

ONCOLOGÍA MIENTRAS DOS DE LAS REGIONES ALBERGAN GENES, LA TERCERA ES NO GÉNICA

Tres 'loci' genéticos, ligados al riesgo de cáncer de páncreas

→ La identificación de tres *locus* que confieren especial riesgo para desarrollar cáncer de páncreas, un trabajo que se publica hoy en *Nature*

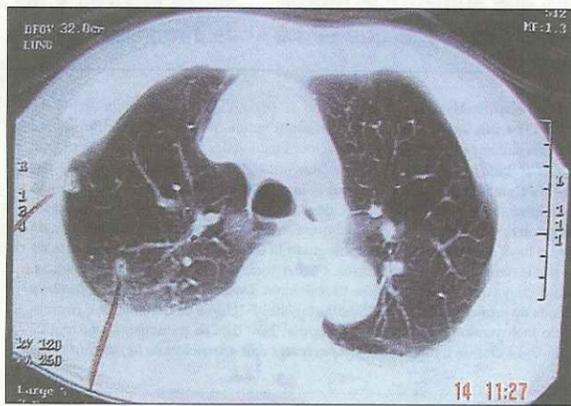
Genetics y que ha contado con participación española, abre nuevas vías para el abordaje de uno de los tumores con peor pronóstico.

Redacción

Un estudio internacional, firmado entre otros autores por Stephen Chanock, del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, ha permitido establecer una nueva asociación entre determinadas variantes genéticas y un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de páncreas. El trabajo se publica en la edición electrónica de *Nature Genetics*.

Se trata del mayor estudio de asociación genética desarrollado hasta el momento para cáncer de páncreas. Los autores han encontrado variantes genéticas en tres *locus* de los cromosomas (13q22.1, 19q22.1 y 5p15.33) que implican mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. La variante en uno de estos cromosomas está localizada cerca de los genes *CPTM1L* y *TERT*, que ya han sido previamente relacionados con otras formas de cáncer, como cerebro, pulmón y melanoma.

Para el desarrollo del estudio que se publica ahora se han analizado 3.851 casos afectados por la enfermedad y 3.934 no afectados, a través



Cáncer pancreático.

El locus del cromosoma 13q22.1, uno de los hallados por los autores, parece ser específico para cáncer pancreático

de doce estudios de cohorte prospectivos y ocho estudios de caso-control.

Los autores consideran que las conclusiones de este trabajo pangenómico constituyen un buen punto de partida para mejorar el conocimiento sobre la base genética del cáncer pancreático pero que deben ser corroboradas por otros análisis. Entre los autores figuran dos especialistas que trabajan en España: Laudina Rodríguez,

jefa de sección de Información Sanitaria de la Consejería de Salud de Asturias, y Eric Duell, del Instituto Catalán de Oncología.

Una región no génica

De los tres *locus* en los que se encontró asociación con mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad, dos son regiones que albergan genes, mientras que el tercero, situado en el cromosoma 13q22.1, es una región no gé-

nica, análoga a la región 8q24.

Sin embargo, aunque la 8q24 está asociada con mayor riesgo en múltiples tumores, como próstata, mama o cáncer colorrectal, el *locus* del cromosoma 13q22.1 parece ser específico para cáncer pancreático. Además, las regiones *CPTM1L-TERT* en el cromosoma 5p15.33 han sido implicadas en un espectro amplio de enfermedades entre las que se incluyen cáncer de pulmón, cerebro o fibrosis pulmonar, entre otras.

Los autores concluyen que sus hallazgos son una buena base para desarrollar nuevos trabajos que aporten más conocimiento sobre los mecanismos biológicos subyacentes que explican la carcinogénesis pancreática.

Cada año se registran en el mundo 200.000 nuevos casos de cáncer de páncreas, con una mortalidad que se acerca a las tasas de incidencia, de modo que menos del 5 por ciento de los pacientes sobreviven a los cinco años del diagnóstico.

(*Nature Genetics* 2010; DOI: 10.1038/nature08737).

RESISTEN EL EFECTO DE LAS ANTRACICLINAS

Identifican dos nuevos genes que favorecen la resistencia a quimioterapia en mama

DM

Londres

Un grupo de investigadores del Instituto del Cáncer Dana-Farber, en Boston, ha descubierto unos genes que podrían emplearse para predecir la recurrencia en el cáncer de mama. El hallazgo se publica hoy en *Nature Medicine*.

Andrea Richardson y Zhigang Charles Wang son los autores principales de este estudio, en el que se han identificado dos genes que cuando se activan de forma anómala confieren a las células cancerosas la capacidad de resistir el efecto de las antraciclinas, quimioterápicos que suelen emplearse en la terapia adyuvante del tumor mamario.

Los científicos han llegado a esta conclusión tras estudiar muestras tumorales de 85 pacientes, donde constataron que en una de cada cinco muestras se podían asociar los genes alterados con la resistencia farmacológica. Las pacientes a las que pertenecían esas muestras mostraron resultados clínicos peores que las enfermas sin esa característica genética. Con todo, la sobreexpresión de esos genes no implicaba protección, al menos según lo visto en las células tumorales en el laboratorio. Los genes en cuestión desvelados por los investiga-

dores en el ADN tumoral se localizan en el cromosoma 8, en concreto en la región 8q22. En esa región se descubrieron doce genes que aparecen sobreexpresados. Una vez analizados, los investigadores se quedaron con dos candidatos: *LAPTM4B* y *YWHAZ*.

