

El sorprendente caso de la rata sin cáncer

Ramón Muñoz-Chipuli Oriol

Catedrático de Zoología, Departamento de Biología Animal. Universidad de Málaga
chapuli@uma.es

Los modelos animales se han convertido en algo indispensable para la investigación biológica y médica. La posibilidad de generar ratones transgénicos, de los que ya hay disponibles varios miles de cepas, nos ha permitido avanzar a ritmos insospechados hace sólo veinte años. Sin embargo, no deberíamos olvidar que en la naturaleza pueden existir especies que nos proporcionen modelos animales salvajes extraordinariamente interesantes. Un ejemplo de esto es la rata topo desnuda o lampiña (*Heterocephalus glaber*), un roedor de aspecto bastante poco atractivo (Figura 1) que vive en el "cuerno de África", Kenia, Somalia y Etiopía. Esta rata ya era conocida por muchos aspectos sorprendentes de su fisiología y su organización social, pero no se esperaba que pudiera también encerrar secretos sobre la resistencia de las células al cáncer. La rata topo desnuda ya había sido protagonista en las páginas de "Encuentros en la Biología", en el artículo titulado "[Algunas curiosidades sobre la vida y la muerte](#)" de Juan Carlos Aledo (número 131, octubre-noviembre 2010)

186

En primer lugar, la rata topo desnuda era célebre por ser una de las dos únicas especies de mamíferos eusociales que existen (la otra es la rata de Damara, *Cryptomys damarensis*). Esto quiere decir que existe una casta reproductiva formada por una sola hembra fértil y un número de machos, mientras que las restantes hembras de la colonia son estériles, como ocurre en muchos himenópteros (abejas y hormigas). Las colonias de rata topo llegan a contar con varias decenas de individuos (hasta 300 en algún caso), entre los que hay excavadores que hacen galerías y buscan alimentos, sirvientes que atienden a las crías y soldados que defienden a la colonia de agresiones. Al parecer, la "rata reina", única hembra fértil, inhibe la ovulación en las demás hembras mediante feromonas contenidas en su orina. Esta rata es más grande que las demás, ya que tras su primera gestación, su columna vertebral se alarga, aumentando el espacio visceral y la capacidad de contener fetos. Cuando la reina muere, las hembras luchan a muerte por sustituirla y la vencedora se convierte en la nueva reina.



Figura 1: Rata topo desnuda. (Fotografía de Wikipedia, bajo licencia Creative Commons. Autor de la foto: Roman Klementschtz, Viena).

Además de esta excepcional cualidad, la rata topo desnuda tiene otras peculiaridades fisiológicas. Carece de neuropéptidos mediadores de la nocicepción o sensación dolorosa (en concreto del péptido conocido como sustancia P) en las fibras sensoriales cutáneas, con lo que su piel es insensible al dolor. No mantiene una temperatura constante, y su tasa metabólica es muy baja. Esto es una adaptación al medio subterráneo en el que vive, galerías estrechas y pro-

fundas, pobres en oxígeno y con alta concentración de CO₂. Por otro lado su longevidad es excepcional, la más alta entre los roedores. La rata topo puede alcanzar los 30 años, algo sorprendente en un animal que mide unos 8-10 centímetros de longitud y pesa unos 35 gramos. La longevidad guarda en los mamíferos una cierta relación con el tamaño, y entre los roedores la rata topo se sale claramente de la nube de puntos (Figura 2).

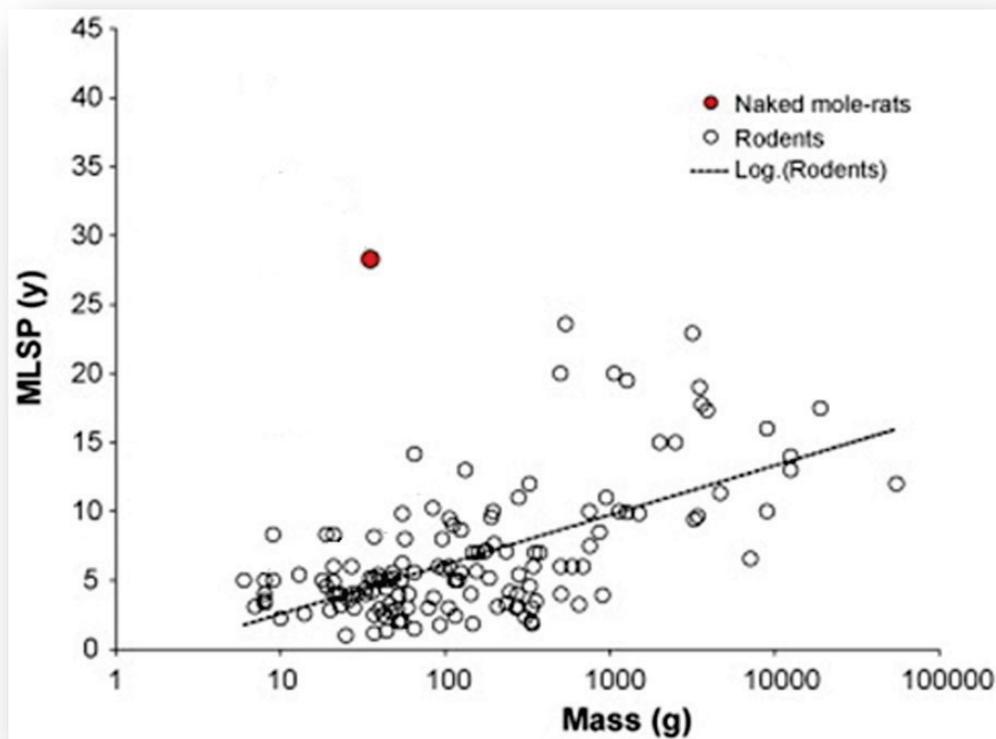


Figura 2: Relación entre masa corporal (en gramos, escala logarítmica) y longevidad (en años) en pequeños mamíferos. Existe una clara relación entre estas variables, que se rompe en el caso de rata topo (círculo rojo). Modificado de R. Buffenstein y M. Pinto, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 299:101-111 (2009).

