

# El ratón como base de modelos de cáncer humano: Una valiosa herramienta en la investigación oncológica

**Wilfredo E. De Jesús-Monge, MD, MSc**

Asociado postdoctoral de investigación

Miembro del Grupo de Trabajo de Páncreas

Escuela de Medicina de la Universidad de Massachusetts, Worcester, MA

wilmedresearch@yahoo.com



En Puerto Rico, en el 2008, el cáncer fue la segunda causa de muerte, después de las enfermedades del corazón. Además, según datos de 1999-2003, una de cada tres personas en el país será diagnosticada con cáncer durante su vida. Estas cifras alarmantes son un estímulo para continuar la investigación científica de esta terrible enfermedad. Un componente importante de la investigación de cáncer es el ratón. El propósito de este artículo es presentar la valiosa contribución de los modelos de cáncer humano basados en ratones en la investigación oncológica y su relevancia para hallar la prevención y la cura de esta enfermedad.

## Introducción

El ratón es reconocido como el sistema mamífero experimental ideal. Sus atributos han facilitado el desarrollo de modelos que replican el cáncer humano. El modelo de cáncer humano basado en ratón ha sido significativo en el estudio de los mecanismos moleculares del cáncer, y así, en algún grado, en el desarrollo de nuevos agentes antitumorales. Por ejemplo, el mesilato de imatinib, utilizado para tratar la leucemia mieloide crónica, eliminó células positivas para BCR-ABL inyectadas en ratones desnudos (sin pelaje). También ratones que replican la leucemia promielocítica aguda respondieron a terapia de ácido retinoico *all trans* (ATRA).

El uso del ratón para la investigación del cáncer tiene ventajas y desventajas (véase la Tabla 1). Sin embargo, comprendiendo las desventajas y tomándolas en cuenta durante la interpretación de los resultados de las investigaciones, el ratón sigue siendo una de las herramientas más valiosas para comprender mejor el desarrollo del cáncer.

Ventajas	Desventajas
Tamaño pequeño que facilita su cuidado	No necesariamente refleja las características biológicas, genéticas y epigenéticas de los tumores humanos
Ciclo de vida corto	Mayor rapidez metabólica que el humano
Larga historia de uso para investigación científica	Algunos senderos de señales ( <i>signaling pathways</i> ) funcionan de manera diferente al humano
Posibilidad de manipulación y análisis genético	Muchos modelos basados en ratón son raramente metastáticos
Similitud fisiológica y molecular con el humano	
Genes que se derivan de un ancestro común con el humano	
Genoma ya secuenciado	

Tabla 1. Ventajas y desventajas generales de los modelos de cáncer humano basados en ratón.

Los modelos de cáncer humano, basados en el ratón, más usados actualmente son:

- Ratón transgénico,
- Manipulación de gen (*gene targeting*),
- Xenoinjerto,
- Transplante singénico,
- Ensayos de metástasis y
- Carcinogénesis química.

Estos modelos se basan en la susceptibilidad genética y en el mecanismo para la formación del tumor a estudiar (véase Tabla 2 en la página siguiente).

### Ratón transgénico

El ratón transgénico se produce transfiriendo genes de otro organismo (transgenes) al ratón, en oocitos fertilizados, en células embrionarias tempranas o en células madres embrionarias en cultivo, y luego insertando los transgenes en los cromosomas del ratón. Podría ser esencial, además, restringir la expresión del transgén al compartimiento celular donde el producto del mismo haría su efecto.

