

08 DE FEBRERO DE 2005

## Patrón genético predeciría la supervivencia en el cáncer de mama

Unos investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han descubierto que la activación de componentes específicos de la maquinaria genética utilizada para cicatrizar una herida también podría servir para predecir de forma eficaz qué cánceres de mama pueden diseminarse y qué mujeres pueden sobrevivir a la enfermedad.

Los investigadores dijeron que sus resultados darían a los médicos clínicos una herramienta importante para planear terapias contra el cáncer de mama -por ejemplo, les ayudaría a distinguir a los pacientes que se beneficiarán de la quimioterapia de los que probablemente no-. Los nuevos resultados se basan en estudios anteriores que demostraron que la activación de los genes involucrados en la reparación de heridas también es una característica que comparten los cánceres de tejidos epiteliales, tales como los de mama, pulmón y estómago.

---

**"Los médicos no desean simplemente escoger a un factor de prognosis cualquiera y utilizarlo en forma aislada. Por el contrario, desean poder tener en cuenta toda la información disponible para decidir cuál es el mejor tratamiento."**

— **Patrick O. Brown**

---

Los investigadores, conducido por Marc van de Vijver, del Instituto para el Cáncer de los Países Bajos, y el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Patrick O. Brown, publicaron sus resultados en el número del 8 de febrero de 2005, en la edición avanzada de Internet de *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Brown, el estudiante postdoctoral Howard Chang y sus colegas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford realizaron los estudios en colaboración con investigadores del Instituto para el Cáncer de los Países Bajos, Rosetta Inpharmatics, en Seattle, y el Hospital Norwegian Radium.

En estudios anteriores publicados el año pasado en la revista de acceso abierto *PLoS Biology*, Brown, Chang y sus colegas descubrieron que el tratamiento cultivos de células de piel, llamadas fibroblastos, con suero

sanguíneo -activador importante de la cicatrización de heridas- activa un conjunto característico de genes de respuesta a heridas. También se pensaba que tales genes -que activan la migración celular, la remodelación de tejidos, el crecimiento de vasos sanguíneos y otros procesos de curación de heridas- estaban activados en cánceres. De hecho, los investigadores encontraron en los estudios anteriores que el “patrón genético de respuesta a heridas” predice una supervivencia pobre y una mayor metástasis en cánceres de mama, pulmón y estómago.

“Esos estudios iniciales mostraron una fuerte relación patogenética entre la respuesta a heridas y el cáncer y proporcionaron un modelo experimental que pudimos utilizar para estudiar los mecanismos subyacentes”, dijo Brown. “En segundo lugar, sugirieron de forma contundente que el patrón molecular de respuesta a heridas sería una herramienta clínica útil para identificar en estadios tempranos los cánceres que tienen un alto riesgo de progresión”.

Para probar el valor de prognosis del patrón de respuesta a heridas, Brown y Chang trabajaron en colaboración con van de Vijver y sus colegas para aplicar el análisis. Utilizaron el patrón en un grupo de 295 pacientes con cáncer de mama del Instituto para el Cáncer de los Países Bajos. Estos pacientes habían recibido un perfil genético como parte de un estudio anterior para determinar el valor de prognosis de 70 genes que se habían demostrado correlacionaban con la progresión del cáncer.

“Los datos de este grupo de pacientes fueron particularmente valiosos porque éste es el grupo más grande de pacientes a los que se les ha hecho estos perfiles de expresión génica y para los cuales hay un seguimiento a largo plazo y mucha otra información clínica”, dijo Brown. “Esto nos dio la oportunidad de obtener una prueba independiente y fuerte del funcionamiento del patrón de curación de heridas. Además, pudimos comparar su funcionamiento con marcadores de riesgo clínicos clásicos y pudimos aprender cómo integrar mejor esa información con la proveniente de otras características de expresión génica”.

La integración de factores de prognosis múltiples será importante para su aplicación clínica, dijo Brown, porque los “los médicos no desean simplemente escoger a un factor de prognosis cualquiera y utilizarlo en forma aislada. Por el contrario, desean poder tener en cuenta toda la información disponible para decidir cuál es el mejor tratamiento”.

