

Los tumores de células de la granulosa de adulto (AGCT, por sus siglas en inglés) son el tipo más común de tumores no epiteliales del ovario (formados por las células de la teca, granulosa y ovocitos). Los AGCTs ocurren con mayor frecuencia después de la menopausia y tienen un pronóstico favorable. Las recurrencias agresivas, a menudo fatales, pueden ocurrir hasta en el 50% de los casos diagnosticados. Además, como dichos tumores crecen lentamente, pueden recaer hasta 30 años después de la extirpación del tumor primario.

La mayoría de estos tumores presentan una variante en el DNA del gen que codifica la proteína FOXL2. Por otra parte, existen variantes en FOXL2 heredadas por la línea germinal que son responsables del síndrome de blefarofimosis. Este síndrome es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por el subdesarrollo del párpado y con el desarrollo de insuficiencia ovárica prematura (POI, por las siglas en inglés) en las mujeres que lo padecen. La POI es una forma de infertilidad hereditaria en la que la menopausia se manifiesta a edades tan tempranas como 15 años. FOXL2 es una proteína que se une al DNA (Factor de transcripción) regulando la expresión de numerosos genes en diferentes tejidos incluyendo el tejido mesenquimal en desarrollo que dará lugar a los párpados y a los ovarios, así como en los ovarios de mujeres adultas. Su función es esencial para la diferenciación y el mantenimiento de los ovarios, así como para la represión del programa de diferenciación testicular durante el desarrollo embrionario.

La mayor parte de los tumores sólidos se caracterizan por presentar varias mutaciones en diferentes genes (oncogenes o genes supresores) que son los responsables causales del desarrollo y progresión del cáncer. Mediante la secuenciación masiva del genoma de AGCTs, se ha determinado desde hace más de una década que una de las numerosas mutaciones / alteraciones presentes en sus genomas se localiza en el gen FOXL2 en más del 90% de este tipo de tumores. La mutación descrita es idéntica en todos los AGCTs secuenciados y consiste en una mutación puntual en el gen FOXL2 (un cambio de la base C→G) que provoca la sustitución de un solo aminoácido de los 376 que constituyen la proteína completa FOXL2, esto es el cambio del aminoácido Cisteína (C) de la posición 134 por un triptófano (W), abreviado C134W.

En este punto, se desconoce si el resto de mutaciones encontradas en otros genes de estos mismos tumores cooperan con la versión mutada de FOXL2 en la generación de los tumores de ovario. Para tratar de abordar la causalidad de la mutación C134W, es decir si la sola presencia de esta variante es la única conductora (del inglés driver mutation) del inicio y progresión de los tumores de ovario, nuestro grupo ha desarrollado por primera vez un modelo de ratón que

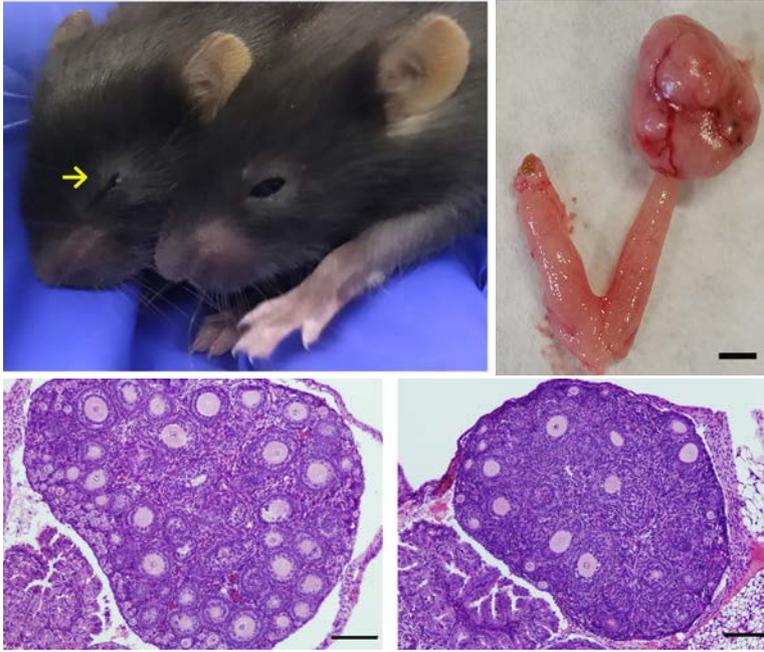
alberga en su gen FOXL2 la variante C134W presente en los tumores humanos para así poder evaluar *in vivo* el papel desconocido de FOXL2 en la iniciación y desarrollo tumoral.

Para nuestra sorpresa, los ratones portadores de una sola variante de FOXL2-C134W (heterocigotos) presentan la hipoplasia del párpado observada en el síndrome de blefarofimosis. Curiosamente, las hembras con dicha mutación presentaban una fertilidad reducida y lo que es más relevante desarrollaron AGCT espontáneamente a través de una progresión gradual de ovarios anormales con células de la granulosa aberrantes a ovarios con hiperplasia estromal y atipia, que finalmente dieron lugar a la aparición de tumores ováricos en la totalidad de los animales antes de los 18 meses de edad. Este proceso parece estar impulsado únicamente por la presencia de la variante FOXL2.

Los genes desregulados en los AGCTs de ratón exhibieron las características del cáncer y fueron consistentes con una ganancia de función del alelo mutado que afecta la señalización de TGF $\beta$ . Una comparación de estos datos con resultados previos en AGCT humanos indicó vías desreguladas similares. Finalmente, un análisis mutacional de los datos transcriptómicos de los AGCTs del ratón sugirió la ausencia de mutaciones conductoras adicionales además de FOXL2-C134W. Estos resultados proporcionan un claro ejemplo *in vivo* en el que la mutación de un solo gen desencadena el desarrollo de un tumor con profundas alteraciones en la expresión de numerosos genes cruciales para la homeostasis normal del ovario.

### **Declaración de importancia**

Hemos demostrado mediante la generación de un modelo de ratón con una mutación en FOXL2 característica de los tumores de células de la granulosa de adulto que la versión oncogénica FOXL2 C134W desplaza el transcriptoma normal del ovario hacia una firma de cáncer de células de la granulosa la cual de forma aislada impulsa la tumorigénesis.



Subdesarrollo del párpado en los ratones con la variante en FOXL2 presente en tumores humanos de ovario AGCTs. B) Tumor de ovario AGCT (derecha) desarrolladas espontáneamente en una ratona con la variante humana en FOXL2 C134W. Reducción en el número de folículos ováricos (causante de la insuficiencia ovárica prematura) en los ratones con la variante humanizada en FOXL2 (panel inferior derecha) en comparación con una hermana silvestre (panel inferior izquierda).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36409821/>