

Un nuevo gen para frenar el cáncer

El hallazgo puede ser una diana terapéutica en los tumores de pulmón y mama

ESTER RIU
Nueva York

Una investigación dirigida desde Estados Unidos por un español ha identificado un gen que interfiere en la capacidad de actuación de las células cancerosas y las suprime. El hallazgo de este nuevo gen supresor del cáncer, llamado *AHRR* (siglas en inglés de represor del receptor de hidrocarburos de arilo) es esperanzador ya que abre una nueva ventana en la investigación de nuevas formas de frenar el crecimiento de los tumores. Los investigadores han comprobado los efectos beneficiosos del gen supresor en cánceres de pulmón, mama, estómago, colon, testículo, útero y ovario.

En una persona que no tiene cáncer, los oncogenes y los genes supresores de la enfermedad tienen funciones normales dentro del organismo y sus niveles de expresión están equilibra-

El gen supresor se ha observado en animales y en casos clínicos

En las células cancerosas el gen supresor 'AHRR' está desactivado

dos. Sin embargo, en una persona que tiene la enfermedad estos genes están totalmente desequilibrados: los oncogenes están sobreexpresados y los supresores están desactivados. Lo que este nuevo trabajo ha descubierto es la relación entre el *AHRR* y el oncogén al que debería suprimir. Tanto en modelos animales como en casos de cánceres en personas, el grupo de investiga-



El investigador español Enrique Zudaire, a la izquierda, acompañado de Frank Cuttitta.

dores ha observado cómo dentro de las células cancerosas este gen supresor está totalmente desactivado.

El trabajo, publicado en *The Journal of Clinical Investigation*, ha sido dirigido por el español Enrique Zudaire desde los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos. Zudaire, que trabaja en la división de Angiogénesis del Instituto Nacional del Cáncer en las afueras de Washington, explica en conversación telefónica que la identificación de este gen es importante porque se ha visto que actúa en distintos tipos de cánceres y también porque si se reac-

tiva dentro de un tumor, éste deja de crecer y las células cancerosas se van deteriorando y acaban muriendo. Asimismo, una célula sana se vuelve cancerosa si se le desactiva la expresión del *AHRR*.

“Hemos observado tanto en modelos *in vitro* como en biopsias de tumores humanos que las células tumorales han encontrado un mecanismo para bloquear la expresión de este gen supresor y el hecho de que lo hayamos observado en muchos tipos de cáncer como de pulmón, colon, ovario, mama y esófago nos indica que se trata de un mecanismo muy generaliza-

do”, apunta Zudaire. El investigador navarro, que lleva siete años trabajando para los NIH de Estados Unidos, pone como ejemplo los casos de pólipos en el colon, que pueden ir desde un estadio en el que no son malignos hasta convertirse en un cáncer, para explicar la relación del *AHRR* en las diferentes etapas de un cáncer. “Vimos que a medida que los pólipos son más cancerígenos el nivel del gen supresor va disminuyendo”, explica. “A más niveles de tumoricidad, menos presencia del *AHRR*”.

Este gen actúa como represor del oncogén *AHR* (receptor de hidrocarburos de arilo), una

molécula que responde a contaminantes ambientales como los benzopirenos, las dioxinas y diversos componentes del humo del tabaco y cuyo papel en el desarrollo de los tumores ha sido demostrado. Zudaire, doctor en Biología Celular por la Universidad de Navarra, explica que el *AHRR* se encuentra en el cromosoma 5 y que anteriormente algunas investigaciones habían apuntado que en esta parte del ADN podría haber genes supresores del cáncer, pero que hasta ahora no se habían identificado. Ésta es la primera investigación que identifica el *AHRR* como un gen supresor.

Nuevas posibilidades terapéuticas

Mirando los niveles de expresión de este gen en una biopsia se podría llegar a saber en qué estadio está el tumor. Según Zudaire, esta prueba es relativamente simple de hacer. Pero lo más interesante del descubrimiento está en sus posibilidades terapéuticas. La identificación del gen y su actividad o inactividad en las células abren las puertas a la investigación de nuevos fármacos que puedan reactivar su expresión en las células cancerígenas y frenar el crecimiento de un tumor.

Ahora la intención de Zudaire y sus colegas es

seguir investigando para entender mejor el mecanismo de esta actividad genética en las células cancerígenas para saber cómo reactivar su expresión. De momento, los investigadores saben que el gen *AHRR* se suprime mediante un proceso bioquímico de modificación del ADN que se llama metilación. Cuando el promotor del gen *AHRR* se metila, la expresión de éste queda silenciada. “En cánceres de colon, ovario y cervix observamos que el 100% del promotor está metilado”.

Según el investigador

navarro, la reactivación del gen se puede conseguir mediante terapia génica con la reintroducción de este gen o buscando la manera de revertir la metilación de la que antes hablábamos. Zudaire dice que ya hay algunos fármacos que están en fase de investigación clínica que pueden revertir la metilación. “Estamos probando cómo funcionan los fármacos existentes y lo que hay que ver es si la metilación ocurre siempre y a qué nivel”, explica Zudaire. “Para saberlo es necesaria una investigación mucho más profunda”.

Menor capacidad de crear vasos sanguíneos

Los resultados de este trabajo publicado en *The Journal of Clinical Investigation* por el equipo de Enrique Zudaire tienen también aplicación en la propagación de los cánceres desde el lugar donde se han originado a otras partes del organismo, un fenómeno conocido como metástasis, y que es el que realmente empeora el pronóstico de un tumor maligno.

La propagación de las células cancerosas ocurre principalmente por vía sanguínea a través de la angiogénesis, que es un proceso fisiológico que

consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros ya existentes.

La angiogénesis aporta a las células cancerígenas el oxígeno y los nutrientes necesarios para que sigan multiplicándose. Además, una vez éstas penetran en los vasos sanguíneos, son transportadas a otra parte del organismo en la que causan la metástasis del tumor.

“El bloqueo de la angiogénesis es un aspecto muy importante en la investigación del cáncer y en el caso del gen supresor *AHRR* hemos visto

que si éste está activado, la capacidad del tumor para crear nuevos vasos sanguíneos es menor y, por ello, tiene menos posibilidades de producir metástasis”, explica Zudaire.

En este trabajo, diseñado por Zudaire y el director del departamento de Angiogénesis del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, Frank Cuttitta, también han participado otros tres investigadores españoles. Uno de ellos, Alfredo Martínez, es investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) en Madrid.