Cuando los investigadores integraron el patrón de respuestas a heridas con los datos genéticos de los pacientes, encontraron que proporcionaba información de prognosis nueva y útil. Los cánceres de mama con patrón genético de respuesta a heridas activa tenían el doble de posibilidad de tener recaída con metástasis y tenían el triple de posibilidad de morir en un periodo de 10 años cuando se los comparaba con pacientes con patrón de heridas “quiescente”.

Los investigadores luego incorporaron el patrón de respuesta a heridas a un modelo analítico que incluía otros parámetros clínicos -como el estado de los ganglios linfáticos, el estado del receptor de estrógeno, el tamaño del tumor y el grado histológico-, características que se utilizan tradicionalmente para

predecir riesgo. Luego, probaron ese modelo en un escenario clínico en el que se toma una decisión para ver qué tan bien el modelo podía determinar el valor del tratamiento de pacientes con quimioterapia auxiliar además de cirugía y de radioterapia. A pesar de que la quimioterapia auxiliar mejora los resultados en las personas con alto riesgo de metástasis, la exposición a la quimioterapia para los pacientes que no la necesitan presenta un riesgo injustificable.

Dado que los investigadores ya tenían los resultados de tal tratamiento como parte de los datos de los pacientes, pudieron determinar qué tan bien su modelo integrado predecía el valor del tratamiento. Los investigadores también pudieron utilizar los datos para analizar la eficacia con la que el patrón de respuesta a heridas contribuía a la decisión de realizar un tratamiento en particular.

“Lo que encontramos fue una sorpresa -que el patrón de respuesta a heridas fuera el que proveyera la mayor parte de la información-”, dijo Brown. “No es redundante y proporciona mucha más información independiente de la que hubiéramos obtenido al observar todos los marcadores de pronóstico clásicos”.

Los investigadores también encontraron que cuando integraban tres patrones distintos de expresión génica, incluyendo el patrón de respuesta a heridas, para evaluar a los pacientes, todos dieron predicciones consistentes de resultados.

“Creo que descubriremos más de estos patrones de expresión génica que reflejen características fisiológicas específicas de tumores que luego podremos integrar en mejores modelos de predicción”, dijo Brown. “Y serán mucho mejores para predecir el riesgo de metástasis y la progresión de pacientes individuales que los marcadores de pronóstico clínicos que se utilizan ahora. Y a medida que mejoremos la predicción de si un cáncer puede repetirse o hacer metástasis, podremos hacer un mejor balance de los riesgos y las ventajas de tratamientos tales como la quimioterapia”.

“Este trabajo demuestra una estrategia emergente y una manera de observar de forma más inteligente los datos de microarreglos”, dijo James Jacobson, jefe de la División de Tecnología y Biomarcadores de Diagnóstico del Instituto Nacional del Cáncer. “Varias estrategias como ésta se están desarrollando. Necesitarán evaluación clínica adicional, pero pienso que son muy prometedoras. Los datos parecen correlacionarse con parámetros clínicos importantes y lo que es quizás más importante, podrían darnos blancos de ataque adicionales para terapias”.

Actualmente, Brown y sus colegas están desarrollando análisis más simples que los microarreglos de ADN complejos que utilizaron para analizar la actividad génica en este estudio para medir el patrón de respuesta a heridas. Estos análisis en desarrollo -que podrían utilizarse más fácilmente en laboratorios clínicos- utilizan marcadores basados en anticuerpos que reaccionan con proteínas producidas por genes de respuesta a heridas activados para definir el patrón de respuesta a heridas.

Brown acentuó que la creciente relación entre el patrón de respuesta a heridas y el cáncer hace que la maquinaria de respuesta a heridas sea un blanco de ataque de estudio aún más importante para entender a tales cánceres.

“Tenemos un modelo de cultivo de células en el cual podemos explorar los mecanismos de señalización molecular que están involucrados en la regulación de esta respuesta”, dijo. “Y si encontramos que algunos de estos elementos moleculares tienen una función causal en la promoción de la progresión y la metástasis, tendremos un camino que puede usarse para desarrollar inhibidores de esta respuesta”.