

03 DE FEBRERO DE 2000

Un "Linfochip" distingue linfomas genéticamente

Los investigadores han obtenido descripciones moleculares detalladas de una forma de linfoma revistiendo un chip de vidrio, del tamaño de aproximadamente dos estampillas, con casi 18.000 genes y grabando los patrones de expresión de estos genes.

Los experimentos del estudio del perfil de la expresión génica revelaron que el linfoma de células grandes y difusas de linaje B (DLBCL, por sus siglas en inglés) en realidad consiste en al menos dos formas distintas de cáncer.

"Ahora somos capaces de ver la individualidad de los tumores a nivel de los programas de expresión génica que determinan mucho de su comportamiento y capacidad."

— **Patrick O. Brown**

Los científicos creen que su logro incluye el haber hecho unas 1.8 millones de mediciones sistemáticas de la expresión génica en células normales y malignas mejorará el diagnóstico y tratamiento de esos linfomas particulares. Además, ellos dicen que el logro de su investigación es marcar el comienzo de una nueva era en la cual el estudio del perfil de la expresión génica se transformará en una herramienta clínica poderosa para revelar la naturaleza molecular detallada de los cánceres y de otras enfermedades.

"Este trabajo muestra que la descripción molecular de un tumor, que se obtiene por el análisis de microarreglos de ADN, en realidad puede ser interpretada como una imagen mucho más clara y detallada de la biología del tumor; y todo lo nuevo que podemos ver en esta imagen, realmente hace una diferencia para el paciente", dijo Patrick O. Brown, un investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), en la Facultad de Medicina, en la Universidad de Stanford.

"Mostramos que el estudio del perfil de la expresión génica de cánceres puede revelar nuevas enfermedades que tengan resultados clínicos diferentes", dijo Louis Staudt, un investigador superior, en el Instituto Nacional del Cáncer. "En particular, encontramos que el tipo más común de

linfoma no Hodgkin, linfoma de células grandes y difusas de linaje B en realidad consiste en dos tipos diferentes de enfermedades que pueden haber sido confundidas utilizando métodos de diagnóstico convencionales".

Los autores principales Brown y Staudt y un grupo de 30 científicos publicaron sus descubrimientos en número del 3 de febrero de 2000 de la revista *Nature*. Los coautores dirigidos, del artículo en *Nature*, son el exbecario de investigación HHMI-NIH Ash Alizadeh, en la Facultad de Medicina, en la Universidad de Stanford y Michael Eisen, quien ahora se encuentra en el Laboratorio Nacional Lawrence Berkeley.

En sus experimentos, los científicos procuraron crear un perfil sistemático del libreto genético del DLBCL, un cáncer agresivo en el cual los linfocitos B del sistema inmune proliferan descontroladamente. Si bien el DLBCL ha sido clasificado tradicionalmente como un solo cáncer, los pacientes que sufren esta enfermedad muestran diversas respuestas a la quimioterapia, soltando la pregunta de que si la enfermedad puede ser más de un cáncer. Mientras que el 40 por ciento de los 25.000 casos que ocurren cada año responde bien al tratamiento, la mayoría de los pacientes rápidamente sucumbe al cáncer.

"Es una enfermedad que ha sido reconocida por mucho tiempo como un desafío clínico innegable, por la heterogeneidad en el comportamiento clínico de los tumores", dijo Brown. "Y a pesar de una gran cuota de esfuerzo, los patólogos han sido incapaces de obtener un conjunto de criterios para el diagnóstico que les permita subdividir esta enfermedad en dos grupos distintos, que sirvan para predecir con seguridad los resultados clínicos".

Para distinguir los subtipos genéticos de DLBCL, los investigadores crearon un "Linfochip" especializado, un microarreglo de ADN que consiste en genes expresados preferencialmente en células linfoides y también en genes, que se sabe o se piensa, que pueden jugar un papel en el cáncer o en funciones normales del sistema inmune. El Linfochip incluye casi 18.000 de estos genes y los mismos revisten un chip de vidrio del tamaño de dos veces una estampilla.

Los investigadores pueden ver la actividad genética en células B normales y cancerosas al coleccionar y marcar los transcritos de los genes con un colorante fluorescente y embeber el Linfochip con esos transcritos marcados fluorescentemente. Al buscar el color y la intensidad de la fluorescencia de cada gen, los investigadores fueron capaces de determinar el nivel de actividad de cada gen presente en el microarreglo.

Los análisis matemáticos de la enorme masa de datos de la actividad de los genes indicó que el DLBCL en realidad podría consistir en más de un cáncer debido a que muestras de DLBCL mostraron gran variación en los patrones de expresión de cientos de genes. Los investigadores notaron que una de las principales vías por la cual los programas de expresión génica de los tumores variaba, era la expresión de un gran grupo de genes que están asociados normalmente con un estado particular en el desarrollo de las células normales B.

"Sin embargo, los análisis estadísticos de estos datos también revelaron la presencia de grupos de tumores con patrones de expresión génica similares. Notamos que uno de estos grupos de tumores expresó un gran grupo de genes que normalmente están expresados en un estadio específico en el desarrollo de las células B, mientras que los tumores restantes expresaron un conjunto de genes característicos de estadios más tardíos en el desarrollo", dijo Eisen.

Esto atrajo la atención de los investigadores porque ellos sabían que uno de los más importantes determinantes de la biología de una célula tumoral es el tipo celular normal del cual el tumor surge, dijo Brown. Los investigadores determinaron que DLBCL podría ser categorizado en dos clases distintas, basados en la similitud general del tumor en el patrón de expresión de los genes involucrados en el desarrollo de las células B y en su activación.

Los investigadores también encontraron que esta distinción analítica era reflejada en los resultados clínicos de pacientes con DLBCL. Aquellos pacientes con cánceres del segundo subtipo genético tendían a tener un curso clínico mucho más desdichado, muriendo en una proporción mucho mayor. "Los pacientes con estas dos enfermedades difieren significativamente en la supervivencia a largo plazo, luego de la quimioterapia estándar", dijo Staudt. "Estos resultados tendrán importancia práctica para los pacientes cancerosos porque el perfil molecular de las células cancerosas de un paciente podría ser usado para guiar a los pacientes hacia la terapia que, probablemente, sea la más exitosa para ellos".

Brown agregó que tales distinciones moleculares nuevas entre cánceres probablemente podrían permitir tratamientos más específicos y una mayor comprensión de la biología básica de los tumores.

"Las diferencias que estamos viendo se encuentran a nivel de los sistemas moleculares y regulatorios, que son los blancos de las drogas anticancerígenas actuales y futuras", dijo. "Por lo tanto, no sólo sirven para clasificar mejor a los tumores sino que también sugieren vías en las cuales podríamos ajustar tratamientos específicos para cada tipo de cáncer molecular distinto que podamos identificar".

Brown enfatiza que en el caso del DLBCL, el estudio del perfil de la expresión génica de un grupo mayor de pacientes podría revelar subtipos distintos adicionales. Como evidencia, citó los descubrimientos de investigadores en los que se muestra que algunos pacientes de cada uno de los grupos evolucionan clínicamente ya sea mejor o peor que otros, insinuando la presencia de subtipos de la enfermedad aún no descubiertos.