

13 DE ENERO DE 10

Mutaciones en distintas células cooperan para producir cáncer

Según los libros de textos de biología modernos, una sola mutación genética raramente es suficiente para causar cáncer. Generalmente se piensa que las células deben acumular una serie de mutaciones conjuntas para activar el desarrollo de tumores. Actualmente, investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han demostrado que las mutaciones que causan cáncer en distintas células pueden cooperar para producir tumores.

Los biólogos que estudian el cáncer han sabido por mucho tiempo que se requiere de la cooperación de múltiples genes cancerígenos –u oncogenes– para causar cáncer. “Se asumía que estas mutaciones tenían que ocurrir en las mismas células para iniciar la tumorigénesis”, dijo el investigador del HHMI, Tian Xu, quien se encuentra en la Universidad de Yale. “Ahora hemos descubierto que las mutaciones oncogénicas no tienen que estar en las mismas células para que se inicie el desarrollo del cáncer. Distintas mutaciones que ocurren en distintas células vecinas podrían cooperar para promover la tumorigénesis”.

Xu, el estudiante de doctorado Ming Wu, y el investigador postdoctoral José Carlos Pastor-Pareja, ambos en el laboratorio de Xu en la Universidad de Yale, son coautores del estudio publicado en *Nature* el 13 de enero de 2010. Los resultados podrían abrir un nuevo camino de investigación hacia los orígenes moleculares del cáncer. También ayudarían a clarificar la forma en la que estreses celulares comunes, tales como las heridas o la inflamación, podrían promover el desarrollo del cáncer.

"Se asume simplemente que cuando se toma el ADN de un tumor, las distintas mutaciones que se ven están combinadas en una misma célula. Pero podrían estar en distintas células. Nadie realmente lo sabe."

- Tian Xu

El equipo de Xu comenzó con el estudio de la interacción de dos genes mutados que a menudo se detectan conjuntamente en tumores. Uno de ellos, *Ras^{V12}*, es un promotor de crecimiento. Las mutaciones *Ras* son bien conocidas por su capacidad de cooperación con otras mutaciones para causar cáncer. Por sí misma, sin embargo, *Ras^{V12}* sólo causa un pequeño crecimiento excesivo de células. El otro gen, *scrib-*, que es un mutante no funcional de un gen supresor de tumores conocido como *scrib*, hace por sí mismo que las células mueran. Cuando los dos genes mutados se encuentran en una sola célula, cooperan para producir tumores.

Xu y sus colegas se preguntaban sobre lo que sucedería si *Ras^{V12}* estuviera en un grupo de células y *scrib-* estuviera en un grupo de células cercano. Decidieron averiguarlo utilizando la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, organismo modelo que por años ha sido el caballo de batalla de genetistas. Para su sorpresa, el grupo de Xu descubrió que las dos mutaciones, cuando existían en grupos adyacentes de células del ojo de larvas de *Drosophila*, interactuaban de alguna manera para convertir a todo el grupo de células en un gran tumor invasivo. Los resultados fueron dramáticos, dice Xu. Fue como si las dos mutaciones hubieran estado en una misma célula.

“Nadie había demostrado que distintas mutaciones oncogénicas en distintas células pueden interactuar para producir un tumor”, dijo Xu. “Se asume simplemente que cuando se toma el ADN de un tumor, las distintas mutaciones que se ven están combinadas en una misma célula. Pero podrían estar en distintas células. Nadie realmente lo sabe”.

El equipo observó un resultado similar cuando crecieron células con la mutación *Ras^{V12}* junto con células que albergaban una mutante disfuncional de otro gen supresor tumoral, *Igf1*. Eso los llevó a preguntarse si el antiguo paradigma de la oncogénesis –que indica que mutaciones que causan cáncer deben existir en la misma célula– podría necesitar ser revisado.

Dado que sus resultados indicaron que la “cooperación” genética que por mucho tiempo se creyó necesaria para la formación de tumores en realidad podría ocurrir entre células, el equipo de Xu quiso descubrir la forma en la que esto podía suceder. Escudriñando algunos de los genes activados en la combinación de *Ras^{V12}* más *scrib-*, encontraron la vía de señalización que media la interacción. Demostraron que las células que contienen la mutación *scrib-* activan una proteína de señalización llamada JNK, que a su vez conduce una vía de señalización que promueve la proliferación celular. Cuando esta actividad promovida por JNK alcanza a las células que contienen *Ras^{V12}*, la combinación de estas dos influencias de proliferación de células parece ser suficiente para inducir a las células hacia la tumorigénesis.

Es intrigante que la actividad de JNK parezca diseminarse a partir de células *scrib-* a través de un efecto misterioso de tipo dominó. “La señal se transmite de célula a célula”, dijo Xu. “Por lo tanto, si la detenemos en una célula, entonces la señal ya no se propaga”.

Xu y sus colegas dicen que la mutación *scrib*- no es lo único que puede estimular la señalización de JNK. JNK es una señal de respuesta a estreses, que se activa cuando los tejidos se hieren o se inflaman, y parece ser necesaria para la curación de heridas. Por lo tanto, un estrés relativamente común, en conjunto con una mutación *Ras*^{V12}, podría ser suficiente para activar el cáncer.

“Se ha sospechado que el estrés contribuye al cáncer porque los individuos que se exponen con frecuencia a condiciones estresantes tales como la inflamación tienen mayores probabilidades de desarrollar cáncer”, dijo Xu. “Hemos aprendido que el estrés puede en efecto ayudar al desarrollo de tumores y que lo hace al activar el proceso de señalización de estrés mediante JNK. Ahora que sabemos esto, podemos considerar atacarlo con tratamientos terapéuticos”.