

02 DE ABRIL DE 2002

## Alteración génica estimula el crecimiento del cáncer de colon

Unos investigadores han descubierto una nueva alteración génica que causa una “desactivación” celular anormal que contribuye al crecimiento del cáncer de colon. La identificación de la alteración génica, que parece contribuir a la malignidad de los tumores en cerca del 40 por ciento de los pacientes con cáncer colon, puede permitir que los investigadores entiendan mejor cómo los tumores llegan a ser malignos e invasivos.

El investigador de Instituto Médico Howard Hughes, Sanford D. Markowitz y colegas en la Universidad Case Western Reserve, en Hospitales Universitarios de Cleveland y en otras cuatro instituciones, han demostrado que la inactivación del gen *factor de transcripción semejante a helicasa* (*HLTF*, por sus siglas en inglés) favorece la transformación de las células normales del colon en células cancerígenas. El gen es miembro de una familia de genes que remueve las proteínas que se enrollan alrededor del ADN, exponiendo de esta manera a los genes individuales a la maquinaria de expresión génica de las células. Las proteínas HLTF ayudan a estabilizar el ADN y a regular la producción de otras proteínas en la célula.

---

“La comprensión de lo que hace este gen en la célula nos ayudará a entender cómo se inicia el cáncer de colon y podría hacer que el gen sea un nuevo blanco de ataque para el tratamiento con drogas”, dijo el investigador del HHMI, Sanford D. Markowitz.”

---

“HLTF pertenece a una vía en el desarrollo del cáncer que recién ahora se ha comenzado a apreciar”, dijo Markowitz. “Esta es la primera vez que se ha relacionado a una proteína de esta familia con una forma de cáncer que es muy importante y común”. Markowitz y sus colegas publicaron los resultados en el número del 2 de abril de 2002, de *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

“Éste es un nuevo gen supresor del cáncer de colon, cuya inactivación parece favorecer la malignidad en cerca del 40 por ciento de los casos”, dijo

Markowitz. “La comprensión de lo que hace este gen en la célula nos ayudará a entender cómo se inicia el cáncer de colon y podría hacer que el gen sea un nuevo blanco de ataque para el tratamiento con drogas”.

En el estudio, los científicos examinaron células de cáncer de colon y células normales de 63 pacientes con cáncer de colon, y también examinaron 34 líneas celulares de cáncer de colon que fueron crecidas en el laboratorio. Descubrieron que la producción de la proteína HLTF se había detenido por un mecanismo llamado metilación del ADN.

“Este tipo de metilación produce una ‘desactivación’ anormal, que en este caso detiene inadecuadamente la producción de una proteína supresora tumoral”, dijo Markowitz. El proceso de metilación también ha estado involucrado en la desactivación de otros genes supresores tumorales y se sabe contribuye al desarrollo del cáncer.

Cuando los científicos introdujeron una copia funcional del gen *HLTF* en las líneas celulares de cáncer de colon que carecían del gen, las células dejaron de crecer. Este descubrimiento sugiere que el gen *HLTF* es un gen supresor tumoral que puede detener el crecimiento de tumores.

Markowitz dijo que los estudios también sugieren que las drogas que reinvierten la metilación pueden servir para un nuevo tipo de tratamiento de cáncer. Estas drogas se encuentran en los primeros estadios de desarrollo. En el corto plazo, sin embargo, Markowitz cree que el descubrimiento puede ayudar a que los médicos diagnostiquen el cáncer de colon y quizás pueda ayudar a distinguir tumores agresivos e invasores de formas de cáncer de colon menos agresivas.

Cuando Markowitz y sus colegas observaron células de cáncer de pulmón y de mama, encontraron que el gen *HLTF* era normal. Basándose en este resultado, concluyeron que el gen *HLTF* podría estar involucrado específicamente en la progresión del cáncer de colon. Además, los científicos habían detectado previamente la metilación anormal en el ADN de la sangre de algunos pacientes con cáncer de colon, lo que sugiere que si esto se extiende al gen *HLTF*, que comúnmente está metilado, éste se podría usar como blanco de ataque para un nuevo diagnóstico para el cáncer de colon. Markowitz advirtió que se necesita repetir el resultado y que se necesita probar otras células cancerígenas.

Markowitz es optimista y cita el trabajo reciente del investigador del HHMI en la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, Bert Vogelstein, que demuestra que un nuevo análisis no invasivo sirve para detectar cerca de la mitad de los cánceres de colon, utilizando el gen supresor tumoral *APC*.

“Lo que anteriormente había limitado el desarrollo de una prueba de diagnóstico simple para el cáncer de colon había sido el poder encontrar el blanco de ataque correcto que sirva para detectar a casi todos los casos”, dijo Markowitz. “Lo que describimos en este artículo es una prueba que puede detectar el 40 por ciento de los cánceres de colon. Un análisis genético que sirva para buscar mutaciones en *APC* y en *HLTF* podría detectar a más del 90

por ciento de los cánceres, lo que haría que la toma de muestras de sangre o de materia fecal sea útil”.

El desarrollo de una prueba de diagnóstico simple y no invasiva para el cáncer de colon podría aumentar enormemente la detección precoz de la segunda causa principal de muerte por cáncer de los estadounidenses adultos, dijo Markowitz. Se considera que una prueba de sangre o de materia fecal aumenta de forma significativa la detección de cáncer de colon en los primeros estadios de crecimiento, cuando el pronóstico de recuperación completa es bueno. Por el contrario, la colonoscopia, actual procedimiento estándar de detección, es invasiva, por lo que las personas tienden a demorarla o evitarla.

Los científicos también encontraron que, en realidad, es menos probable que los tumores en los que el gen *HLTF* se encuentra silenciado, se propaguen a los tejidos adyacentes. Los resultados sugieren que los tumores con *HLTF* desactivado podrían crecer más lentamente que otros tumores.

“En el grupo de pacientes que estudiamos, parecía irles mejor a los pacientes con *HLTF* anormal”, dijo. “Esto sugiere que el análisis de mutaciones en *HLTF* podría tener cierto valor para el pronóstico sobre la determinación de cuán agresivos son los cánceres”.

Markowitz agregó que la combinación de la aplicación de técnicas moleculares modernas y de la identificación de blancos de ataque claves, tales como *HLTF*, debería hacer más fácil el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de colon, así como también debería proporcionar más información sobre la severidad de la enfermedad.