

12 DE OCTUBRE DE 2001

Nuevas pistas sobre la ramificación del cáncer de colon

Unos investigadores han descubierto un gen que parece permitir que los tumores de colon se ramifiquen a otras partes del cuerpo, mediante un proceso llamado metástasis. El gen codifica para una enzima que puede ser central en el proceso metastásico, lo que sugiere la posibilidad de que la enzima pueda ser blanco de ataque para drogas que bloqueen las ramificaciones de los cánceres de colon. La metástasis es la causa primaria de la muerte por cáncer de colon.

En un artículo publicado en Internet en la edición de *Science* del 12 de octubre de 2001, el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Bert Vogelstein, y sus colegas en el Centro de Oncología de la Universidad Johns Hopkins publicaron la identificación del gen, llamado *PRL-3*.

"Este gen está expresado en niveles muy bajos o imperceptibles en el epitelio normal del colon. Estaba expresado en niveles bajos en los primeros estadios de la neoplasia colorrectal. Y su expresión era claramente mucho mayor en las lesiones metastásicas del hígado."

— Bert Vogelstein

Los investigadores identificaron a *PRL-3* después de desarrollar un perfil de expresión génica en células que microdisecaron a partir de cánceres que habían hecho metástasis al hígado. El perfil genético fue desarrollado usando SAGE (análisis serial de expresión génica, por sus siglas en inglés), técnica inventada por los investigadores para determinar el nivel de expresión génica. Para realizar el SAGE se utiliza la enzima transcriptasa reversa, mediante la cual se produce ADN complementario a partir del ARN mensajero (ARNm) derivado de las células en estudio. Luego el ADN se corta en una posición definida, creando una "etiqueta" de identificación única que corresponde a un solo gen. Los investigadores pueden entonces analizar el número de etiquetas presentes en su muestra y deducir cuánto ARNm hay para cada gen una medida de la actividad génica.

Vogelstein dijo que los análisis iniciales que el grupo hizo sobre la expresión génica en el tejido metastásico generaron resultados confusos. “Cuando tomamos inicialmente lesiones metastásicas de pacientes, purificamos el ARN y luego miramos sus perfiles de expresión génica, encontramos que muchos de los transcritos [del gen] derivaban claramente de células no-neoplásicas”, dijo. “El problema es que los tumores están compuestos de múltiples tipos de células; no sólo de células neoplásicas. Las metástasis hepáticas de los cánceres de colon contienen tanto tejido estromático de sostén, como células inflamatorias y células hepáticas normales”, dijo.

Los investigadores inventaron un procedimiento de purificación que les permitió aislar sólo las células metastásicas. Esta técnica implicaba la separación de las células basándose en su atracción a un anticuerpo específico contra las células epiteliales colorrectales presentes en el tejido hepático, que constituyen las células cancerosas metastásicas. “Una vez que hicimos esta separación”, dijo Vogelstein, “los patrones de expresión génica se hicieron mucho más claros y confiables”.

El análisis SAGE de estas células aisladas reveló 38 transcritos génicos que parecían estar enriquecidos en las células metastásicas, indicando que eran activados durante la metástasis. Aunque todos los genes estaban elevados en algunas de las lesiones metastásicas, si se los compara con el epitelio colorrectal normal y con los cánceres no-metastásicos, sólo uno, llamado *PRL-3*, estaba sobreexpresado de forma consistente.

“Nos sorprendió y complació que varios de los transcritos estuvieran sobreexpresados en muchas metástasis”, dijo Vogelstein. “Y fue particularmente llamativo que este gen, *PRL-3*, pareciera estar tan constantemente sobreexpresado”.

Vogelstein y sus colegas estaban especialmente interesados en *PRL-3* porque codifica para una enzima. “La mayoría de los genes implicados en tumores sólidos son genes supresores de tumores, cuyas actividades se inactivan durante la formación del tumor. Las proteínas codificadas por estos genes no son buenos blancos de ataque de posibles drogoterapias porque las drogas generalmente inhiben actividades enzimáticas. No se puede inhibir una actividad que no está presente en la célula tumoral porque ha sido inactivada. Por otra parte, no hay muchas enzimas que se haya demostrado estén sobreexpresadas en cánceres de una forma patogénica y relacionada con la metástasis”, dijo Vogelstein. *PRL-3* codifica para una tirosina fosfatasa, enzima que probablemente controle la actividad de otras proteínas quitándoles fosfatos.

Cuando los científicos cuantificaron el nivel de expresión de *PRL-3* en tejidos normales, no-metastásicos y metastásicos, encontraron diferencias claras. “Este gen está expresado en niveles muy bajos o imperceptibles en el epitelio normal del colon”, dijo Vogelstein. “Estaba expresado en niveles bajos en los primeros estadios de la neoplasia colorrectal. Y su expresión era claramente mucho mayor en las lesiones metastásicas del hígado”.

Es importante resaltar que los científicos también pudieron comparar la expresión de *PRL-3* en el epitelio normal, en cánceres primarios y en lesiones metastásicas de los mismos pacientes. Tal comparación elimina las posibles diferencias engañosas que surgen cuando se comparan tejidos de diversos pacientes. “En cada uno de los seis casos estudiados, la expresión de *PRL-3* era bastante mayor en las metástasis que en el tumor primario”, dijo Vogelstein.

Los científicos también descubrieron que los mayores niveles de expresión de *PRL-3* que midieron estaban asociados en unos pocos casos a un proceso conocido como amplificación génica en la cual la sobreexpresión de un gen es causada por un gran aumento en el número de las copias del gen. La amplificación génica es un mecanismo característico por el cual la sobreexpresión de genes reguladores del crecimiento tiene lugar en los cánceres humanos.

“El descubrimiento de que este gen no sólo estaba sobreexpresado sino también amplificado, proporcionó una evidencia muy fuerte de la causalidad de este gen en el proceso metastásico”, dijo Vogelstein.

Según Vogelstein, ahora los científicos buscarán las funciones bioquímicas y fisiológicas de *PRL-3* en la metástasis del cáncer de colon. Una de las metas de los estudios futuros será iniciar una búsqueda para moléculas que inhiban la función fosfatasa de *PRL-3* y descubrir si esta inhibición impide la metástasis.