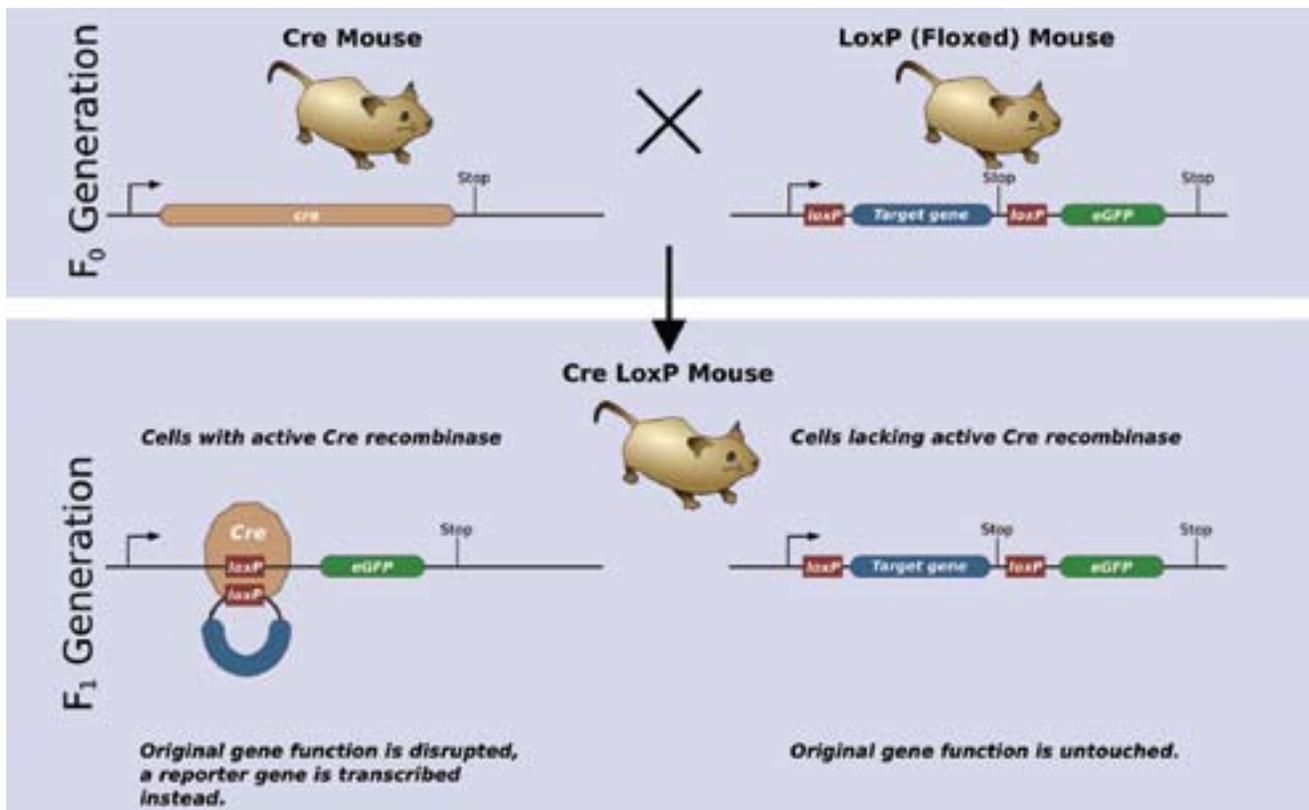
### Manipulación de gen (*gene targeting*)

La manipulación de gen permite controlar condicionalmente e *in vivo* la ganancia o pérdida de función de un gen específico en ratones inmunocompetentes. Para imitar la ganancia de función genética, un oncogén (gen que induce cáncer) es insertado en el genoma del ratón como un transgén.

*Raf* es un ejemplo de oncogén y su alteración en la versión humana se asocia al carcinoma de vejiga urinaria. Para imitar la pérdida de función genética, un gen supresor de tumor es inactivado. *Apc* es un ejemplo de gen supresor de tumor y su inactivación se asocia a los carcinomas de colon y recto, páncreas, estómago y próstata. Más aún, se han generado modelos para el estudio de la cooperación entre varios genes relacionados con el cáncer. Por ejemplo, simultáneas mutaciones en el oncogén *K-ras* y el gen supresor de tumor *Tp53* cooperan para producir adenocarcinoma de ducto pancreático metastático.

La ventaja de esta tecnología es que el evento genético que inicia la tumorigénesis es conocido y la progresión del tumor se puede estudiar con la subsiguiente y sistemática manipulación genética. Por consiguiente,

Gene Targeting (Matthias Zepper, Creative Commons v.2)