Al bloquear ambos genes, las células tumorales que crecían en el laboratorio resultaron más vulnerables a las antraciclinas; sin embargo, cuando esos genes se so-

Al desactivar los genes LAPTM4B Y YWHAZ

en las células cancerosas consiguieron una mayor vulnerabilidad ante las antraciclinas

breexpresaron, las células resistían a dichos compuestos quimioterápicos, aunque no a otros agentes, como el cisplatino y el paclitaxel.

A la luz de estos datos, según comenta Richardson, "el nivel de expresión de estos genes parece estar asociado con la resistencia a la antraciclina en los tumores", lo que constituye un paso más en la individualización del tratamiento oncológico.

(*Nature Medicine* DOI: 10.1038/nm.2090).

NEUROLOGÍA POSIBLE DIANA PARA INVESTIGAR NUEVAS TERAPIAS CONTRA LA DESMIELINIZACIÓN

La proteína prión en condiciones normales podría servir para mantener la mielina de los nervios periféricos

DM

Londres

La proteína prión, algunas de cuyas formas alteradas están implicadas en la enfermedad de las vacas locas, también parece ser crucial para mantener la vaina de mielina que recubre a los axones de los nervios periféricos, según un trabajo que se publica hoy en *Nature Neuroscience*. El estudio, coordinado por Adriano Aguzzi, del Hospital de Zúrich, en Suiza, sugiere así lo que podría ser la función en el cerebro sano de esta misteriosa proteína.

Para llegar a esta conclusión, el grupo de Aguzzi ha estudiado a ratones que carecen de la proteína prión. Estos animales parecían resistentes a la infección por priones; sin embargo, sufrían un importante número

La pérdida de la proteína prión en las neuronas de ratones condujo a la degeneración de las vainas de mielina y de los axones periféricos

de anomalías, incluyendo degeneración de las neuronas periféricas y pérdida de la mielina que las rodea. Con el objeto de determinar cómo la proteína prión contribuye a mantener esa vaina de mielina, los investigadores compararon los efectos de la deficiencia de la proteína prión en las propias neuronas con el efecto de esa carencia en las células de Schwann, encargadas de fabricar la mielina en el sistema nervioso periférico. Para su sorpresa, hallaron que sólo la pérdida de proteína prión a nivel neuronal condujo a la degeneración

de la vaina de mielina y de los axones periféricos. El hecho de eliminar la proteína prión de las células de Schwann no tuvo ningún efecto.

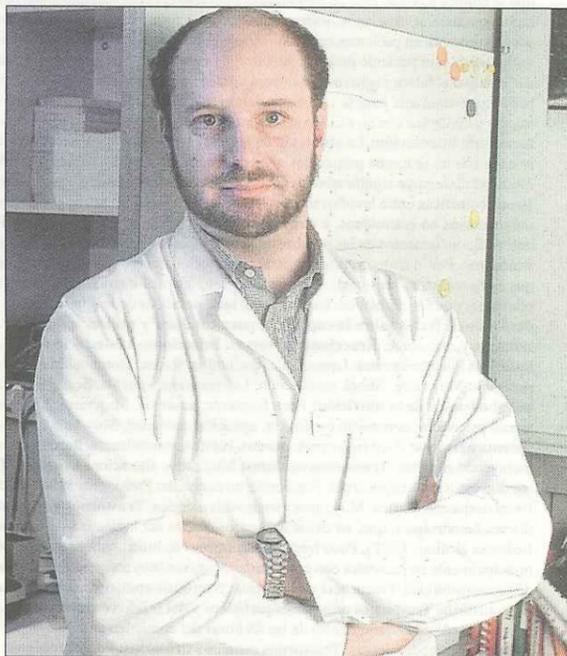
Las neuronas desmielinizadas originan enfermedades que pueden ser muy discapacitantes; de ahí el interés por desvelar nuevos factores implicados en el proceso de mantenimiento de la mielina. Podría ser el caso de la proteína prión y con ello abrir una vía de investigación para desarrollar nuevos tratamientos frente a enfermedades neurológicas que aún no cuentan con

abordajes muy satisfactorios. Como concluyen los autores, "clarificar las bases moleculares de este fenómeno [el papel de la proteína prión en el mantenimiento de la mielina periférica] podría conducir a un mejor entendimiento de las neuropatías periféricas, en especial de aquellas de aparición tardía, y con ello se contribuiría a desvelar otros objetivos terapéuticos para estas alteraciones frecuentes y debilitantes".

Más funciones

La búsqueda de la función de la proteína prión normal ha dado lugar a diversos estudios. En trabajos recientes se ha indicado que la proteína podría ser útil para distinguir los olores.

En concreto, una investi-



Adriano Aguzzi, del Hospital Universitario de Zúrich.

gación dirigida por Stuart Firestein, de la Universidad de Columbia, en Nueva York, que también se publicó en *Nature Neuroscience*, así lo reveló en ratones manipulados genéticamente

para que carecieran de la proteína en las neuronas del sistema olfativo, la parte cerebral que controla el sentido del olfato.

(*Nature Neuroscience* DOI: 10.1038/nn.2483).