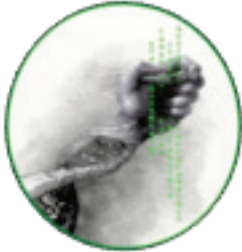


Cáncer, genes y genomas

Carlos López-Ofín

Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina
Instituto Universitario de Oncología, Universidad de Oviedo, 33006-Oviedo
clo@uniovi.es



El cáncer es una enfermedad cuya capacidad para hacernos sentir vulnerables parece aumentar cada día. Las previsiones de la Organización Mundial de la Salud para el año 2020 hablan de 16 millones de nuevos diagnósticos y 10 millones de víctimas mortales. Sin

embargo, pese a estos números abrumadores que casi asemejan el cáncer a una epidemia moderna, no estamos ante una patología reciente, basta recordar su origen para convencernos de ello. En efecto, tras la formación de las primeras células hace más de tres mil millones de años, la vida en nuestro planeta transcurrió en un ámbito exclusivamente unicelular. Milenio tras milenio, la vida unicelular dominó la Tierra hasta que hace unos 800 millones de años, una de estas células primigenias compartió con éxito su vida con otras semejantes, iniciando el proceso que las condujo a construir organismos multicelulares. Fue también en ese momento cuando comenzaron a gestarse las primeras vías que más tarde conducirían al cáncer.

El origen del cáncer

La adquisición de la pluricelularidad fue un indudable logro evolutivo al que debemos nuestra propia vida. Sin embargo, el proceso de generación de seres pluricelulares dejó necesariamente algunas deficiencias moleculares que nos proporcionaron ventajas evolutivas, pero que simultáneamente nos abocaron a la posibilidad de desarrollar procesos tumorales. El cáncer surge cuando una sola de los billones de células que cons-

truyen nuestro cuerpo se transforma, pierde su sentido altruista y se multiplica sin control intentando destruir al organismo al que hasta entonces contribuyó a modelar. Entre las deficiencias mecánicas intrínsecas a nuestra propia naturaleza pluricelular podemos señalar la falta de fidelidad en los mecanismos de replicación y reparación del ADN, la existencia de una compleja red de señalización inter- e intracelular susceptible de sufrir múltiples alteraciones y el mantenimiento en nuestros órganos y tejidos de un cierto número de células -incluyendo las células madre adultas- con gran potencial proliferativo o invasivo. Estas células son necesarias para afrontar procesos fisiológicos fundamentales como el desarrollo embrionario y además, participan activamente en el mantenimiento y defensa del organismo. La pérdida de los controles que permiten que la función de estas células se mantenga siempre en unos límites apropiados, conlleva la adquisición de las propiedades mitogénicas e invasivas características de las células transformadas que conforman los tumores malignos.

Afortunadamente, nuestro progreso evolutivo también nos ha proporcionado una serie de mecanismos biológicos para tratar de minimizar el potencial tumoral derivado de estas deficiencias surgidas de la pluricelularidad. Entre ellos podemos citar la capacidad replicativa finita de las células, la cuantiosa inversión en sistemas de reparación del daño genético, los programas de apoptosis o la eficacia de nuestro sistema inmune antitumoral. Pese a ello, es una realidad el hecho de que los organismos pluricelulares desarrollan tumores malignos, y en el caso de nuestra especie, con una frecuencia que ha venido aumentando en las últimas décadas. ¿Por qué sucede esto? Muy probablemente porque hemos ido adquiriendo una gran capacidad de interferir con nuestra propia naturaleza biológica a través de cambios en la dieta, exposición a agentes cancerígenos, o simplemente, por un incremento

notable en la esperanza de vida en buena parte de las sociedades actuales.

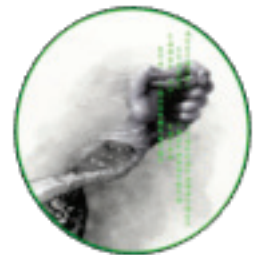
En suma, el cáncer es un proceso muy antiguo que surge como consecuencia inevitable de nuestra propia evolución. Aunque sólo podemos aventurar los mecanismos moleculares que generaron los primeros tumores, parece claro que el cáncer nos ha acompañado desde el principio de nuestra historia como especie. Más aún, los paleopatólogos han encontrado indicios de tumores óseos malignos en vértebras de dinosaurios del periodo Mesozoico, avalando la idea de la antigüedad de los procesos tumorales. También desde el principio, la búsqueda de soluciones frente al problema del cáncer ha sido amplia y diversa. Así, la cirugía, y después la quimioterapia y la radioterapia, aportaron respuestas precisas y evitaron que las palabras cáncer y muerte fuesen términos inseparables dentro de la misma ecuación, de forma que hoy muchos tumores malignos pueden curarse. Las últimas estadísticas indican que más del 50% de los pacientes con cáncer sobreviven a la enfermedad. Sin embargo, todos tenemos la triste certeza de que la curación de otros tumores nos obliga necesariamente a la exploración de soluciones adicionales.

