

¿Protege el síndrome de Down frente al cáncer?

Por Jesús Flórez

EN RESUMEN | Los estudios epidemiológicos indican que la incidencia de tumores sólidos en las personas con síndrome de Down es inferior a la de la población general. No así las leucemias que son claramente más frecuentes en los niños con síndrome de Down que en el resto de la población. El artículo describe y explica recientes investigaciones experimentales realizadas en modelos de ratón para el síndrome de Down que confirman la protección de la trisomía de genes del cromosoma 21 humano sobre la producción de tumores, y profundizan en los mecanismos que intervienen en esta acción protectora.

LA REALIDAD CLÍNICA

Los estudios epidemiológicos de correlación son magníficos instrumentos analíticos que arrojan mucha luz para comprender determinados aspectos de la salud y la enfermedad. Es así como se ha afirmado que

la incidencia de tumores sólidos en las personas con síndrome de Down es inferior a la de la población general. Pero este tipo de análisis no informa sobre los mecanismos responsables; y a veces ofrecen datos contradictorios o conflictivos, como es el caso de la presencia de cáncer en el síndrome de Down. En esta patología se dan dos circunstancias. Por una parte, es mayor la incidencia de las leucemias en el síndrome de Down, especialmente la megacarioblástica. Por otra, estudios importantes indican que la incidencia de tumores sólidos es menor. En este sentido destaca el estudio de Young et al. (2002), que analizó los registros de defunción de más de 17.000 individuos con síndrome de Down, y confirmó la mayor incidencia de leucemia y la menor incidencia de tumores sólidos (7% de la frecuencia observada en la población general) a excepción de los tumores de testículo en los que podría influir la frecuencia con que no descienden los testículos a su posición ordinaria. Para un análisis más detallado de la problemática del cáncer en el síndrome de Down, v. http://www.down21.org/salud/salud/cancer_sd.htm.

Si esta apreciación es cierta, cabría deducir que la trisomía de ciertos genes presentes en el cromosoma 21 podría aportar protección al desarrollo de tumores sólidos.

¿CUÁL ES EL MECANISMO?

Para profundizar en este concepto y en los mecanismos posiblemente implicados, el laboratorio de Robert H. Reeves realizó un estudio complejo que vamos a intentar explicar (Sussan et al., 2008). El estudio experimental se basó en dos instrumentos esenciales: a) la manipulación del cromosoma 16 del ratón, que contiene cerca de la mitad de los genes correspondientes al cromosoma 21 humano, y b) la utilización de los llamados ratones ApcMin que son un modelo animal caracterizado por desarrollar de manera abundante tumores intestinales a lo largo de su vida.

A partir del ratón trisómico Ts65Dn, que es un modelo animal de síndrome de Down caracterizado por el hecho de que su tercer cromosoma 16 es un cromosoma parcial en donde se encuentran 108 genes homólogos del 21 humano, incluidos los 33 genes de la región crítica síndrome de Down, estos investigadores cruzaron ratas hembras Ts65Dn (o sea, las portadoras de la trisomía) con ratones machos ApcMin (o sea, una cepa de ratón en cuyos miembros aparece una gran producción de tumores intestinales). Encontraron que las crías de este cruce que



poseían trisomía (3 copias del cromosoma 16) + ApcMin desarrollaron un número de tumores intestinales significativamente menor (44%) que las crías que sólo poseían 2 copias del cromosoma 16 + ApcMin; y el tamaño de los tumores era también menor. Es decir, a pesar de que ambos grupos poseían el mismo elemento promotor de tumores (ApcMin), diferían en su formación: producían menos tumores los trisómicos que los no trisómicos.

A continuación cruzaron ratones trisómicos Ts1Rhr (cuyo tercer cromosoma 16 sólo contiene la región crítica de 33 genes del 21 humano) con ratones ApcMin. De nuevo observaron que las crías con trisomía (Ts1Rhr/ ApcMin) desarrollaban menos tumores que las crías sin trisomía euploides ApcMin. Es decir, bastaba que la trisomía 16 se limitara al segmento donde están 33 cromosomas para que se mantuviera el efecto protector.

En una tercera etapa cruzaron ratones ApcMin con ratones manipulados a los que se les había suprimido, en uno de sus dos cromosomas 16, justo la región crítica de 33 genes, por lo que eran monosómicos para ese segmento (ratones Ms1Rhr). En sus crías monosómicas para esa región, apareció un aumento de hasta 101% en el número de tumores intestinales.

Es decir, la presencia de trisomía del segmento crítico reduce la incidencia de tumores intestinales, mientras que la presencia de monosomía de ese segmento la favorece. Hay, pues, un efecto dosis de gen: a más copias de gen, menos tumores; a menos copias de gen, más tumores.

¿Cuál o cuáles de esos 33 genes presentes en la región crítica del cromosoma 16 podrían ser los responsables de esa protección?

Varios de esos genes muestran relación con mecanismos responsables del desarrollo de tumores; entre ellos el proto-oncogén *Ets2*. Pero curiosamente, este gen se muestra ambivalente: puede ser favorecedor o represor.

Los investigadores manipularon específicamente el gen *Ets2*, de modo que cuando los ratones Ts1Rhr tenían 3 copias de este gen junto con los otros 32 de la región crítica, la incidencia de tumores disminuyó; mientras que en los ratones en los que había 2 copias del gen *Ets2* aun cuando seguían estando los otros 32 genes de la región, el número de tumores aumentó. Parece, pues, que en la acción represora de la aparición de estos tumores participa el gen *Ets2*.

