

09 DE MAYO DE 2003

Nuevo estudio genético identifica nuevos genes de cáncer de colon

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han realizado una búsqueda en un catálogo de todas las enzimas tirosinas quinasas conocidas para identificar nuevas mutaciones genéticas que se dan en una porción significativa de cánceres de colon.

Los investigadores han sabido por años que la actividad anormal de las tirosinas quinasas puede acelerar el desarrollo de ciertas formas de cáncer. En este estudio único, los investigadores utilizaron una metodología de búsqueda anticipada para examinar los genes que producen a las tirosinas quinasas -pensando que en alguna parte de este paisaje genómico podrían encontrar nuevas mutaciones que estimulen el cáncer de colon y otros tipos de cáncer-.

Los investigadores -entre los cuales se encuentran los investigadores del Instituto Médico Howard Hughes, Bert Vogelstein y Sanford Markowitz - publicaron sus resultados en el número del 9 de mayo de 2003, de la revista *Science*. Vogelstein se encuentra en el Centro Oncológico Comprensivo Sidney Kimmel, en la Universidad Johns Hopkins, y Markowitz se encuentra en la Universidad Case Western Reserve y en los Hospitales Universitarios de Cleveland.

El punto de partida de los estudios fue un detallado catálogo de todas las quinasas de la célula, que es similar a un catálogo publicado en diciembre de 2002, en la revista *Science*, por Tony Hunter y sus colegas en el Instituto Salk para Estudios Biológicos, y sus colaboradores en la compañía biotecnológica SUGEN.

Las quinasas son enzimas importantes que activan a otras proteínas agregándoles un grupo fosfato. Según Vogelstein, este catálogo, que sus diseñadores llamaron "quinoma", constituye una colección ideal de blancos para los investigadores del cáncer que intentan detener la proliferación incontrolada de las células cancerígenas.

"Lo bueno es que se han identificado muchos de los genes responsables de los cánceres comunes, como el cáncer de colon", dijo Vogelstein. "Lo malo es que la mayoría de estos genes son genes supresores de tumores, es decir son frenos metabólicos de las células. Estos genes supresores se inactivan en tumores, y dado que el mecanismo de las drogas anticancerígenas es la reducción de la actividad de las enzimas, estas drogas no funcionarían en

tales supresores porque una droga no puede inhibir un gen que ya está inactivo”.

Según Vogelstein, las mutaciones genéticas pueden producir una tirosina quinasa que esencialmente “se active” en ausencia de una señal normal de activación, que se llama activación constitutiva. Esto representa un blanco ideal para drogas, dijo Vogelstein, y está ejemplificado con el éxito de la droga Gleevec en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.

“En el pasado, la búsqueda de blancos de ataque para drogas había sido llevada a cabo de una forma mecánica -preguntándose qué anomalías cariotípicas se encontraban en una célula cancerígena o cuál era la causa de una predisposición hereditaria al cáncer-”, dijo Vogelstein. “Pero con la finalización de la secuencia del genoma humano y la disponibilidad del quinoma, se puede comenzar a pensar en la forma de hacer esto de una forma mucho más amplia e imparcial”.

La metodología utilizada en este trabajo representa, en realidad, la unión de dos tecnologías. “La disponibilidad de la secuencia del genoma humano permite que los científicos examinen secuencias para identificar quinasas, y la velocidad creciente con la cual se puede secuenciar el ADN nos permite buscar mutaciones rápidamente en esas quinasas de cánceres humanos”, dijo Markowitz.

Al comenzar su estudio del quinoma para las quinasas activadas en cánceres de colon, el grupo primero exploró tirosinas quinasas y enzimas relacionadas. Para reducir la cantidad requerida de secuenciación de genes, centraron su búsqueda en mutaciones en el “dominio quinasa” de estas enzimas, que es la región principalmente responsable de la actividad enzimática.

