

# Genes de susceptibilidad para tumores óseos

Fabio Salamanca-Gómez\*

Recepción: 25/01/99 aceptación: 26101199

Existen numerosas entidades genéticas que condicionan susceptibilidad a las neoplasias. Tal ocurre, por ejemplo, con la poliposis múltiple del colon, la enfermedad de Gardner, la neurofibromatosis, todas ellas autosómicas dominantes. También hay entidades recesivas que se caracterizan por esta susceptibilidad, tales como los denominados síndromes de inestabilidad cromosómica, por los frecuentes rompimientos, fracturas y figuras de intercambio que se encuentran en los cariotipos de los afectados, como la anemia de Fanconi, la ataxia telangiectásica, el xeroderma pigmentosum y el síndrome de Bloom.

Se conocen, igualmente, genes que determinan susceptibilidad a ciertas neoplasias como los genes BRCA1 y BRCA2, en el caso de cáncer de mama y cáncer de ovario, y los genes de susceptibilidad a las neoplasias embrionarias como RB, para retinoblastoma, y WT1 y WT2 para nefroblastoma o tumor de Wilms.

Había resultado mucho más difícil identificar genes de susceptibilidad para los tumores óseos. Con este propósito la investigación se dirigió a entidades genéticas que condicionan patología ósea, incluyendo predisposición a estas neoplasias.

Uno de los desórdenes genéticos más frecuentes en ortopedia es la exostosis hereditaria múltiple que tiene un patrón de herencia autosómico dominante y se caracteriza por exceso de crecimiento óseo, principalmente en los extremos de los huesos largos, que se consideran como tumores be-

nignos (exostosis). La condición puede originar baja talla y la presencia de condrosarcomas y osteosarcomas.

La condición muestra heterogeneidad genética, ya que se conocen al menos tres genes relacionados con el padecimiento: EXT1, localizado en 8q24.1,<sup>1</sup> EXT2, ubicado en 11p11-13,<sup>2</sup> y EXT3, localizado en 19p.<sup>3</sup> La mayoría de los casos, sin embargo, corresponden a mutaciones en los genes EXT1 y EXT2 y se deben a mutaciones o cambios sin sentido o a modificaciones que alteran el marco de lectura.<sup>4</sup> Dado que en los tumores se encuentra pérdida de heterocigosidad (LOH, por sus siglas en inglés) se supuso que estos genes podrían corresponder a supresores tumorales.

Un reto, entonces, fue identificar el papel de los genes EXT. En este sentido constituye un avance notable el reciente informe de McCormick y colaboradores,<sup>5</sup> quienes han dilucidado la función de EXT1.

El grupo antes mencionado está interesado en el estudio de los genes comprometidos en la síntesis de glicosaminoglicanos (GAG) y utilizaban, para estos propósitos, la capacidad del virus herpes simple tipo I de infectar las células mediante su unión a los GAG tipo heparitin-sulfato.

Una línea celular murina, incapaz de llevar a cabo síntesis de GAG, fue transfectada con DNA, y se pudieron recuperar células que sí podrían ser infectadas por el virus del herpes tipo I, lo que implicaba que habían recobrado la capacidad de sintetizar GAG. La sorpresa fue enorme cuando

\* Académico titular

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Coordinación de Investigación Médica, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS.

podieron establecer que el DNA transfectado, que les confería a las células esta capacidad de síntesis, correspondía precisamente al gen EXT1.

Para corroborar estos hallazgos se estudiaron células con alteraciones en la síntesis de GAG: células del tipo *sog*<sup>9</sup> que tienen síntesis alterada tanto de heparitín sulfato como de condroitín sulfato; y células del tipo *gro2C*, deficientes en heparitín sulfato pero no en condroitín sulfato. En todos los experimentos la expresión de EXT1 aumentó la capacidad de síntesis de GAG y, por consiguiente, la capacidad de infección por el herpes virus tipo I. Los autores sospecharon que por esta capacidad de inducir la síntesis de GAG, el producto del gen EXT1 se debía localizar en el retículo endoplásmico, y en forma elegante, demostraron que así ocurría.

¿Cuál puede ser la trascendencia de estos hallazgos? Los GAG son factores de sistemas de señal de transducción que afectan la diferenciación y el crecimiento celular y pueden estar relacionados con el fenómeno de la transformación maligna del crecimiento tumoral y la presencia de metástasis. Existen, además, numerosos tipos de neoplasias que muestran alteraciones en los GAG<sup>6</sup> y muy recientemente se han encontrado genes relacionados y muy parecidos a los EXT, que se denominan por sus siglas en inglés, EXTL. Así, el gen EXTL1 se localiza en 1p36, que es una región cromosómica frecuentemente delecionada en distintas neoplasias<sup>7</sup>; y el gen EXTL3, localizado en 8p12-22, está relacionado con la aparición de cáncer de mama.<sup>8</sup>

Por todo lo anterior, los genes EXT pudieran corresponder a genes supresores tumorales relacionados con la predisposición a los tumores óseos

y como la exostosis aparece en aquellas regiones de los huesos en las cuales los condrocitos hacen: apoptosis o muerte celular programada, lo que parece más probable es que la falta de síntesis de GAG inhibiera el proceso de apoptosis y apareciera el crecimiento óseo no controlado.

Los hallazgos referidos no sólo tienen trascendencia para profundizar en el conocimiento de los mecanismos normales del crecimiento de los huesos, sino que constituyen elementos muy relevantes para el diagnóstico y el tratamiento futuro de los tumores óseos.

## Referencias

1. Ahn J et al. Cloning of the putative tumour suppressor gene for hereditary multiple exostosis (EXT1). *Nature Genet* 1995;11:137-143.
2. Wu YQ et al. Assignment of a second locus for multiple exostosis to the pericentromeric region of chromosome 11. *Hum Mol Genet* 1994;3:167-171.
3. LeMerrer M et al. A gene for hereditary multiple exostoses maps to chromosome 19p. *Hum Mol Genet* 1994;3:717-722.
4. Philippe C et al. Mutation screening of the EXT1 and EXT2 genes in patients with hereditary multiple exostoses. *Am J Hum Genet* 1997;61:520-528.
5. McCormick C et al. The putative tumours suppressor EXT1 alters the expression of cell-surface heparan sulfate. *Nature Genet* 1998;19:158-161.
6. Tuszyński GP, Wang TN, Berger D. Adhesive proteins and the hematogenous spread of cancer. *Acta haematol* 1997;97:29-39.
7. Wise CA et al. Identification and localization of the gene for EXTL, a third member of the multiple exostoses gene family. *Genome Res* 1997;7:10-16.
8. Van Hul W et al. Identification of a third EXT-like gene (EXTL3) belonging to the EXT gene family. *Genomics* 1998;47:230-237.