

Rearreglos cromosómicos y fusión de genes en tumores sólidos

Fabio Salamanca-Gómez*

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

Pocas áreas han mostrado en los últimos años un desarrollo tan impresionante como la investigación en el área de la genética orientada al estudio de las neoplasias.

Este campo ha sido fructífero no sólo porque ha permitido importantes avances en el entendimiento del fenómeno de la transformación maligna, sino porque también ha descubierto alteraciones cromosómicas útiles en el diagnóstico y el establecimiento del pronóstico en las entidades neoplásicas y porque, con el conocimiento relativamente reciente acerca de los oncogenes y su funcionamiento, se han abierto perspectivas para la prevención y el tratamiento del cáncer.

A partir de la descripción del cromosoma Philadelphia (Ph1) en la leucemia mieloide crónica y del descubrimiento de alteraciones cromosómicas específicas que permiten predecir la inminencia de la crisis blástica en esta entidad, la investigación citogenética fue particularmente útil en el estudio de las leucemias y de los linfomas.

La presencia de estas alteraciones contribuyó de manera importante a la clasificación de las leucemias. Así, si se sigue la clasificación del grupo franco-americano-británico (FAB), en la leucemia aguda mieloblástica M1 se encuentra la translocación t(9;22) (q34;q11), similar pero no idéntica, desde el punto de vista molecular, al cromosoma Philadelphia; en el tipo M2, la translocación t(8;21) (q22;q22) en cerca del 40% de los pacientes; en el tipo M3, leucemia aguda promielocítica, prácticamente todos los pacientes presentan la translocación t(15;17) (q22;q11); y en el tipo M4, leucemia aguda mieloblástica, la mayoría de los pacientes muestra alteraciones estructurales del cromosoma 16.

Otras alteraciones cromosómicas se encuentran también en la leucemia aguda linfoblástica, más común en niños que en adultos. Algunas de estas translocaciones son, por ejemplo, la translocación t(1;11) (p32;q23), la t(1;19) (q23;p13), la t(4;11) (q21;q23) y la t(11;14) (p13;q11).

Pero también existen importantes translocaciones en los linfomas malignos, como la translocación t(8;14) (q24;q32) en el linfoma de Burkitt, o la translocación t(14;18) (q32;q21) en el linfoma folicular.

Un avance significativo se obtuvo cuando pudo establecerse que en todas las traslocaciones antes referidas, el rearreglo cromosómico implica la reubicación de un oncogen, que pasa de un sitio donde se encuentra reprimido a otro de transcripción y síntesis activa. Este mecanismo explica la amplificación de las secuencias oncogénicas.

Eso es lo que ocurre en la formación del cromosoma Philadelphia, en el cual se forma un gen híbrido con las secuencias del oncogén de la leucemia murina de Abelson (c-abl), o en la translocación del linfoma de Burkitt, en el que el rearreglo ocurre entre el oncogen c-myc y el gen que codifica para las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas.

Pero recientemente la investigación en citogenética molecular ha dado un paso trascendental al descubrirse rearreglos y fusiones de genes también en los tumores sólidos.

El cáncer primario de pulmón afecta alrededor de 200 mil pacientes cada año en Estados Unidos, y cerca de 90% fallece dentro de los primeros cinco años después del diagnóstico, lo cual implica que sea la principal causa de muerte por cáncer. Los cuatro tipos histopatológicos principales son adenocarcinoma, carcinoma escamoso o epidermoide, carcinoma de células pequeñas y carcinoma de células grandes o anaplásico. El cáncer de células no pequeñas constituye cerca de 80% de todos los cánceres de pulmón.¹

Recientemente, por primera vez en esta neoplasia, Soda y colaboradores² encontraron una pequeña inversión en el brazo corto del cromosoma 2 (2p21-23), que implica la fusión de dos genes: el gen de la proteína 4 asociada al microtúbulo de equinodermo (EML, por sus siglas en inglés) y el gen de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK). La tirosina cinasa derivada de esta fusión fue capaz de transformar fibroblastos 3T3 en cultivo e indujo tumores subcutáneos en ratones desnudos. La fusión EML4-ALK estuvo presente en cerca de 7% de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Por otra parte, el adenocarcinoma de la próstata es la primera neoplasia maligna y la segunda causa de muerte en el hombre.³ Existen factores genéticos de predisposición a

*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.

esta neoplasia, ya que el riesgo de tenerla aumenta por un factor de 2 cuando hay un pariente de primer grado afectado y por un factor de 4 si hay dos o más parientes de primer grado afectados.

Aproximadamente la mitad de los cánceres de próstata que se presentan a edad temprana tiene un importante componente hereditario. Se conocen algunos factores protectores como los isoflavonoides, que inhiben la 5-alfa reductasa, la ingestión de vegetales que contienen isotiocianatos, retinoides como los licopenos presentes en el tomate, antioxidantes como el alfa-tocoferol y los inhibidores de la biosíntesis del colesterol.

En otro importante avance, Tomlins y colaboradores⁴ han encontrado rearreglos cromosómicos que implican fusiones génicas entre el gen regulado por andrógenos TMPRSS2 y genes de la familia ETS (transformante específico E26) en la mayoría de los cánceres de próstata.

El gen TMPRSS2 se localiza en el brazo largo del cromosoma 21 (21q22) y las fusiones se realizan con los siguientes genes: ERG, localizado en esa misma región; ETV1 ubicado en 7p21 o con ETV4 localizado en 17q21.

Los autores demostraron claramente que estas fusiones implican sobreexpresión de los genes ETV, que en ratones transgénicos indujo la neoplasia intraepitelial prostática.

El descubrimiento de que los rearreglos cromosómicos implican reubicaciones de los oncogenes llevó al desarrollo de una nueva estrategia exitosa en la terapia del cáncer, ya

que se logró inhibir las tirosina cinasas activadas. Así se obtuvo el inhibidor imatinib (Gleevec), efectivo en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.⁵ Hasta ahora algunos inhibidores de tirosina cinasas como el gefitinib (Iressa) y el erlotinib (Tarceva) han sido efectivos en pacientes no fumadores que tienen cáncer pulmonar de células no pequeñas pero con mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Las nuevas fusiones de genes encontradas en los tumores de pulmón y de próstata amplían de manera notable el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos que se tenía en relación con las células leucémicas y linfomas, y permiten prever el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en los tumores sólidos.

Referencias

1. **American College of Chest Physicians.** Diagnosis and management of lung cancer: ACCP evidence-based guidelines. *Chest* 2003;123:1-25.
2. **Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al.** Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-566.
3. **Schaffer DR, Scher HI.** Prostate cancer. A dynamic illness with shifting targets. *Lancet Oncol* 2003;4:407-414.
4. **Tomlins SA, Laxman B, Dhanasekaran SM, Helgeson BE, Cao X, Morris DS.** Distinct classes of chromosomal rearrangements create oncogenic ets gene fusion in prostate cancer. *Nature* 2007;448:595-599.
5. **Druker BJ.** Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-1037.