“Los motivos quinasa son bastante estereotípicos”, dijo Markowitz. “Siempre incluyen un sitio de unión de adenosina trifosfato y un grupo de residuos de aminoácidos conservados. Ese motivo hace posible la identificación de quinasas mediante la utilización de información computarizada y el examen de las secuencias del genoma para buscar todas las posibilidades”.

“Suponíamos que si iban a existir mutaciones que activaran constitutivamente a estas enzimas, y que de esta forma sirvieran para blanco de ataque de drogas, los dominios quinasa serían los ideales”, dijo Vogelstein.

Primero, los investigadores identificaron los dominios quinasa de 138 tirosinas quinasa y de enzimas similares a partir de la base de datos del quinoma. Luego, extrajeron estos mismos dominios a partir de 35 líneas celulares de cáncer colorrectal, la mayoría de las cuales habían sido generadas por Markowitz y sus colegas. Posteriormente, secuenciaron esos dominios para compararlos.

Sus estudios revelaron mutaciones dentro de los dominios quinasa en 14 genes. Luego, los investigadores utilizaron la misma metodología para analizar las mutaciones de dominios quinasa en estos genes de otras 147 líneas celulares de cáncer colorrectal, y después secuenciaron la región entera

de codificación de todas las quinasas que estaban mutadas, y descubrieron un total de 46 mutaciones nuevas.

La mayor dificultad, dijo Vogelstein, fue distinguir la “señal del ruido”, en este caso, las mutaciones que activaban el cáncer a partir del enorme número de variantes inofensivas en genes quinasas. “Vimos centenares de cambios en genes de células cancerígenas que no habían sido identificados antes, y para cada uno de éstos, el investigador asociado del HHMI, Alberto Bardelli tenía que realizar comparaciones que tuvieran tejidos normales del mismo paciente, para ver si la mutación era específica del cáncer”, dijo.

Análisis de las mutaciones que sólo se encontraban en las células cancerígenas indicaron de forma contundente que las mutaciones afectan la función de las tirosinas quinasas en las células, activándolas de forma constitutiva, dijo Vogelstein. “Lo más importante es que se encontraban en regiones de los dominios quinasas que se habían predicho alteran la función, lo que se sabe en base a mutaciones análogas que se habían observado con anterioridad en otras quinasas”, dijo.

Según Vogelstein, estos estudios de las mutaciones indican que cerca del 30 por ciento de los cánceres colorrectales tienen mutaciones en por lo menos una quinasa, lo que quiere decir que estos cánceres serán teóricamente vulnerables a drogas que puedan bloquear la acción de las quinasas.

La metodología de estudio demostrada por los investigadores podría tener un impacto profundo en las estrategias del tratamiento contra el cáncer de colon, dijo Vogelstein. “Prevedemos que en el futuro, podrían existir terapias contra el cáncer adaptadas. Por ejemplo, cada paciente con cáncer de colon podría tener un análisis de diagnóstico para determinar qué quinasas están activadas por mutaciones -tarea fácil una vez que se sabe cuáles buscar-. Luego, ese paciente puede ser tratado con una droga que ataque específicamente a esa quinasa”.

Dijo que en sentido más amplio la metodología podría afectar el tratamiento de otros tipos de cáncer. “Pienso que es una especulación perfectamente razonable que sugiere que, en última instancia, se descubrirá una gran mayoría de cánceres que tendrán al menos una mutación que pueda ser atacada por una droga, y esto podría llevar a nuevas formas de terapias individualizadas”, dijo.

“Dos de los interrogantes principales que se tratarán en nuestros laboratorios son las consecuencias funcionales de las mutaciones que estamos encontrando, y si estas quinasas son posibles blancos de ataque para drogas”, dijo Markowitz. “El descubrimiento de un nuevo oncogén en un tumor ahora permite que nos planteemos los siguientes grandes interrogantes: ¿Qué sucede cuando se lo desactiva? ¿Qué tan grande será el impacto en el comportamiento del tumor? Gleevec funciona tan bien en la leucemia mieloide crónica porque desactiva a una tirosina quinasa que invierte dramáticamente el proceso canceroso”.