

ONCOLOGÍA IDENTIFICAN DOS 'SNP' CON EFECTO SINÉRGICO EN LA SUSCEPTIBILIDAD TUMORAL

Variantes comunes en 'PSCA' influyen en el cáncer de vejiga

→ Un estudio multicéntrico, con la participación de Alfredo Carrato, ha identificado un SNP, el rs2978974, localizado 10 kilobases más arriba

que el SNP rs2294008, ambos en el gen PSCA. El hallazgo podría servir, en un futuro, para el diagnóstico precoz del cáncer de vejiga.

■ Ana Callejo Mora

Como ya es bien sabido, el cáncer surge de la interacción de una serie de factores que hay en el ambiente y de la predisposición existente en el material genético de cada persona.

"Nosotros trabajamos en el estudio de esa predisposición genética al carcinoma de vejiga y para ello hace falta llevar a cabo investigaciones que incluyan un número muy elevado de pacientes y también de sujetos control. Hace más de diez años iniciamos un estudio, el *Epicuro* (sobre epidemiología molecular del cáncer de urotelio), en cuatro hospitales españoles con una beca del Instituto de Salud Carlos III. Acabó convirtiéndose en un estudio en el que participaron más de una veintena de hospitales de nuestro país y para el que se recogieron muestras de 1.250 pacientes y del mismo número de controles, lo que supuso

El nuevo 'SNP' parece estar relacionado con las características propias del cáncer: crecimiento, proliferación, migración, etc.

un banco de muestras biológicas muy importante. Teníamos los diagnósticos anatomopatológicos de los pacientes y todas las características de la evolución de la enfermedad, así como la información de los casos que no tenían tumor", ha explicado a DM Alfredo Carrato, jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Ramón y Cajal, de Madrid.

"El *Epicuro*, que ha dado lugar a muchas publicaciones, y el biobanco de tumores, tan atractivo para la investigación clínica, han servido para el establecimiento de alianzas con otros grupos europeos y norteamericanos con la finalidad de aunar fuerzas y estudiar los factores predisponentes que exis-

ten en el material genético para el cáncer de vejiga".

De la colaboración con el Instituto Nacional del Cáncer (NCI, en inglés) de Estados Unidos, en Bethesda, surgió un estudio que se publicó en 2010 en *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS).

Los investigadores estadounidenses hallaron un polimorfismo de nucleótido único (SNP, según sus siglas en inglés), el rs2294008, en el gen del antígeno de células madre prostático (PSCA) y "lo analizamos en nuestra muestra de pacientes en el *Epicuro*".

Según Carrato, que es uno de los autores de un nuevo trabajo multidisciplinar y multicéntrico que se publica hoy en PNAS, "ahora reuni-

mos 5.393 casos y 7.324 controles".

El estudio, que ha sido coordinado por Joseph F. Fraumeni y Ludmila Prokunina-Olsson, ambos de la División de Epidemiología y Genética del Cáncer del NCI, es el fruto de la colaboración con muchos otros equipos españoles, griegos, ingleses y finlandeses, y registros estadounidenses del cáncer, como el de Maine y el de Vermont.

Mediante el análisis de asociación de genes "hemos identificado otro SNP, el rs2978974, que está localizado 10 kilobases más arriba que el SNP rs2294008 en la misma región cromosómica (el 8q24) y en el mismo gen, el PSCA. El nuevo SNP identificado actúa de manera sinérgica con el hallado anteriormente, lo que significa que aumenta el riesgo de cáncer de vejiga. Además, el nuevo SNP parece estar relacionado con las caracterís-



Alfredo Carrato, del Hospital Ramón y Cajal.

tas propias del cáncer (el crecimiento, la proliferación, la migración, etc.) y su acción parece estar mediada por el gen *ELK1*". En este último aspecto están trabajando en la actualidad.

Desintoxicar carcinógenos

"Hay personas que eliminan rápidamente los carcinógenos que entran en su organismo. Otros individuos desintoxican o metabolizan más lenta o *perezosamente* esos agentes carcinogénicos y, por lo tanto, tienen un mayor riesgo de padecer el cáncer que está ligado a ese carcinógeno. Lo mismo sucede con otros aspectos, co-

mo las vías de reparación de los ácidos nucleicos. Si una persona tiene un sistema de reparación de errores en el ADN muy activo y eficaz, el daño que puede ocasionar un carcinógeno al material genético es menor y, en consecuencia, el riesgo de cáncer también. Si en la misma persona concurren estas dos situaciones, es decir, que metaboliza muy lentamente los carcinógenos y repara las lesiones derivadas muy despacio, las posibilidades de padecer cáncer son mucho mayores", ha comentado el oncólogo del Ramón y Cajal. ■ (PNAS; 2012; DOI: 10.1073/pnas.1202189109).

