

H-RAS, EL PRIMER ONCOGÉN HUMANO IDENTIFICADO, ES RESPONSABLE DE UNA ENFERMEDAD CONGENITA –EL SÍNDROME DE COSTELLO– CARACTERIZADA PRINCIPALMENTE POR ANOMALIAS CARDIOVASCULARES

La prestigiosa revista The Journal of Clinical Investigation publica un trabajo desarrollado por el grupo del Dr. Mariano Barbacid del CNIO en colaboración con el Dr. Xosé R. Bustelo del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca en el que se describe un modelo animal para el Síndrome de Costello que reproduce los defectos mas relevantes de esta anomalía congénita humana. Además, este modelo ha desvelado la presencia de hipertensión, una patología hasta ahora no observada en pacientes de Costello, demostrando así la utilidad de los modelos animales.

Madrid, Junio de 2008- El doctorando Alberto J. Schuhmacher y la Dra. Carmen Guerra, investigadora de plantilla del grupo del Dr. Barbacid han desarrollado un modelo de ratón que expresa el oncogén H-Ras endógeno en línea germinal con un doble objetivo: Comparar las propiedades tumorigénicas de los oncogenes de la familia Ras, y mas importante, desarrollar un modelo animal para el Síndrome de Costello, una enfermedad congénita causada por la activación de este oncogen en células germinales humanas.

A finales del año 2005 la investigadora japonesa Yoko Aoki sorprendió a la comunidad científica al describir que el oncogén H-Ras, el primer oncogén identificado en tumores humanos por el Dr. Barbacid entre otros en 1982, como el gen responsable del Síndrome de Costello. Este síndrome, descrito por primera vez en 1971 pero solo estudiado por especialistas clínicos a partir de los años 90, es una enfermedad congénita y multisistémica caracterizada por defectos durante el desarrollo embrionario y prenatal y que se caracteriza principalmente por alteraciones faciales (frente ancha, epicantos doblados, labios y lóbulos de las orejas gruesos), dificultades para comer en la infancia, lo que resulta en un retraso del desarrollo y del crecimiento, malformaciones cardiovasculares (estenosis pulmonar, cardiomiopatía hipertrófica y taquiarritmia), y una limitada predisposición al desarrollo de tumores (rabdomiosarcoma y ganglioneuroblastoma principalmente) en un 10% de los pacientes. Otros síntomas pueden incluir piel laxa, papilomas (alrededor de la boca, nariz y ano), anomalías musculoesqueléticas y deterioro visual.

El modelo desarrollado por el grupo del Dr. Barbacid reproduce fielmente algunas de estos defectos, tales como las alteraciones faciales y sobre todo las cardiomiopatías, estas últimas caracterizadas por el Dr. Vincent Sauzeau en el laboratorio del Dr. Xose Bustelo. Además, el estudio de estos ratones ha revelado una nueva patología que no estaba descrita en pacientes de Costello, una hipertensión sistémica dependiente de angiotensina II. Gracias a este hallazgo se ha constatado que los pacientes con este síndrome presentan una elevada incidencia de hipertensión y podrían beneficiarse de los tratamientos antihipertensivos como ha ocurrido con los ratones con síndrome Costello. Así, en este modelo de ratón, el tratamiento con captopril, antihipertensivo clásico, inhibidor de la biosíntesis de angiotensina II, impidió la aparición de la hipertensión, así como de otras importantes alteraciones asociadas con la misma.

Además de revelar esta importante patología los "ratones Costello" desarrollados en el CNIO permitirán ensayar diferentes estrategias terapéuticas aplicables a estos pacientes, como son los inhibidores de Farnesyl Transferasa, un enzima esencial para la modificación postranslacional de la proteína H-Rasa. Actualmente ya se están ensayando otros inhibidores también capaces de afectar la prenilación de la proteína H-Ras como son los inhibidores de la HMGCoA Reductasa (Pravastatina) y de la FPP Sintetasa (Zoledronate). Los resultados derivados de estos estudios determinarán si este tipo de tratamientos puede tener un valor terapéutico para los pacientes con Síndrome de Costello.

Referencia: "A mouse model for Costello syndrome reveals an Ang II-mediated hypertensive condition". Schuhmacher AJ, Guerra C, Sauzeau V, Cañamero M, Bustelo XR and Barbacid M. J Clin Invest., **118**:2169-2179, (2008).

Para más información:

Luis Medina (Tel.: 619 29 19 66)

Mariano Barbacid (mbarbacid@cniio.es)

Xose R. Bustelo (xbustelo@usal.es)