

10 DE OCTUBRE DE 03

Genes de moscas proveen un modelo para entender la propagación del cáncer

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han desarrollado un método para usar la mosca de la fruta *Drosophila* como modelo para comprender los genes que hacen que el cáncer se propague. El examen genético ya está resultando beneficioso para identificar combinaciones nuevas de malfuncionamientos genéticos que contribuyen al cáncer metastático.

La metástasis ocurre cuando las células de un tumor primario se esparcen e invaden otro órgano. Es la transformación más mortal que puede experimentar un cáncer y, por lo tanto, los investigadores han estado buscando genes específicos que impulsan la metástasis. Si pueden identificar los programas genéticos metastáticos característicos de distintos cánceres, podría ser posible retrasar o detener las metástasis atacando a las proteínas producidas por esos genes.

El investigador del HHMI, [Tian Xu](#) y el estudiante de doctorado Raymond Pagliarini, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale han utilizado su propio método de estudio genético para revelar combinaciones inesperadas de malfuncionamientos genéticos que se requieren para que la metástasis se lleve a cabo. Xu y Pagliarini comunican sus estudios en un artículo publicado en número del 10 de octubre de 2003, de la revista *Science*.

"Ahora sabemos que Ras así como scrib y otras mutaciones de polaridad celular que estudiamos es importante para la propagación tumoral."

- Tian Xu

"*Drosophila* es un modelo excelente para el estudio de la metástasis porque los genes de *Drosophila* son notablemente similares a los de los seres

humanos y un setenta por ciento de los genes humanos que se sabe están asociados a enfermedades están presentes en *Drosophila*”, dijo Xu. “En segundo lugar, se han desarrollado poderosas técnicas genéticas en *Drosophila*. Esto es especialmente importante para comprender la metástasis, porque los cánceres de estadios tardíos acumulan tantas mutaciones, que hace difícil la identificación de los responsables de la propagación metastática”.

Pagliarini y Xu comenzaron sus estudios con una forma mutante de *Drosophila*, en la cual un gen cancerígeno activado llamado *Ras* produce tumores no metastáticos que se observan fácilmente en el ojo embrionario en desarrollo. *Ras* mutado también cumple un rol central en muchos cánceres humanos. Los investigadores marcaron a estas células tumorales con una proteína fluorescente verde, que les permitió seguir la metástasis del tumor.

Cuando los investigadores generaron una amplia gama de mutaciones genéticas adicionales en las moscas activadas con *Ras*, descubrieron que un gen llamado *scrib* parecía activar la propagación de las células cancerígenas cuando estaba mutado. Pero los investigadores también encontraron que las mutaciones en *scrib* por sí solas no alcanzaban para producir tumores en las moscas.

Para confirmar que lo que veían era una auténtica metástasis y no simplemente un crecimiento excesivo de tumores que habían invadido tejidos vecinos, los investigadores realizaron experimentos adicionales. Sus estudios demostraron cambios celulares característicos en las moscas mutantes que se asemejaban a los cambios metastáticos que se observan en los cánceres humanos. Específicamente, encontraron la degradación de una estructura localizada afuera de tejidos u órganos, llamada “membrana basal”, que encapsula tejidos. Las células cancerígenas humanas destruyen la membrana basal antes de propagarse a otros tejidos.

Los investigadores también detectaron en las moscas mutantes *Ras/scrib* una reducción en el nivel de una proteína llamada E-caderina que ayuda a que las células se adhieran entre sí. La disminución en la función de E-caderina también se observa en cánceres malignos humanos. Al restaurar el nivel de E-caderina, los investigadores encontraron que podían suprimir el comportamiento metastático de tumores en las moscas mutantes.

“Tales resultados demuestran no sólo que el proceso que observamos en la mosca es muy similar al cáncer maligno humano, sino que también nuestro sistema proporciona la capacidad de buscar factores que pueden bloquear la metástasis”, dijo Xu.

“Todos estos resultados son importantes para comprender la metástasis, dado que anteriormente los investigadores habían buscado genes que sólo promovían la metástasis”, dijo Xu. “Excluían a genes que también contribuyen a la tumorigénesis, de los cuales *Ras* es un buen ejemplo. Pero encontramos que el cambio oncogénico, como por ejemplo el causado por

Ras, también contribuía a la metástasis directamente. Por lo que los genes deben funcionar conjuntamente”.

“Este resultado tiene implicaciones importantes para explicar el motivo por el cual los tumores de distintos orígenes pueden tener potencial metastático muy distinto y característico”, dijo Xu. “Ahora tiene sentido. La respuesta parece ser que dependen del tipo de mutaciones que los originan y su potencial metastático ya está dictado por las mismas”.

Xu dijo que los resultados ofrecen una verdadera oportunidad para el desarrollo de nuevos tratamientos antimetastáticos para el cáncer.

“Anteriormente se pensaba que el atacar a *Ras* era lo único importante para evitar la iniciación del tumor”, dijo Xu. “Pero ahora sabemos que *Ras* -así como *scrib* y otras mutaciones de polaridad celular que estudiamos- es importante para la propagación tumoral. Por lo tanto, todos ellos podrían ser blancos de ataque para drogas que bloqueen la metástasis”.

Actualmente, Xu y sus colegas están realizando búsquedas de mutaciones adicionales en su mosca modelo que no sólo induzcan otras mutaciones, sino que también las bloqueen. También están introduciendo en las moscas genes humanos relacionados con cánceres para probar los efectos de los mismos sobre la metástasis. Y, también utilizarán su mosca modelo para buscar compuestos que bloqueen la metástasis.