

28 DE FEBRERO DE 02

Avances en la búsqueda del activador genético del cáncer de páncreas

Investigadores publican sus avances en la búsqueda de una mutación que desencadena el cáncer de páncreas, que es la quinta causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos. Los estudios genéticos realizados en una familia con una larga historia de cáncer de páncreas, hicieron que los investigadores dieran con una región del cromosoma 4, que es la probable localización de una mutación génica que causa cáncer en los miembros de esta familia.

El cáncer de páncreas es difícil de detectar, se propaga rápidamente y mata a casi todos los pacientes afectados en un plazo de seis meses luego del diagnóstico. De los 29.200 casos estimados de cáncer de páncreas que son diagnosticados cada año en los Estados Unidos, 28.900 pacientes mueren por la enfermedad, generalmente en el plazo de cuatro a seis meses después del diagnóstico.

La identificación de la región genómica, o locus, en el cromosoma 4 que contiene el gen será publicada en el número de abril de 2002, de la revista *American Journal of Human Genetics*. El equipo de investigación incluía a Teresa A. Brentnall, de University of Washington Medical Center, al investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Leonid Kruglyak, y Michael Eberle, de Fred Hutchinson Cancer Research Center, David C. Whitcomb y Roland Pfützner, de University of Pittsburgh y de VA Pittsburgh Health Care System.

"Gracias a estos datos, se esclareció que hace cuatro generaciones un hombre que había heredado este locus, le pasó el gen a cinco de sus seis hijos, los cuales murieron de cáncer de páncreas, pero antes de morir, pasaron el gen a futuras generaciones."

- Leonid Kruglyak

Una de las claves para encontrar el locus del gen fue la familia X, cuyos miembros heredan una mutación génica que los predispone al cáncer de páncreas. Brentnall y sus colegas han estudiado a la familia X por más de siete años, observando que el cáncer de páncreas generalmente se desarrolla en los miembros de esta familia a la edad de 43 años.

“Ciertamente, ha habido casos de grupos familiares con cáncer de páncreas”, dijo Kruglyak. “Pero, hasta ahora, ésta es la familia más grande en la que hemos encontrado que el cáncer de páncreas segrega de una manera claramente Mendeliana, de forma dominante y autosómica”. La dominancia autosómica se da cuando una de las dos copias de un gen tiene una variación que es suficiente para la expresión de una característica específica.

El cáncer de páncreas también ha sido asociado con la predisposición hereditaria a otros cánceres como algunos cánceres de colon y de pecho, y melanomas así como a la pancreatitis inflamatoria. Pero aproximadamente el diez por ciento de los casos de cánceres de páncreas se heredan en una manera autosómica dominante, en familias como la familia X que no tienen otra enfermedad.

A pesar de que el estudio de la familia X parece ser muy prometedor, Kruglyak dijo que resultó ser todo un desafío el seguir a los miembros de la extensa familia, colectando muestras de sangre para los análisis y supervisando a la familia para buscar signos precancerosos, mediante el uso de técnicas endoscópicas. “Teri Brentnall y sus colegas realizaron un arduo trabajo para rastrear las complejas ramas de esta familia y para obtener el material de estudio”, dijo.

Kruglyak, quien tomó la decisión de estudiar el cáncer de páncreas después de que su primo muriera de la enfermedad, se propuso determinar la localización del gen mutado en los miembros de la familia X. Al analizar en forma detallada señales genómicas, llamadas “marcadores microsatelitales”, que se extienden a lo largo de los genomas de los miembros de la familia, Kruglyak y sus colegas identificaron señales que se pasaban consistentemente a través de generaciones, junto con la mutación génica que confería la predisposición al cáncer de páncreas.

Los científicos primero analizaron un subconjunto de la familia, para detectar las regiones del genoma que eran heredadas consistentemente junto con la enfermedad. Ese estudio inicial reveló que una región del cromosoma 4 mostraba la mejor evidencia de tal “segregación”. Los investigadores después agregaron más miembros de la familia y marcadores adicionales en la región diana, obteniendo una asociación altamente significativa de herencia de la región del cromosoma 4 con la enfermedad.

“Determinamos el genotipo de todos los miembros de la familia disponibles para los marcadores iniciales y para marcadores nuevos en esa región, y

conseguimos una significancia estadística clara y muy alejada del azar, de que esta región segregaba claramente con la enfermedad”, dijo Kruglyak.

“Gracias a estos datos, se esclareció que hace cuatro generaciones un hombre que había heredado este locus, le pasó el gen a cinco de sus seis hijos, los cuales murieron de cáncer de páncreas”, dijo Kruglyak. “Pero antes de morir, pasaron el gen a futuras generaciones. Y es de fundamental importancia el hacer notar que ninguno de los individuos de la familia que no estaban afectados heredó este locus”.

El descubrimiento del locus de susceptibilidad al cáncer de páncreas en el cromosoma 4 ha provocado un intenso esfuerzo para identificar la mutación génica específica que causa la enfermedad, dijo Kruglyak. La identificación del gen beneficiaría directamente a los miembros de la familia X, dado que permitirá la identificación precoz de los miembros de la familia que desarrollarán el cáncer más adelante.

“Hasta ahora, ése es el único impacto directo”, dijo. “Pero esperamos que una vez que identifiquemos el gen, se nos abran muchas vías de investigación”. Por ejemplo, dijo, las mutaciones espontáneas en el gen que confiere susceptibilidad, podrían tener una función en la activación del cáncer de páncreas esporádico, o no hereditario. Además, la identificación del gen podría revelar una vía por la cual otros malfuncionamientos también podrían causar la forma esporádica de la enfermedad. A pesar de que la existencia de tal vía para el cáncer de páncreas sigue siendo especulativa, dijo Kruglyak, los genes involucrados en tal vía podrían ser blancos de ataque para drogas que prevengan el cáncer de páncreas.