

Células troncales, cáncer y p53

Fabio Salamanca-Gómez*

Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

La línea de investigación encaminada a averiguar los factores genéticos y cromosómicos involucrados en el fenómeno de la transformación neoplásica llevó al descubrimiento de los oncogenes y los genes supresores tumorales.

Dentro de estos últimos destaca p53, que ha sido denominado “el guardián del genoma”, por su relevante función para identificar e impedir la multiplicación de células cuyo ADN ha sido alterado por factores que tienen la capacidad de inducir cambios en su estructura, conocidos como agentes mutagénicos y que por este mismo mecanismo inducen el fenómeno de la transformación maligna, lo que los convierte en agentes carcinógenos.

P53 es un factor de transcripción cuyo gen está localizado en el brazo corto del cromosoma 17. Sus niveles se incrementan cuando las células están sujetas a la acción de agentes deletéreos tales como la luz ultravioleta, la radiación o agentes químicos, que tienen la capacidad de inducir daño en la molécula del ADN.

El factor de transcripción p53 es un sensor de este daño y si identifica que el daño no es tan grave entonces induce su reparación, lo que permite continuar el ciclo celular. Pero si el daño es mayor, p53 induce la muerte celular programada o apoptosis.

Si p53 presenta mutaciones, estas funciones no pueden llevarse a cabo y las consecuencias son funestas: mutaciones de p53 en la línea germinal (células gaméticas) son responsables, entre otros, del síndrome de Li-Fraumeni, caracterizado por cáncer de mama y otras neoplasias, con patrón de transmisión hereditario autosómico dominante.

Por otra parte, más de la mitad de las neoplasias en el humano tienen mutaciones somáticas adquiridas de p53. La mayoría de estas mutaciones se encuentra en el dominio de unión de p53 al ADN, lo que explica que con estas mutaciones no pueda llevar a cabo su papel fundamental de regulador del ciclo celular.

El otro gran descubrimiento de los últimos años atañe, primero, a las células troncales embrionarias y su enorme potencial terapéutico y, secundariamente, al hallazgo de células troncales en los organismos adultos, incluyendo a los seres humanos.

El potencial terapéutico de estas células estriba en que pueden ser aplicadas en enfermedades que actualmente no tienen tratamiento, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington o las distrofias musculares. O en las entidades cuyo tratamiento es parcial y limitado, como la diabetes, la enfermedad isquémica del miocardio o la enfermedad de Parkinson.

Un avance trascendental se logró cuando se pudieron obtener células troncales inducidas, células iPS, por sus siglas en inglés, al manipular estos cuatro genes en las células somáticas, por ejemplo, las células de la piel:¹ c-Myc, Klf4, Sox2 y Oct4. El problema ético de esta inducción, con el propósito de aplicaciones terapéuticas, es que como c-Myc es un oncogén, puede inducirse el fenómeno de la transformación neoplásica en estas células troncales.

Por esta razón se inició la búsqueda de métodos alternativos para lograr células troncales inducidas sin estos inconvenientes. Fue así como éstas se obtuvieron por primera vez el año pasado, gracias al trabajo de Nakagawa y colaboradores,² sin necesidad de recurrir al empleo de c-Myc, eliminando de esta manera el potencial cancerígeno de estas células.

La nueva línea de investigación que une p53 y la transformación maligna con las células troncales es el desarrollo de recientes y muy interesantes estudios que demuestran que la inactivación de p53 facilita notablemente la obtención de células troncales inducidas.

Basándose en el hecho de que secuencias cortas de ARN de interferencia (siRNA) que bloquean a p53 facilitan la inducción de células troncales, Hong y colaboradores³ lograron que fibroblastos de ratón que habían perdido p53 se convirtieran en células troncales inducidas sin necesidad de emplear c-Myc. Además, lograron la inducción de células iPS de linfocitos T terminalmente diferenciados que también carecían de p53.

Li y colaboradores⁴ demostraron que la deficiencia de los genes Ink4 y Arf, relacionados con tres genes supresores tumorales muy importantes: p15, p16, y p19, todos los cuales activan p53, también facilita la obtención de células troncales inducidas.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Fabio Salamanca-Gómez. Apartado postal 12-951, 03020 México, D.F., México.

Por su parte, Kawamura y colaboradores⁵ aumentaron la eficiencia de la obtención de células troncales inducidas mediante la mutación o la eliminación de p53 o de su gen blanco p21, también conocido como Cdkn1a. Un muy interesante hallazgo de estos autores es que en las células sin p53 o sin p21 lograron la inducción de células troncales manipulando solo dos genes: Oct4 y Sox2.

La participación de p19^{Arf} en esta reprogramación también fue demostrada por Utikal y colaboradores,⁶ al encontrar que el potencial de transformación disminuye en fibroblastos murinos con pasos sucesivos de replicación en cultivo, lo cual se correlaciona claramente con los niveles de p19^{Arf}.

Finalmente, Marion y colaboradores⁷ relacionaron el acortamiento de los telómeros, que conforma los extremos de los cromosomas, con la reprogramación de células troncales y extendieron sus hallazgos a las células que tienen daño en su ADN o deficiencias en los mecanismos de reparación de ese daño, fenómenos relacionados con la participación directa de p53.

Como se puede apreciar de estos trabajos, la búsqueda de los mecanismos involucrados en la reprogramación de las células y en la obtención de células troncales inducidas, está íntimamente vinculada con el fenómeno de la transfor-

mación neoplásica y a medida que se profundice en estas investigaciones es alentador esperar el descubrimiento de nuevas herramientas terapéuticas contra el cáncer.

Referencias

1. **Takahashi K, Yamanaka S.** Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663-676.
2. **Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K, Takahashi K, Ichisaka T, Aoi T, et al.** Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. *Nature Biotechnol* 2008;26:101-106.
3. **Hong H, Takahashi K, Ichisaka T, Aoi T, Kanagawa O, Nakagawa M, et al.** Suppression of induced pluripotent stem cell generation by the p53-p21 pathway. *Nature* 2009;460:1132-1135.
4. **Li H, Collado M, Vllasante A, Strati K, Ortega S, Cañamero M, et al.** The Ink4/Arf locus is a barrier for iPS cell programming. *Nature* 2009;460:1136-1139.
5. **Kawamura T, Suzuki J, Wang YV, Menendez S, Morera LB, Raya A, et al.** Linking the p53 tumour suppressor pathway to somatic cell reprogramming. *Nature*. 2009;460:1140-1144.
6. **Utikal J, Polo J, Stadtfeld M, Maherali N, Kulalert W, Walsh R, et al.** Immortalization eliminates a roadblock during cellular reprogramming into iPS cells. *Nature* 2009;460:1145-1148.
7. **Marion RM, Strati K, Li H, Murga M, Blanco R, Ortega S, et al.** A p53-mediated DNA damage response limits reprogramming to ensure iPS cell genomic integrity. *Nature* 2009;460:1149-1153.