Modelo	Neoplasia de ratón	Cáncer humano de estudio	Referencia
Ratón con mutación de <i>Msh2</i>	Neoplasia de piel, linfoma y adenomas y carcinoma intestinales	Cáncer colorrectal hereditario sin pólipos y síndrome de Muir-Torre	Reitmair AH <i>et al.</i> (1996) <i>Cancer Res</i> 56, 3842.
Ratón que expresa la proteína p210bcr/abl en el cromosoma Filadelfia	Desorden mieloproliferativo	Leucemia mieloide crónica	Honda H <i>et al.</i> (1998) <i>Blood</i> 91, 2067.
Ratón con mutación activadora esporádica del oncogén <i>K-Ras</i> <sup>V12</sup>	Adenocarcinoma de pulmón	Cáncer de pulmón de célula no pequeña	Meuwissen R <i>et al.</i> (2001) <i>Oncogene</i> 20, 6551.
Ratón con sobre-expresión del gen humano COX-2 en glándulas mamarias	Hiperplasia focal de glándula mamaria, displasia, tumor de mama y metástasis	Cáncer de mama	Liu CH <i>et al.</i> (2001) <i>J Biol Chem</i> 276, 18563.
Ratón con inactivación del sendero pRb y <i>PTEN</i>	Astrocitoma	Astrocitoma	Xiao A <i>et al.</i> (2002) <i>Cancer Cell</i> 1, 157
Ratón con deficiencia de <i>p53</i> y combinaciones de los oncogenes <i>c-myc</i> , <i>K-ras</i> y <i>Akt</i> introducidos en sus células de ovario	Carcinoma de ovario	Cáncer de ovario	Orsulic S <i>et al.</i> (2002) <i>Cancer Cell</i> 1, 53.
Ratón con inactivación de <i>PTEN</i> y <i>Cdkn1b</i>	Neoplasia intraepitelial prostática y cáncer de próstata	Cáncer de próstata	Di Cristofano A <i>et al.</i> (2001) <i>Nat Genet</i> 27, 222.

Tabla 2. Ejemplos de modelos de cáncer humano basados en ratón.

este modelo de cáncer humano basado en ratón es útil para la evaluación de intervenciones terapéuticas preventivas o tempranas.

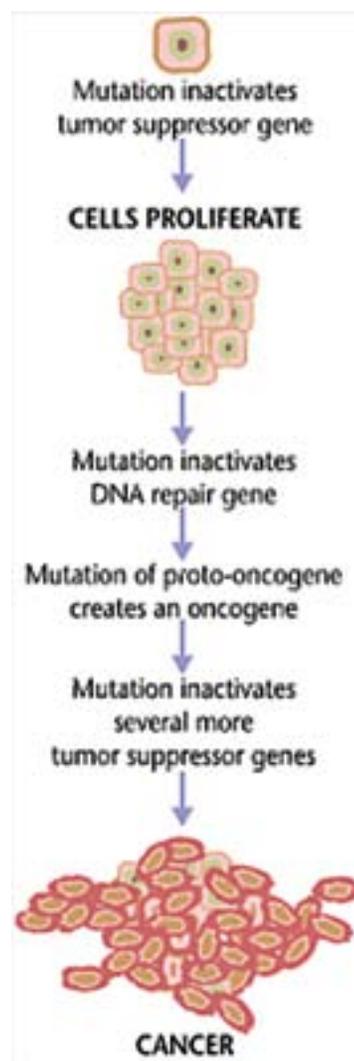
### Xenoinjerto

El xenoinjerto permite el estudio *in vivo* de tejido y células de tumor humano implantados en ratones inmunocomprometidos, por lo que la posibilidad de rechazo del tejido o células humanas es limitada.

Asimismo, una desventaja de este modelo es que no se puede estudiar el rol del sistema inmunológico en la progresión del tumor. Otra limitación del xenoinjerto es que el tumor ya está formado y, por lo tanto, no se puede estudiar el inicio de la tumorigénesis.

### Transplante singénico

El transplante singénico consiste en el transplante de tumor en ratones con el mismo trasfondo genético del ratón del cual se aisló el tumor. La ventaja es que el tumor transplantado y el estroma (armazón de células conjuntivas) que le rodea son de la misma especie. Sin embargo, esto presenta dos limitaciones: una carencia de la complejidad genética de los tumores humanos y una tasa de metástasis usualmente baja.



### Ensayos de metástasis

Los ensayos de metástasis consisten en la colocación de células tumorales en la circulación sistémica del ratón y en el análisis de su capacidad para colonizar órganos distantes.

Su limitación es que solo estudia la etapa tumoral de colonización metastática, ignorando así el análisis de las etapas previas. Esto se facilita mediante inyección de las células en vías específicas, dependiendo del órgano metastatizado de interés:

1. La vena lateral de la cola, para colonizar el pulmón;
2. Las venas intraesplénica o portal, para colonizar el hígado;
3. La planta de la pata, para espontáneamente invadir y entrar al torrente sanguíneo; y
4. El corazón, para colonizar todas las regiones del cuerpo.