Cáncer y Biología Molecular

Hace poco más de tres décadas, destacados científicos intuyeron que la Biología Molecular también podía aportar nuevas respuestas al problema del cáncer. En efecto, los avances en esta disciplina han contribuido a desvelar secretos importantes de los procesos tumorales y nos han mostrado que, esencialmente, el cáncer es el resultado de la acumulación de daño genético o epigenético en oncogenes, genes supresores y genes de mantenimiento de la integridad del ADN. También hemos aprendido que este daño se hereda de nuestros progenitores en un pequeño porcentaje de casos, pero que en la mayoría de las ocasiones se adquiere a lo largo de la vida por agresiones externas como las radiaciones solares, el tabaco, algunos virus, o simplemente por azar. Además, varias décadas de investigación molecular en Biología tumoral nos han enseñado que, tras la impresionante variabilidad clínica y biológica de los tumores malignos, hay una serie de características bioquímicas adquiri-

das por las células transformadas y compartidas por la mayoría de los tumores. Entre ellas podemos citar la adquisición de mecanismos autónomos de proliferación, la insensibilidad a las señales de inhibición del crecimiento celular, la generación de estrategias de resistencia a la apoptosis, la reprogramación metabólica, la deficiente o exagerada respuesta inmune a las células tumorales, la superación de la barrera de la mortalidad por reactivación de la telomerasa, el desarrollo de programas de angiogénesis que aporten el oxígeno y los nutrientes requeridos para la progresión tumoral y finalmente, la adquisición de una capacidad letal de invadir otros territorios corporales y generar metástasis. En efecto, una vez que las células tumorales alcanzan el torrente sanguíneo y se extienden por el cuerpo, la progresión tumoral se torna prácticamente irreversible.

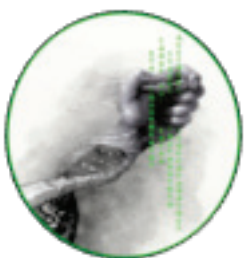
Tras esta información biológica básica sobre los mecanismos de progresión del cáncer, subyace el deseo de encontrar respuestas clínicas para tratar aquellos tumores para los que la Medicina todavía no ha encontrado respuestas. La resolución de la estructura tridimensional de las distintas proteínas asociadas al cáncer, la exploración de estrategias de letalidad sintética para diseñar terapias combinadas, el diseño de chips genéticos que permiten el análisis global de los cambios en la actividad génica durante la progresión de la enfermedad y la creación de animales transgénicos "humanizados" en los que se pueden examinar los mecanismos de desarrollo del cáncer y los efectos de nuevos fármacos antitumorales, constituyen aspectos que han dirigido muchos estudios recientes en el campo de la investigación oncológica. Sin embargo, la extraordinaria complejidad del cáncer nos obliga a ampliar nuestra mirada científica más allá de todas las aproximaciones actuales. En este sentido, el nuevo proyecto de los genomas del cáncer, constituye un hito fundamental en la investigación oncológica. El proyecto pretende determinar la secuencia completa de nucleótidos de al menos 500 genomas tumorales de pacientes con cada uno de los



tipos de cáncer más frecuentes, incluyendo enfermos con leucemia linfática crónica que es el proyecto que se está realizando en España bajo la dirección del Dr. E. Campo en el Hospital Clínico de Barcelona y de nuestro propio grupo en la Universidad de Oviedo.

El paisaje genético de la leucemia linfática crónica

La leucemia linfática crónica (LLC) es el tipo de neoplasia hematológica más frecuente en adultos y provoca la acumulación de linfocitos B en la sangre, la médula ósea, los nódulos linfáticos y el bazo. Los avances en el conocimiento de la biología molecular del cáncer durante las últimas décadas han permitido determinar que se trata de una enfermedad producida por la acumulación de daños genéticos en las células normales, pero hasta ahora la identificación de dichos cambios era un proceso lento y laborioso. Sin embargo, gracias a las nuevas tecnologías de secuenciación de ácidos nucleicos este proceso se ha acelerado de manera extraordinaria y nos ha permitido determinar la secuencia completa del genoma de las células tumorales de diversos pacientes con LLC y su comparación con la secuencia del genoma de las células sanas de los mismos individuos. Esta aproximación nos ha permitido comprobar que cada tumor ha sufrido más de mil mutaciones en su genoma. El posterior análisis de los genes mutados en un grupo de más de 300 pacientes con LLC nos ha llevado a identificar la existencia de varias mutaciones recurrentes, de forma que los mismos genes se encuentran dañados en distintos pacientes. Además, en algunos casos se han detectado exactamente las mismas mutaciones en pacientes distintos, lo cual es realmente extraordinario si recordamos que nuestro genoma posee 3.000 mil-



