

## Genómica y cáncer

Fabio Salamanca-Gómez\*

Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI,  
Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Es un hecho bien conocido que los pacientes con anomalías cromosómicas constitucionales presentan elevada frecuencia de cáncer. Así, por ejemplo, los niños con síndrome de Down (trisomía 21) tienen una frecuencia de leucemia aguda diez o quince veces mayor que los niños de la misma edad con cariotipo normal, y los pacientes con síndrome de Klinefelter (cariotipo 47, XXY) tienen una frecuencia de cáncer de mama similar a la de las mujeres normales.

Una de las aportaciones más trascendentes de la citogenética es haber descubierto alteraciones cromosómicas específicas en las neoplasias. Estas aberraciones no sólo se han descrito en las leucemias y los linfomas, sino también en los tumores sólidos, y resultan de utilidad para establecer el diagnóstico y para pronosticar el curso de la neoplasia.

Con relación a las leucemias, la primera alteración descrita fue el cromosoma Philadelphia o Ph<sub>1</sub> en la leucemia mieloide crónica, que corresponde a una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, con sitios de ruptura en sus brazos largos [t(9;22)(q34;q11)] y que implica el rearrreglo molecular del oncogen c-Abl de la leucemia murina de Abelson, localizado en el cromosoma 9, y el gen bcr, localizado en el cromosoma 22.

Las translocaciones cromosómicas también se encuentran en las leucemias agudas, tanto en las mieloblásticas como en las linfoblásticas. En las mieloblásticas, en el tipo M2 se encuentra la translocación (8;21)(q22;q22) y la translocación (15;17)(q22;q12), que aparece prácticamente en todos los pacientes con el tipo M3. En las leucemias agudas linfoblásticas, que son más frecuentes en niños, se pueden encontrar, entre otras, las translocaciones (9;22)(q34;q11) y (1;19)(q23;p13) en el subtipo pre-B, o la translocación (8;14)(q24;q11) en el subtipo B.

Los notables avances en los últimos años en biología molecular y en genómica han permitido establecer los rearrreglos que estas translocaciones implican a nivel molecular, al identificarse los genes involucrados en estas alteraciones cromosómicas. Este ha sido un logro de gran magnitud y trascendencia ya que ha permitido el desarrollo de terapias específicas.

Tal es el caso del imatinib (Gleevec®), que induce apoptosis en las células que expresan el rearrreglo Bcr/Abl, y del transácido retinóico (tretinoin), que promueve la diferenciación de las células que tienen el rearrreglo del receptor alfa del ácido retinóico (RAR-alfa) en la translocación (15;17) de la leucemia mieloblástica aguda del tipo M3.

Más recientemente, sin embargo, se ha logrado un avance extraordinario con el trabajo de Mullighan y colaboradores<sup>1</sup> quienes aplicaron un amplio análisis genómico en la leucemia linfoblástica aguda.

Utilizando microarreglos para estudiar polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) los autores analizaron 350,000 loci en las células blásticas de 242 pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Los autores<sup>1</sup> complementaron el trabajo con técnicas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) y con la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR).

Identificaron 54 regiones con deleciones recurrentes de un tamaño menor a una megabase y 24 deleciones que involucran un solo gen. Todas estas deleciones estaban presentes en las células somáticas, pero ninguna se encontró en la línea germinal. También se encontraron amplificaciones génicas que fueron más frecuentes en los casos con notable hiperdiploidia.

El hallazgo más revelador, sin embargo, fue encontrar alteraciones genómicas en genes que regulan la diferenciación de los linfocitos B. Estas alteraciones estuvieron presentes en 40% de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica.

El gen más frecuentemente mutado fue el gen PAX5, localizado en q22, esencial para la diferenciación del linaje B y que activa la expresión de genes específicos relacionados con este linaje, tales como CD19, CD79~ BLNK Y CD72. Las deleciones variaron desde sólo involucrar al gen PAX5, también a genes aleatorios, o incluir el brazo corto del cromosoma 9 (9p) o todo este cromosoma. También se encontraron rearrreglos estructurales del cromosoma 9 y fusión del gen PAX5 con otros genes. Mutaciones puntuales fueron identificadas en 14 casos pero no se encontró metilación del promotor como un cambio epigenético que silenciara este gen en la leucemia linfoblástica aguda del subtipo B.

