

## ¿Es posible crear células malignas humanas en el laboratorio?

Horacio Astudillo de la-Vega\* Luis Benítez-Bribiesca\*

Durante casi dos décadas, los científicos habían tratado de crear células tumorales humanas a partir de células humanas sanas sin mucho éxito. Mediante estos experimentos se logró únicamente esclarecer algunas condiciones necesarias para la inducción de este proceso, pero no se había podido establecer aún cuáles eran los pasos necesarios para dicha transformación. En el carcinoma colorrectal hereditario sin pólipos se conocen los cambios genético-moleculares necesarios para la transformación de una lesión premaligna a maligna, lo cual ha sido designado el modelo de múltiples pasos para la carcinogénesis.<sup>1</sup> Sin embargo, los estudios de corte vertical realizados en humanos con este tipo de cáncer hereditario sólo demuestran la frecuencia con que aparecen ciertas alteraciones genético-moleculares en individuos con diversas etapas de lesión histopatológica, desde la hiperplasia hasta el cáncer invasor. Lo anterior permite sugerir mas no demostrar, los pasos que pudieran estar ligados a dicho modelo de progresión. En fechas recientes Weinberg y su grupo publicaron una serie de experimentos donde se indujo la inmortalización de células humanas para crear células tumorales *in vitro*.<sup>2</sup> Este acontecimiento es, sin duda, un logro espectacular dentro de la nueva era de la medicina molecular y en especial de la oncología molecular, pues define por vez primera las alteraciones genéticas esenciales para tal fin. Aunque para algunos este hallazgo puede no ser tan

significativo pues hace 17 años el mismo Weinberg demostró el efecto cooperador de los oncogenes en la tumorigénesis *in vitro*,<sup>3</sup> tiene un gran mérito pues lo anterior lo desarrolló en células de roedores, más no de humanos como lo demostró ahora. Previamente se había probado que la transformación maligna de células cultivadas de roedores por medio de manipulación genética específica era factible tanto *in vitro* como *in vivo*, pero había sido imposible inducir el mismo efecto en células humanas.<sup>4</sup> Dichas evidencias, tal como lo señala el mismo Weinberg, han demostrado las diferencias fundamentales en la biología de las células humanas y de los roedores. Es importante destacar que el éxito en la creación de células inmortales había dependido básicamente del uso de ciertos agentes químicos y/o físicos, como por ejemplo la radiación,<sup>5</sup> o de genomas virales completos, como por ejemplo el virus del sarcoma murino de Harvey (el cual porta el oncogen H-ras) en células epiteliales bronquiales humanas,<sup>6</sup> o el virus SV40 y el virus del sarcoma de Kirsten en queratinocitos humanos.<sup>7</sup> Weinberg, demuestra *in vitro* que la expresión ectópica de la subunidad catalítica de la enzima telomerasa (hTERT), en combinación con dos oncogenes (antígeno T grande del virus SV40 y un alelo oncogénico del gen H-ras) son suficientes para transformar células epiteliales y fibroblastos humanos *in vitro*. Con la conclusión anterior cabe hacer varias reflexiones importantes y estrecha-

\*Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI IMSS

mente ligadas a este importante proceso: En los cánceres humanos la actividad y/o presencia de la oncoproteína T-grande del virus SV40, no tiene ninguna participación demostrada en la transformación maligna; la actividad del oncogen ras en cualquiera de sus isoformas (H-,K- y N-) representa una alteración porcentual muy baja del total de los cánceres humanos; la presencia de la actividad de la enzima telomerasa aún cuando parece ser, por otras evidencias experimentales, un proceso activo y con cierto valor pronóstico para el paciente con cáncer, no se ha demostrado en cuando menos 20% de las neoplasias. Pero en algunos cánceres humanos como el cáncer cérvico-uterino (CaCU), el papel de la oncoproteína viral de SV40 (antígeno T-grande) podría ser desempeñado por oncoproteínas virales como E6 y E7 de papilomavirus humanos (HPV) de alto riesgo (16/18), y así la expresión de subunidad catalítica de la enzima telomerasa (hTERT) y de la oncoproteína Ras podrían ser los cambios genéticos esenciales para su desarrollo. Sin embargo, dicho modelo se ha probado sin los resultados esperados, pues no encuentran cambios en fibroblastos humanos que puedan asociarse al cáncer.<sup>5</sup> El hecho que pudiera explicar la ausencia de transformación maligna al usar las oncoproteínas E6/E7 de HPV podría ser que el antígeno T-grande de SV40, altere otras vías celulares alternas que las oncoproteínas E6 y E7 de HPV de alto riesgo no lo hacen. Estas son la inactivación de las proteínas de la familia Rb por el dominio J de la oncoproteína T-grande que también interactúa con el factor relacionado a TFIIB y al complejo de proteínas activadoras de las ribonucleoproteínas nucleares pequeñas, necesarias para activar la transcripción de genes vía caja TATA.<sup>9</sup> En los tumores donde no se ha encontrado actividad de la enzima telomerasa, es posible que esta función sea sustituida por mecanismos alternos aún desconocidos, lo cual explica el papel preponderante del mantenimiento del telómero en la inmortalización, mas no en la carcinogénesis tal como se ha demostrado.<sup>10</sup> Finalmente como lo pro-

ponen los autores, sus resultados definen las vías bioquímicas que deben ser alteradas con elementos genéticos específicos para crear células tumorales humanas a partir de células mesenquimatosas o células precursoras epiteliales *in vitro*. Pero nos parece aventurada la propuesta de que la alteración de sólo tres elementos genéticos-moleculares, sea suficiente para generar un cáncer pues las evidencias experimentales sugieren un conjunto de alteraciones más complejas y difíciles aún de comprender en un proceso como lo es el de la carcinogénesis humana.

## Referencias

1. **Fearon and Vogelstein.** A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-767.
2. **Hahn WC, Counter CM, Lundberg AS, Beijersbergen RL, Brooks MW, Weinberg RA.** Creation of human tumour cells with defined genetic elements. *Nature* 1999;400:464-468.
3. **Land H, Parada IF, Weinberg RA.** Tumorigenic conversion of primary embryo fibroblasts requires at least two cooperating oncogenes. *Nature* 1983;304:596-602.
4. **Stevenson M, Voisky DJ.** Activated v-myc and v-ras oncogenes do not transform normal human lymphocytes. *Mol Cell Biol* 1986;6:3410-3417.
5. **Kang JS, et al.** Involvement of tyrosine phosphorylation of p185c-erb/neu in tumorigenicity induced by X-rays and the neu oncogene in human breast epithelial cells. *Mol Carcinogen* 1998;21:225-233.
6. **Yakum GH, et al.** Transformation of human bronchial epithelial cells transfected by the Harvey ras oncogene. *Science* 1985;227:1174-1179.
7. **Rhim JS, et al.** Neoplastic transformation of human epidermal keratinocytes by Ad12-SV40 and Kirsten sarcoma viruses. *Science* 1985;227:1250-1252.
8. **Morales CP, et al.** Absence of cancer-associated changes in human fibroblast immortalized with telomerase. *Nature Genet* 1999;21:111-114.
9. **Damania B, Mital R, Aiwine JC.** Simian Virus 40 large interacts with human TFIIS-related factor and small nuclear RNA-activating protein complex for transcriptional activation of TATA-containing polymerase III promoter. *Mol Cell Biol* 1998;18:1331-1338.
10. **Jiang XR, et al.** Telomerase expression in human somatic cells does not induce changes associated with a transformed phenotype. *Nature Genet* 1999;21:111-114.