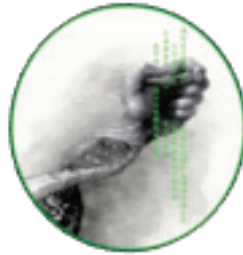
llones de nucleótidos y cualquiera de ellos podría ser susceptible de ser dañado. Entre los genes recurrentemente mutados hemos identificado los denominados NOTCH1, SF3B1, POT1, MYD88, XPO1 y SI, alguno

de los cuales no se habían encontrado alterados previamente en ningún tipo de cáncer, avalando así la relevancia de estas nuevas estrategias genómicas no dirigidas por hipótesis pero capaces de generarlas una vez analizados cuidadosamente los múltiples datos generados. Además, es importante resaltar que estudios paralelos nos han permitido definir las alteraciones epigenéticas más significativas de los pacientes con LLC, destacando fundamentalmente el hallazgo de la existencia de una reprogramación epigenética masiva en las células tumorales de estos enfermos que conduce a una hipometilación general en regiones no-promotoras de numerosos genes.

Finalmente, y pese al escaso tiempo transcurrido desde el inicio de este proyecto, debemos enfatizar que ya han comenzado a vislumbrarse sus importantes aplicaciones clínicas. Así, los resultados del proyecto genoma LLC, sumados a los de proyectos equivalentes sobre otros tumores, han permitido abrir una nueva vía hacia la identificación de los genes mutantes a los que los tumores se vuelven adictos, los cuales se están convirtiendo así en dianas preferentes de intervención terapéutica. Además, se han podido descubrir nuevos procesos, nuevos mecanismos y nuevas interacciones génicas que probablemente conducirán a nuevos tratamientos cuyas raíces surgirán de este viaje de exploración científica al minúsculo mundo nuclear en el que habitan los genomas. La investigación del cáncer entra así en una nueva era que promete la adquisición de un nuevo y profundo nivel de conocimiento científico pero que no oculta el largo camino que todavía debe recorrerse. Por ello, hay que entender que el desciframiento del genoma de los tumores malignos no va a representar la curación rápida y definitiva de todos los tipos de cáncer que hoy nos afectan, sino la posibilidad de ofrecer a los oncólogos toda la información biológica y molecular posible acerca de cada tumor, que facilite la futura instauración de los tratamientos más adecuados para cada paciente. Para lograr este objetivo todavía deberán superarse una serie de barreras científicas, técnicas y económicas que limitan las posibilidades actuales de estos proyectos. Además, esta mirada genómica global a la biografía del cáncer deberá completarse con complejos estudios funcionales que permitan definir cuáles son las mutaciones impulsoras o conductoras de la transformación maligna y cuáles

les son las denominadas pasajeras que actúan únicamente como meras acompañantes del proceso tumoral. En cualquier caso, y pese a estas incertidumbres que no son nunca ajenas al avance de la Ciencia, esperamos que el enorme progreso que se pretende alcanzar a través del estudio de los genomas del cáncer, llegue a ofrecer nuevas

respuestas a las numerosas cuestiones todavía abiertas en torno a una enfermedad que hace sentir muy de cerca la vulnerabilidad humana, pero que puede abordarse con una nueva perspectiva en esta fascinante era genómica que hemos comenzado a vivir.



130

Lecturas recomendadas para saber más:

- * Kulis M et al "Epigenetic analysis detects widespread gene-body DNA hypomethylation in chronic lymphocytic leukemia" *Nature Genetics* 44: 1236-1242 (2012)
- * Puente XS and López-Otín C "The evolutionary biography of chronic lymphocytic leukemia" *Nature Genetics* 44: 1236-1242 (2012)
- * Puente XS et al "Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukemia" *Nature* 475: 101-105 (2011)
- * Quesada V et al "Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia" *Nature Genetics* 44: 47-52 (2012)
- * Ramsay AJ, Quesada V, Foronda M, Conde L, Martínez-Trillos A, Villamor D, Rodríguez D, Kwarciak A, Garabaya C, Gallardo M, López-Guerra M, López-Guillermo A, Puente XS, Blasco MA, Campo E, and López-Otín C. "POT1 mutations cause telomere dysfunction in chronic lymphocytic leukemia" *Nature Genetics* 45: 526-530 (2013)