CARDIOVASCULAR DE ORIGEN FAMILIAR

El 'KLHL3' alterado causa hipertensión hipercalémica

■ Javier Granda Revilla Barcelona Un estudio francés que ha contado con la colaboración del Centro de Regulación Genómica de Barcelona ha demostrado que *KLHL3* es el tercer gen implicado en la hipertensión hipercalémica familiar. La investigación, que se publicó ayer en *Nature Genetics*, ha sido posible gracias a la combinación de técnicas de análisis del genoma completo y bioinformática.

La hipertensión es una enfermedad con gran prevalencia, pero sólo se conoce en parte su fisiopatología. Determinados casos con herencia familiar, con transmisión mendeliana, permiten mejorar el conocimiento en este ámbito fisiopatológico. El trabajo colaborativo partió de la identificación de varias familias en las que se localizó el gen *KLHL3* y utilizando las tecnologías de análisis global del genoma se revisaron todas las regiones codificantes de todos los

genes. "Tras localizar el gen, realizamos un rastreo bioinformático e identificamos la mutación responsable en una de las familias más numerosas, ubicada en la ciudad de Nantes. En otras familias francesas vimos mutaciones adicionales", ha explicado Xavier Estivill, del Programas Genes y Enfermedad del Centro de Regulación Genómica.

La hipertensión hipercalémica familiar difiere de la hipertensión arterial principalmente por la ligera elevación de los niveles de potasio por encima de los valores recomendados. Además, sigue un patrón de herencia autosómica dominante.

"Hemos demostrado que este gen o sus mutaciones no son habituales en los casos de hipertensión esporádica que encontramos en la práctica clínica", ha precisado. Hasta ahora, la hipertensión arterial se explicaba en parte por las mutaciones en *WNK1* y *WNK4*. Tras la iden-



Xavier Estivill, investigador del Centro de Regulación Genómica de Barcelona.

Encontraremos más genes que, de algún modo, contribuyen en la hipertensión de tipo familiar, e incluso para los casos esporádicos

tificación de un tercer gen responsable, Estivill se muestra convencido de que se hallarán más genes implicados. "Nuestra investigación ha mostrado que este tipo de análisis es muy prometedor: el trabajo lo inició en Francia hace varios años el grupo de Jean-Jacques

Schott, en el Inserm de Nantes, que estuvo el año pasado trabajando en el CRG. Aplicar estas tecnologías de alta capacidad de secuenciación nos permitió identificar rápidamente el gen", ha resumido.

Una de las mayores dificultades de este tipo de tra-

bajos es la identificación de familias con muchos miembros afectados; pero, como ha recordado, "ahora las nuevas tecnologías permiten que, aunque no haya muchos miembros, podamos identificar mutaciones. Por eso creo que encontraremos más genes que, de algún modo, contribuyen a la hipertensión de tipo familiar; e incluso para los casos esporádicos".

KLHL3 es una proteína que se expresa en el riñón, jugando un importante pa-

pel en el transporte iónico. "Hay aspectos que no conocemos: en el trabajo se han realizado estudios funcionales que muestran que algunas mutaciones pueden tener consecuencias. Es una proteína bastante ubicua que, inicialmente, no era de los genes que hubiésemos seleccionado y que tiene un papel en la degradación del proteasoma", ha detallado.

La vía de señalización de regulación de iones en la homeostasis es un proceso muy complicado que todavía debe describirse, por lo que aún debe investigarse en profundidad. Estivill ha explicado que su trabajo se centrará en la funcionalidad de la proteína y el papel que puede tener. "Ahora disponemos de herramientas muy poderosas, especialmente el análisis del exoma acompañado de análisis bioinformáticos muy potentes. En este caso la combinación de tecnologías ha sido clave para dilucidar cuáles eran las distintas mutaciones y la seguimos aplicando en otras muchas enfermedades; estoy seguro de que daré sus frutos", ha pronosticado. ■ (Nature Genetics DOI: 10.1038/ng.2218).