### Carcinogénesis química

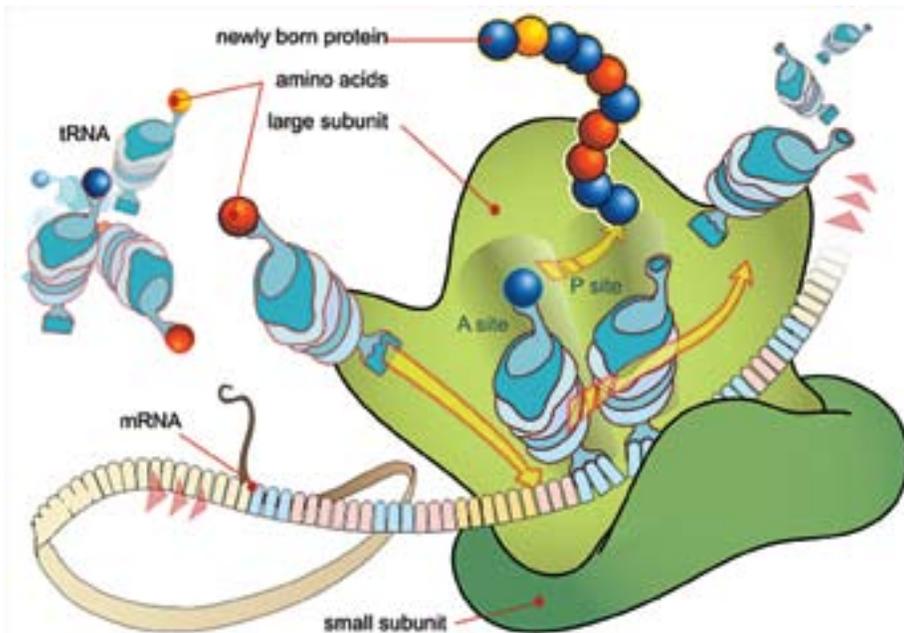
La carcinogénesis química consiste en exponer al ratón a agentes químicos que simulan la influencia de factores ambientales y provocan alteraciones genéticas, conducentes a lesiones precancerosas, y consecuentemente al cáncer de estudio.

Este modelo es valioso para estudios de prevención química y sus ventajas son la naturaleza heterogénea y la diversidad de las lesiones tumorales producidas.

Varios ejemplos son: nitrosamina N-butil-N-(4-hidroxibutílica) oral, para producir cáncer de vejiga urinaria; 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona intra-peritoneal, para producir cáncer de pulmón; y óxido de 4-nitroquinolina-1 oral, para producir cáncer de esófago, lengua y mucosa oral.

### Conclusión

Los modelos de cáncer humano basados en el ratón han sido de alto impacto para el estudio del origen, desarrollo y comportamiento clínico del cáncer. A su vez, han sido herramientas preclínicas importantes para probar nuevas estrategias preventivas y terapéuticas y para estudiar la sensibilidad y resistencia a nuevos medicamentos, por parte del cáncer. La utilización de los modelos de cáncer humano basados en el ratón podría llevar finalmente a hallar la manera efectiva de prevenir y curar el cáncer. 



### Referencias

1. Céspedes MV., Casanova I., Parreño M., Mangues R. (2006) Mouse models in oncogenesis and cancer therapy. *Clin Transl Oncol* 8, 318-329.
2. De Jesus-Monge WE. (2008) Transgenic mice engineered to develop colorectal or pancreatic cancer: a valuable animal model of disease (resumen P2). *J Investig Med* 56, 812-813.
3. National Cancer Institute Mouse Models of Human Cancer Consortium. <http://emice.nci.nih.gov/emice>. Accesado el 11 de marzo de 2010.
4. Registro Central de Cáncer de Puerto Rico. Reportes de Cáncer. <http://www.salud.gov.pr/RCancer/Reports/Pages/default.aspx>. Accesado el 8 de marzo de 2010.
5. Santos J., Fernández-Navarro P., Villa-Morales M., González-Sánchez L., Fernández-Piqueras J. (2008) Genetically modified mouse models in cancer studies. *Clin Transl Oncol* 10, 794-803.
6. Weinberg RA. (2007) *The Biology of Cancer*. New York: Garland Science, New York
7. Wong KK. (2009) Oral-specific chemical carcinogenesis in mice: an exciting model for cancer prevention and therapy. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2, 10-13.