Por si fueran pocas estas características únicas en un mamífero, desde hace tiempo se sospechaba que la rata topo muestra una resistencia excepcional al cáncer. Años de observaciones no permitieron detectar un solo caso de cáncer entre los miembros de las colonias de esta especie. La causa de esto era un misterio que está empezando a ser desvelado. Un reciente artículo [(Tian et al., *Nature*, 499:346-9 (2013))] ha mostrado que los fibroblastos de la

rata topo desnuda segregan una variante de ácido hialurónico de muy alto peso molecular (6-12 MDa), alrededor de cinco veces más pesado que el ácido hialurónico de ratón o humano. Recordemos que esta molécula es un polímero formado por cadenas del disacárido ácido glucurónico/N-acetil-glucosamina, caracterizado por su capacidad de absorber agua y proporcionar volumen y consistencia a la matriz extracelular.

¿Cómo se produce este exceso de ácido hialurónico? En vertebrados existen tres hialuronato sintetasas, HAS1, HAS2 y HAS3. En la rata topo desnuda, HAS2 está fuertemente sobreexpresada y además su secuencia, que está muy conservada en todos los mamíferos, muestra en esta especie dos sustituciones (dos asparaginas por dos serinas) próximas al sitio activo y que no aparecen en ningún otro animal conocido. Es probable que estas sustituciones hayan producido un enzima con una mayor tasa de actividad en la síntesis de ácido hialurónico. A esto se le une que la actividad hialuronidasa, de degradación del ácido hialurónico, es mucho menor en los tejidos de la rata topo desnuda que en ratón. Esto explica la acumulación masiva de ácido hialurónico en los tejidos e incluso in vitro. De hecho, los cultivos de fibroblastos de rata topo se caracterizan porque en poco tiempo el medio se vuelve muy viscoso. También se caracterizan porque la inhibición de la proliferación por contacto, típica de muchas células en cultivo, se produce a unas densidades mucho más bajas que en el caso de otros fibroblastos.

Esto último es lo que puede estar relacionado con la asombrosa resistencia al cáncer de la rata topo desnuda. La transformación in vitro de fibroblastos de rata topo en células tumorales (se consigue transfectando por ejemplo con los oncogenes H-Ras y el antígeno T grande de SV40) es muy difícil en condiciones normales de cultivo, pero se facilita cuando se elimina el exceso de ácido hialurónico, bien silenciando HAS2 en las células, bien sobreexpresando HYAL2, el gen que codifica para una hialuronidasa. Por supuesto, las células transformadas de rata topo en las que se ha eliminado la producción de hialurónico (pero no los fibroblastos normales transfectados con oncogenes) producen tumores en ratones inmunodeficientes.

¿Qué mecanismo relaciona el ácido hialurónico con la protección frente a la transforma-

ción? En la superficie de muchas células existe un receptor para el ácido hialurónico conocido como CD44. Este receptor parece estar implicado en el mecanismo, ya que el cultivo con anticuerpos bloqueantes del receptor CD44 provoca que las células de la rata topo proliferen más y alcancen mayores densidades en cultivo. CD44 posee un dominio intracitoplasmático que interacciona con NF2/Merlin, una proteína citosquelética conocida por ser un supresor tumoral y estar implicada en una enfermedad conocida como neurofibromatosis de tipo II. La forma fosforilada de Merlin, que induce proliferación, está presente en las células de la rata topo tratadas con hialuronidasa, mientras que las células no tratadas tienen la forma no fosforilada, inhibidora de la proliferación. Este podría ser un mecanismo, pero no el único, que explique por qué las células de la rata topo son tan insensibles a la transformación tumoral.

¿Qué sentido fisiológico tiene el exceso de ácido hialurónico en los tejidos de la rata topo? Los autores piensan que probablemente se trata de una adaptación a la vida en galerías estrechas, que requiere una especial elasticidad en la piel. Pensemos en las dificultades que supone cambiar de dirección y darse la vuelta dentro de una galería que tiene un diámetro poco mayor que el del cuerpo. Esto le sucede también a los topos comunes y a otras especies de rata topo, que tienen la piel "suelta" respecto a la musculatura subyacente. Es posible, sugieren los autores, que la resistencia al cáncer y tal vez la longevidad de estos animales sea un efecto colateral de esta adaptación fisiológica. Por cierto, ¡qué oportunidad se les presenta a los fabricantes de cosméticos, que ya habían descubierto el reclamo del ácido hialurónico! No tardaremos en ver anuncios de la "molécula anticáncer y antienvjecimiento todo-en-uno"...