Este último hallazgo resulta sorprendente a la vista de la acción promotora que el gen *Ets2* ejerce en otros tumores experimentales (p. ej., en el ratón PyMT que es un modelo experimental de cáncer de mama).

Del conjunto del trabajo derivan dos importantes consecuencias. La primera es que el exceso de dosis de un gen, aunque en sí tenga capacidad tumorigena, puede resultar protector frente al desarrollo del cáncer. La segunda es que no podríamos haber predicho esta realidad de no haber sido por la realidad clínica observada previamente en los individuos con síndrome de Down: es algo que se lo debemos a él.

NUEVOS DATOS: EL FACTOR DE LA ANGIOGÉNESIS

Un nuevo avance en la explicación de por qué son menos frecuentes los tumores sólidos en las personas con síndrome de Down viene de la mano de un estudio realizado en Estados Unidos y publicado en mayo de este año en la revista *Nature* (Baek et al., 2009). El estudio se centra en un mecanismo que es externo a las células tumorales, pero que resulta imprescindible para que los tumores crezcan y se mantengan: el proceso llamado angiogénesis. La angiogénesis es el mecanismo por el que se forman y proliferan nuevos vasos sanguíneos encargados de irrigar a los tejidos, llevándoles los elementos nutritivos que son necesarios para su mantenimiento. En el caso de los tumores, la formación de estos nuevos vasos sanguíneos es imprescindible para nutrir a las células tumorales, de modo que éstas crezcan y se reproduzcan, dando origen al crecimiento y consolidación del tumor. Un elemento fundamental que actúa como la señal que dispara y mantiene el proceso de la angiogénesis es el llamado factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF): su acción es imprescindible para conseguir la proliferación de las células endoteliales, es decir, las células que recubren la pared interior (endotelio) de un vaso sanguíneo. La acción del VEGF requiere la actividad de otra molécula de gran importancia: la calcineurina; si la calcineurina está activada, el VEGF ejerce su acción proliferativa del endotelio vascular, pero si la calcineurina está inactivada, el VEGF deja de funcionar.

Pues bien, existe un gen en el cromosoma 21 llamado *DSCR1* (Down Syndrome Candidate Region-1) o también *RCAN1*, que codifica una proteína que regula negativamente, es decir, perturba o limita el proceso de la acción activadora de VEGF-calcineurina sobre el endotelio vascular. Este gen, por tanto, está triplemente expresado en las células de las personas con síndrome de Down (incluidas las células endoteliales) y en el ratón Ts65Dn (un modelo animal de síndrome de Down).

El estudio que acaba de aparecer y comentamos ha demostrado lo siguiente: En primer lugar, se comprobó que la proteína *DSCR1*, producida por su correspondiente gen, está aumentada en los tejidos de personas con síndrome de Down y en el ratón Ts65Dn como corresponde a la mayor representación de ese gen (3 copias en lugar de 2) en ambos casos. Las células endoteliales de los ratones Ts65Dn mostraron aumento de *DSCR1* y respondieron mucho menos a la

acción proliferativa del VEGF. Pueden trasplantarse células tumorales a ratones en los que provocarán los correspondientes tumores. Pues bien, el trasplante de dos líneas distintas de células tumorales a ratones Ts65Dn fracasó parcialmente en el crecimiento y desarrollo de los correspondientes tumores, y esto fue correlacionado con un marcado descenso en la densidad de los capilares sanguíneos. También se pueden formar teratomas experimentalmente a partir de la inoculación de células madre pluripotentes a ratones inmunodeficientes (Rag2^{-/-} Il2rg^{-/-}). Cuando los teratomas provenían de células madre pluripotentes derivadas de síndrome de Down, en los teratomas resultantes la densidad de sus microvasos fue claramente menor que cuando provenían de células madres pluripotentes normales.

Se elaboraron ratones transgénicos para el gen DSCR1, en los que lógicamente se apreció un marcado aumento de DSCR1 en las células endoteliales. Estas células mostraron una menor respuesta proliferativa al VEGF. Y cuando se les inoculó células de carcinoma pulmonar de Lewis o células de melanoma para inducir la aparición de tumores, se apreció una menor capacidad para mantener estos tumores debido a una menor proliferación vascular (angiogénesis).

Puesto que el aumento en la expresión de DSCR1 atenúa la actividad VEGF-calcineurina-NFAT, es posible que otros genes presentes en el cromosoma 21 que regulan también esta vía activa puedan influir igualmente en reducir la capacidad angiogénica. Uno de estos genes es el Dyrk1a, que también se expresa en las células endoteliales. Se comprobó que la presencia de Dyrk1a incrementaba aún más la capacidad inhibidora del DSCR1 sobre la angiogénesis.

El conjunto de todos estos resultados implica al gen DSCR1 presente en el cromosoma 21 como uno de los factores que, al estar triplemente representado en el síndrome de Down, contribuyen a reducir la incidencia de cáncer en el síndrome de Down. Su acción se debe a su capacidad para inhibir la calcineurina y, de este modo, perturbar la acción de la vía VEGF-calcineurina-NFAT como responsable última de la angiogénesis tumoral. El gen Dyrk1a, también presente en el cromosoma 21, es otro elemento que contribuye a esta acción inhibidora.



BIBLIOGRAFÍA

Baek K-H, Zaslavsky A, Lynch RC, Brito C et al. Down's syndrome suppression of tumor growth and the role of calcineurin inhibitor DSCR1. *Nature*, doi:10.1038/nature08062.

Sussan TE, Yang A, Li F, Ostrowski MC, Reeves RH. Trisomy represses ApcMin-mediated tumours in mouse models of Down's syndrome. *Nature* 2008; 451: 73-76.