más frecuentes del gen *ras*, llamado *K-ras*. Los investigadores crearon una pequeña mutación en el gen *K-ras* que no alteraba la estructura de la proteína resultante de ninguna manera substancial, para imitar el tipo de mutación que se encontraría en un oncogén *K-ras* que ocurre de forma natural. La forma mutante del gen seguiría estando inactiva hasta que fuera activada en el interior de las células. Al ser activado, estaría expresado en niveles fisiológicos, de la misma forma que un oncogén podría aparecer de forma abrupta en células precancerosas.

“Pensamos que esta característica es importante porque los niveles de expresión de genes que codifican moléculas de señalización son claramente importantes en la determinación de su efecto sobre la biología celular, el crecimiento celular, la muerte celular y otras características relevantes del cáncer”, dijo Jacks.

Cuando los investigadores activaron el gen *K-ras* mutado en células de cultivo de ratón, encontraron que la manipulación llevó a dos características precancerosas bien conocidas: mejoramiento de la proliferación e inmortalización de las células.

“Es a partir de esas observaciones que sostenemos que el delicado equilibrio de las vías de señalización que emerge de *ras* es muy importante en la

determinación del resultado celular”, dijo Jacks. “Y sospecho que el trabajo anterior llevó a niveles inadecuadamente altos de señalización a través de una vía en particular, y eso es lo que llevó a la detención del ciclo celular y a la senescencia celular prematura”.

Trabajando con cultivos de células, los investigadores también estudiaron los efectos de otras mutaciones genéticas en el sistema -como aquellas que eliminan el efecto protector del gen *p53* supresor de tumores-. Conjuntamente con *K-ras* mutado, tales mutaciones produjeron evidencia de que las células experimentaban una transformación completa hacia un estado canceroso.

Y cuando los investigadores introdujeron el gen *K-ras* condicional en ratones, encontraron que la expresión restringida en el pulmón y en el colon producía el tipo de proliferación celular precancerosa observada en cánceres humanos. La expresión general del gen en embriones de ratones resultó ser mortal.

Jacks dijo que los estudios acentúan la importancia de las drogas anti- *ras* en el tratamiento de cánceres en los primeros estadios. “Este trabajo demuestra que las mutaciones *ras* pueden y probablemente sean activadores tempranos de la proliferación en lesiones preneoplásicas”, dijo. “Esto debería enfocar la atención en la inhibición de vías *ras* no sólo en la terapia del cáncer, sino también en la prevención del mismo -para intentar prevenir el desarrollo de lesiones preneoplásicas, que puedan llevar a un cáncer más avanzado-”, dijo.

Dijo que los experimentos del grupo también revelaron que una vía de señalización mediante la cual se sabe que *ras* activa la proliferación celular, no estaba activada de forma evidente por la mutación *K-ras*.

“Todavía estamos investigando de forma mecánica la manera en la que eso sucede”, dijo. “Pero sugeriría que existen otras vías que actúan en etapas posteriores a *ras* -conocidas o desconocidas- que en realidad promueven la proliferación de estas células. Si pudiéramos comprender cuáles son, esto podría dirigir nuestra atención hacia otras posibilidades terapéuticas para inhibir la proliferación de células mutantes en *K-ras*”.