

22 DE NOVIEMBRE DE 2002

Investigadores identifican la causa de un agresivo cáncer de la infancia

Unos investigadores han generado un modelo en ratón de un nuevo tipo de gen supresor tumoral que activa un cáncer de rápido avance que afecta a los niños. Es probable que el descubrimiento del cáncer de inicio rápido que resulta de la inactivación del gen y de la técnica utilizada para generar el modelo resulten ser útiles para estudiar genes involucrados en otras formas de cáncer.

El equipo de investigación, que fue conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Stuart H. Orkin, y el médico ex-becario postdoctoral del HHMI, Charles Roberts, publicaron sus descubrimientos en el número de noviembre de 2002 de la revista *Cancer Cell*. Orkin y Roberts se encuentran en el Instituto para el Cáncer Dana-Farber, en el Hospital de Niños de Boston y en la Facultad de Medicina de Harvard.

"Será especialmente importante relacionar este supresor tumoral con una vía conocida de tumorigénesis."

— **Stuart H. Orkin**

El gen supresor tumoral, llamado *SNF5*, codifica para una proteína que es parte de un gran complejo llamado SWI/SNF que se une a la cromatina y regula la expresión de genes. La cromatina es el complejo de ADN y proteínas que se encuentra en el núcleo de la célula.

Existía evidencia indirecta de que algunos tipos de complejos que remodelan cromatina podrían desempeñar una función en los cánceres, dijo Roberts. En un descubrimiento clave publicado en 1998, investigadores franceses demostraron que las mutaciones que inactivaban a *SNF5* estaban presentes en muestras del tejido de niños con tumores rabdoideos malignos. Eso fue lo que en primer lugar nos llamó la atención, es decir que podríamos estar frente a un nuevo tipo de supresor tumoral, dijo Roberts. Los tumores rabdoideos malignos son cánceres raros pero altamente agresivos, que aparecen generalmente en la infancia. Estos tumores son resistentes al tratamiento y generalmente causan la muerte al año del diagnóstico.

Con la evidencia inicial de que *SNF5* estaba involucrado en tales tumores, Roberts, Orkin y sus colegas se propusieron establecer en ratones que la pérdida de *SNF5* realmente producía cánceres. El problema, dijo Roberts, era que los métodos usuales para anular el gen no producían un modelo útil de tumores rabdoideos en ratones.

Los ratones que son deficientes en *SNF5* mueren muy temprano durante el desarrollo embrionario y, por lo tanto, no se pueden utilizar para el análisis de cáncer, dijo. Y los ratones que carecen de sólo uno de los dos genes presentan un predominio relativamente bajo de tumores, con un inicio promedio de cerca de doce meses. Por lo tanto, dijo Roberts, a pesar de que estos modelos en ratón demostraron que *SNF5* era necesario para el desarrollo, y que su pérdida causaba cáncer, tales ratones no podían ser utilizados para analizar cómo la pérdida de *SNF5* afectaba el desarrollo de esta forma de cáncer.

Para construir un modelo más útil, los científicos se centraron en una metodología de apuntamiento condicional que les permitió anular a *SNF5* en algunas células de ratón pero no en otras. Esta metodología requirió el diseño de ratones cuyo gen *SNF5* funcionaba normalmente durante desarrollo, pero que se podía anular más adelante en ratones adultos mediante la introducción de un producto químico de activación. Este producto químico de activación acciona una enzima que suprime el gen que está siendo estudiado.

La delección de *SNF5* en ratones reveló que se requería *SNF5* para la supervivencia de ratones adultos y, de hecho, para la supervivencia de virtualmente todas las células normales. Para evitar la mortalidad y generar un modelo de cáncer funcional, Roberts y Orkin llevaron el apuntamiento condicional un paso más lejos. Diseñaron el sistema de anulación de modo que en lugar de ser cortado, el gen *SNF5* se invirtiera aleatoriamente el proceso de anulación. En algunas células, el gen asumiría una orientación normal después de la activación y en otras se invertiría, volviéndose no funcional.

Ésta era una adaptación de una técnica que los investigadores Kong-Peng Lam y Klaus Rajewski habían usado para estudiar células linfoides, pero no había sido aplicada a modelos de cáncer, dijo Orkin. El truco era hacer el gen que queríamos suprimir se moviera hacia atrás y adelante, en vez de suprimirse, y que después se asentara aleatoriamente en la orientación activa o inactiva.

Empleando esta técnica, Orkin y Roberts crearon ratones cuyos tejidos tenían un equilibrio delicado de células con genes *SNF5* normales e inactivos. Había bastantes células con *SNF5* normal como para permitir que los ratones vivieran más tiempo, pero con suficientes genes *SNF5* inactivos para dar lugar a cánceres. Según Orkin, los ratones diseñados para tener genes knock-out condicionales reversibles e invertidos presentaron un inicio inmediato de cánceres. La mayoría de los ratones desarrollaron linfomas malignos o cánceres de células sanguíneas, mientras que muchos también desarrollaron tumores rabdoideos.

El hecho de que los ratones presentaran oncogénesis consistente durante un período muy corto significa que podemos cruzar a los animales con otros ratones alterados genéticamente para clasificar las vías celulares que se afectan, dijo Orkin. Será especialmente importante relacionar este supresor tumoral a una vía conocida de tumorigénesis. En última instancia, si sabemos qué vía se afecta, podemos dirigir las terapias a esa vía. Orkin y sus colegas creen que se podría aplicar la técnica reversible de knock-out de forma general para ayudar al estudio de otros genes de supresores tumorales en los cuales la delección completa del gen resulta ser mortal.

Según Roberts, la comprensión del mecanismo de los cánceres relacionados con *SNF5* podría tener un impacto clínico significativo. Se han publicado muchos artículos que demuestran la función de la pérdida de *SNF5* en cánceres humanos, dijo. Es claro que el gen está involucrado en tumores rabdoideas malignos y que puede estar involucrado en otros tipos de cánceres agresivos de la niñez temprana. Este trabajo nos ha llevado a darnos cuenta de la existencia de una vía supresora tumoral completamente nueva, el complejo SWI/SNF del que *SNF5* es un miembro esencial. Y, creemos que la comprensión de la genética básica, la bioquímica y la biología molecular de SWI/SNF, probablemente genere un nuevo entendimiento significativo, y posibles terapias, para muchos tipos de cánceres humanos.