

18 DE AGOSTO DE 00

## Un programa genético establece la tubería que alimenta el crecimiento tumoral

El análisis detallado de los niveles de actividad de miles de genes de células de los vasos sanguíneos, aisladas a partir de tejidos normales y cancerosos, ha llevado a la identificación de un programa genético que establece la tubería que provee de sangre y nutrientes a los tumores colorrectales.

Aunque la investigación fue realizada principalmente en las células derivadas de pacientes con cáncer colorrectal, los investigadores creen que este registro genético puede ser el que comúnmente funciona cuando los tumores necesitan proveerse de los factores necesarios para mantener su crecimiento. Los resultados fueron divulgados en el número del 18 de agosto de 2000, de la revista *Science*, por el grupo de investigación que incluye al investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Bert Vogelstein, y a Kenneth Kinzler y Brad St. Croix, quienes están en el centro de oncología de la Universidad Johns Hopkins. El equipo de Hopkins colaboró en la investigación con científicos del Centro Médico de la Universidad de Duke.

"Por casi veinte años hemos estado estudiando tumores primarios de pacientes", dijo Vogelstein. "Lo novedoso fue que ahora estamos estudiando los componentes que no son ni neoplásicos ni cancerosos; es decir las células endoteliales de las cuales los tumores dependen para suplirse de sangre y nutrientes. La idea de que estas células son críticas para el crecimiento tumoral fue sugerida por primera vez por Judah Folkman, en Harvard", dijo Vogelstein.

---

"Estábamos encantados con la idea de que muchos de estos 46 genes pueden, ahora, convertirse en blancos razonables para investigación, y quizás para nuevos diagnósticos y terapéuticos."

---

Los investigadores comenzaron sus estudios purificando células endoteliales a partir de tejidos normales y cancerosos de pacientes. Luego, los investigadores analizaron la cantidad de ARNs mensajeros (ARNms) producidos por los genes expresados en las células endoteliales. El nivel de ARNm de cada gen les provee a los investigadores de una buena estimación de la actividad de cada gen.

Los científicos utilizaron SAGE (por sus siglas en inglés que significan análisis seriado de la expresión génica), una técnica que inventaron para determinar el nivel de actividad de genes. Para llevar a cabo la SAGE, se debe utilizar la enzima transcriptasa inversa para producir ADN complementario a partir del ARNm procedente de las células en estudio. El ADN, entonces, es clivado en una posición definida, creando una "etiqueta" única de identificación que corresponde a un solo gen. Los investigadores pueden, luego, analizar el número de etiquetas únicas presentes en su muestra y deducir cuánto ARNm existe para cada gen.

Los investigadores generaron cerca de 100.000 etiquetas a partir de las células endoteliales presentes en tejidos normales y cancerosos. Estas etiquetas correspondieron a más de 32.500 transcritos de ARNm únicos. Muchos genes de las células endoteliales demostraron patrones únicos de actividad en uno u otro tipo de tejido. Los investigadores estaban cautivados por un grupo de 46 genes, que llamaron marcadores de tumores endoteliales (TEMs, por sus siglas en inglés), ya que estos genes estaban elevados diez o más veces en tumores endoteliales.

"Realmente nos sorprendió el número de diferencias que encontramos", dijo Vogelstein. "Y estábamos encantados con la idea de que muchos de estos 46 genes pueden, ahora, convertirse en blancos razonables para investigación, y quizás para nuevos diagnósticos y terapéuticos".

Los investigadores encontraron que por lo menos siete de los 46 genes parecen estar implicados en la formación o extensión del andamio que las células utilizan en crear los vasos sanguíneos nuevos. De esta manera, es probable que estos genes sean necesarios para el crecimiento de los vasos sanguíneos nuevos, producidos por los tumores, dijo Vogelstein.

Para validar que estos genes eran, en efecto, activados en otros tipos de cánceres, los investigadores midieron la actividad de nueve de los genes en otros dos pacientes con formas de cáncer diferentes; y encontraron, otra vez, que estos genes estaban expresados en altos niveles en las células tumorales, pero no en las células normales.

Los niveles de actividad de un selecto grupo de TEMs en cánceres óseos, hepáticos, pulmonares, pancreáticos y cerebrales fueron perceptiblemente más altos que los niveles de actividad de esos genes en células endoteliales normales. "Este es un descubrimiento muy prometedor porque significa que

si estos genes se convierten en blancos para terapéuticas, por ejemplo, creando anticuerpos contra sus proteínas, esos anticuerpos no sólo serían potencialmente útiles para los cánceres de colon, sino que probablemente servirían para la mayoría de los cánceres", dijo Vogelstein.