

Nuevos genes involucrados en la aparición del cáncer

Fabio Salamanca-Gómez*

Pocas áreas en la biomedicina constituyen un reto tan formidable como desentrañar los mecanismos que explican el fenómeno de la transformación neoplásica.

Es claro que los patrones de la incidencia de cáncer varían de acuerdo con el sexo, la población y la localización geográfica. Pero también el tipo de tumores varía de acuerdo con la edad y con la exposición a determinados agentes ambientales que tienen propiedades carcinogénicas.

Las alteraciones genéticas tienen un papel fundamental en la aparición del cáncer y en este campo, la investigación de los últimos años ha resultado fructífera ya que ha desembocado en el descubrimiento de los oncogenes y de los genes supresores, y ha permitido avizorar el desarrollo de nuevos compuestos terapéuticos que interaccionen con estos genes, con los genes reguladores, con los factores de crecimiento y con sus receptores.

En los últimos años ha habido un incremento dramático en la incidencia del melanoma, lo cual pudiera estar asociado con una mayor exposición al sol, pero también hay factores de riesgo asociados tales como la historia familiar de melanoma, la presencia de *neví* displásicos, de *neví* gigantes o de *neví* melanocíticos congénitos.

En este contexto es muy estimulante el primer resultado obtenido en el Proyecto del Genoma en Cáncer: Davies y colaboradores¹ han informado recientemente que las mutaciones del gen BRAF revisten gran importancia en la aparición del melanoma maligno.

Los autores¹ estudiaron la vía RAS-RAF y la de proteína cinasa mitógeno activada (MAPK, por sus siglas en inglés) y encontraron que el 80 por ciento de las líneas celulares de melanoma mantenidas en cultivo y el 66 por ciento de los melanomas estudiados en forma directa, tienen una mutación en el gen B-RAF que lleva

a una substitución de una valina por un ácido glutámico en la posición 599 de la proteína codificada por este gen.

Esta mutación implica una activación constitutiva de la vía MAPK que permite que los factores de crecimiento activen sus receptores tirosina cinasas y los receptores de las proteínas G, lo cual activa también permanentemente a RAS y entonces se favorece el desarrollo de la neoplasia.

Estos hallazgos permiten identificar a B-RAF como un oncogen y vislumbrar nuevas posibilidades terapéuticas en el melanoma maligno tal como se ha demostrado por Druker y colaboradores² con el inhibidor STI571 de la cinasa BCR-ABL en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.

Otro hallazgo alentador surge del estudio de los genes supresores y de los fenómenos epigenéticos involucrados en el cáncer, en animales de experimentación.

El cáncer gástrico es una de las neoplasias más frecuentes en las poblaciones de origen asiático y la pérdida del gen que codifica para el receptor del factor beta transformante del crecimiento se ha asociado con esta neoplasia, pero el mecanismo de acción no se había dilucidado.

En un reciente trabajo Li y colaboradores³ no sólo lo han aclarado sino que han descubierto un nuevo gen supresor, el gen RUNX3, localizado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q36).

En el humano hay tres genes RUNX: el RUNX1 es esencial para la hematopoyesis y está comprometido en las translocaciones cromosómicas en cerca del 30 por ciento de los casos de leucemia aguda; el RUNX2 participa en la osteogénesis y se encuentra mutado en la displasia cleidocraneal;⁴ y el gen RUNX3 que fue el estudiado por Li y colaboradores.³

*Académico Titular, Jefe, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. Apartado Postal 12-951. 03020 México, D.F.

Los autores³ estudiaron ratones *knockout* para el gen RUNX3 y demostraron que la mucosa gástrica de estos animales presenta hiperplasia por un aumento de la proliferación y una supresión de la apoptosis de sus células epiteliales. Demostraron, asimismo, que entre el 45 y el 60 por ciento de las células del cáncer gástrico humano no expresan RUNX3 bien por pérdida de heterocigosidad o por hipermetilación de su región promotora, lo que constituye un ejemplo epigenético de impronta genómica.

Cuando las líneas tumorales se trasplantaron a ratones desnudos, su crecimiento en estos animales fue inversamente proporcional a los niveles de expresión de RUNX3 y una mutación inducida en el dominio conservado de RUNX3 abolió el efecto tumor supresor, lo que demuestra que RUNX3 está etiológicamente relacionado con la aparición y progresión del cáncer gástrico humano.

Cerca del 80 por ciento de las neoplasias en el humano se asocian con alteraciones en el gen del retinoblastoma (RBI). Recientemente Chano y colaboradores⁵ han demostrado que el factor de transcripción RB1CC1, localizado en el brazo largo del cromosoma 8 (8q11) y que regula a RB1, se encuentra mutado en el 20 por ciento de los cánceres primarios de mama. En estas neoplasias los productos de RBI y de RBICCI estaban ausentes y los dos alelos de este último gen estaban inactivados.

Algunas mutaciones en genes que implican susceptibilidad a cáncer de mama, como BRCA1, también implican susceptibilidad a cáncer de ovario. En esta última neoplasia, Anand y colaboradores⁶ han demostrado que el factor de elongación EEF1A2, cuyo gen está localizado en el brazo largo del cromosoma 20 (20q13), es un oncogen que se encuentra sobre-expresado en aproximadamente el 30 por ciento de los tumores de ovario.

Ruivenkamp y colaboradores⁷ han informado que un gen de susceptibilidad para cáncer de colon (Sccl) en el ratón, que codifica para un receptor tipo J de las proteínas tirosina fosfatasa (Ptpj), también se encuentra mutado o presenta pérdida de heterocigosidad, en cáncer de mama, en cáncer de pulmón y en cáncer de colon humanos.

El tumor cerebral maligno más frecuente en la edad pediátrica es el meduloblastoma. Taylor y colaboradores⁸ han informado que mutaciones en la línea germinal y en las células somáticas, del gen supresor SUFU, que se localiza en el brazo largo del cromosoma 10 (10q24.3), se encuentran en esta neoplasia, principalmente en el tipo desmoplásico, que constituye entre el 20 y el 30 por ciento de todos los meduloblastomas.

Referencias

1. **Davies H, et al.** Mutations of the BRAF gene in human cancer Nature 2002;417:949-954.
2. **Druker BJ, et al.** Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCRAB2 tyrosine kinase in chronic myeloid leukaemia N Engl J Med 2001;344:1031-1037.
3. **Li QL, et al.** Causal relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer. Cell 2002;109:113-124.
4. **Lee B, et al.** Missense mutations abolishing DNA binding of the osteoblast-specific transcription factor OSF2/CBFA1 in cleidocranial dysplasia. Nat Genet 1997;16:307-310.
5. **Chano T, et al.** Truncating mutations of RBICCI in human breast cancer. Nat Genet 2002;31:285-288.
6. **Anand N et al.** Gene encoding protein elongation factor EE 1 A2 is a putative oncogene in ovarian cancer. Nat Genet 2002;31:301-305.
7. **Ruivenkamp CAL, et al.** Ptpj is a candidate for the mouse colon-cancer susceptibility locus Sccl and is frequently detected in human cancers. Nat Genet 2002;31:295-300.
8. **Taylor MD, et al.** Mutations in SUFU predispose to meduloblastoma. Nat Genet 2002;31:306-310.