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Fabio Salamanca-Gómez. Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Apartado Postal 12-951, 03020 México D.F., México.

Los otros genes que mostraron mutaciones, todos relacionados con la diferenciación del linaje B, fueron el factor temprano de células B (EBF1, por sus siglas en inglés) deleciónado en ocho casos; IKZF1, en 17 casos; IKZF3, en tres casos; LEF1, en tres casos; BLNK, en dos casos y TCF3, en un caso.

Es interesante señalar que en el ratón la ausencia completa del gen Ebf1 o del gen PAX5 lleva a un arresto del desarrollo de células B en un estadio temprano pro-B y que la pérdida del gen Ikzf1 implica un arresto del desarrollo linfóide en etapas aún más tempranas. Por otra parte, los factores de transcripción de la familia PAX, especialmente PAX3, PAX7 Y PAX8, también se han identificado con translocaciones asociadas con tumores.<sup>2</sup>

El otro trabajo que reviste notable interés se relaciona con la investigación de los genes que tienen importancia en la aparición de las metástasis. Gupta y colaboradores<sup>3</sup> estudiaron el desarrollo de metástasis pulmonares de una línea celular de cáncer de mama y encontraron que cuatro genes: la epirregulina, un ligando del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), el de la enzima sintetizadora de prostaglandinas, ciclo-oxigenasa 2 (COX2), y las metaloproteinasas remodeladoras de la matriz MMP1 Y MMP2, colectivamente contribuyen a la neoformación vascular en los tumores mamarios, a la entrada de las células tumorales a la circulación y a su posterior implantación en el parénquima pulmonar.

Los autores<sup>3</sup> demostraron mediante el empleo de RNA de interferencia (iRNA), que al silenciar estos genes por separado se obtenían muy pocos efectos sobre el crecimiento celular, pero que al silenciarlos simultáneamente, en diferentes combinaciones, se lograba una casi completa inhibición del crecimiento tumoral.

Estos resultados también se obtuvieron cuando los investigadores recurrieron a una estrategia farmacológica: utiliza-

ron inhibidores de los productos de los cuatro genes mencionados. Así, emplearon el anticuerpo antirreceptor del factor epidérmico, cetuximab; el inhibidor de COX2, celecoxib; y el inhibidor de amplio espectro de las metaloproteasas, GMGOOI. Los resultados fueron similares a los obtenidos con el RNA de interferencia. Cabe señalar que el celecoxib también ha demostrado su potencial terapéutico en un modelo murino de la poliposis adenomatosa.<sup>4</sup>

El trabajo también contribuye a identificar la extravasación de las células tumorales como un paso esencial en la progresión de las metástasis.

Los trabajos referidos señalan la notable importancia de la investigación genómica en las neoplasias, al descubrir nuevos genes involucrados en el proceso de la transformación maligna o en la aparición y progresión de las metástasis, y cómo este conocimiento contribuye al desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos contra el cáncer, como ya ha sido demostrado mediante el empleo del imatinib y del transácido retinóico, que atacan blancos originados en los rearrreglos moleculares de genes involucrados en las translocaciones cromosómicas.

## Referencias

1. Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, Millar CB, Constan-Smith E, Dalton ID et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukemia. *Nature* 2007;445:758-764.
2. Robson EJ, He SJ, Eccles MRA. Panorama of PAX genes in cancer and development. *Nature Rev Cancer* 2006;6:52-62.
3. Gupta GP, Nguyen DX, Chiang AC, Bos PD, Kim JY, Nadal C, et al. Mediators of vascular remodelling co-opted for sequential steps in lung metastasis. *Nature* 2007;446:765-770.
4. Jacoby RF, Seibert K, Cole CE, Kelloff G, Lubet RA. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib is a potent preventive and therapeutic agent in the min mouse model of adenomatous polyposis. *Cancer Res* 2000;60:5040-5044.