

04 DE SEPTIEMBRE DE 2008

Estudios detectan numerosas alteraciones genéticas desconocidas en cánceres pancreáticos y cerebrales

Mediante el examen genético más detallado de cualquier tumor humano que se haya realizado hasta el momento, investigadores del HHMI han encontrado que en tumores pancreáticos y cerebrales una variedad de genes están rotos, hiperactivos o desaparecen. Algunos de estos cambios genéticos eran desconocidos y podrían proporcionar nuevas pistas para mejores diagnósticos y terapias para estos cánceres devastadores.

Los descubrimientos, descritos en dos informes publicados el 4 de septiembre de 2008, en *Science Express*, que proporciona una publicación electrónica avanzada de artículos seleccionados de *Science*, surgieron de la secuenciación de casi todos los genes productores de proteínas de cánceres pancreáticos y glioblastomas, que es la forma más común de tumores cerebrales. El estudio agrega numerosos piezas a la conocida lista de partes de estos cánceres, aunque se necesita de investigación adicional para determinar qué cambios genéticos activan realmente el desarrollo o la diseminación de la enfermedad.

"Sugiere que quizá incluso no debiéramos centrarnos tanto en los genes individuales que están mutados. En cambio, debemos pensar en las vías funcionales en los cuales funcionan estos genes. Ésta es una manera distinta de ver la forma en la que se desarrolla el cáncer."

— Bert Vogelstein

El investigador del HHMI, Bert Vogelstein, y sus colegas en el Centro Oncológico Kimmel de Johns Hopkins, en colaboración con investigadores de la Universidad de Duke y de otras partes, secuenciaron 20.661 genes de células provenientes de 24 pacientes con cáncer pancreático y de 22 pacientes con glioblastoma. El equipo identificó que centenares de mutaciones genéticas estaban asociadas con los cánceres. Los investigadores también encontraron numerosos casos donde las células tumorales tenían demasiadas o pocas copias de un gen. El cáncer pancreático típico contenía 63

alteraciones genéticas, mientras que el tumor cerebral promedio contenía 60. Mediante la utilización de una secuenciación de última generación, los investigadores también determinaron de forma exhaustiva los cambios en niveles de actividad génica.

Los resultados combinados de ambos estudios sugieren que una pequeña cantidad de genes comúnmente mutados -o montañas- y un número mucho más grande de cambios genéticos más extraños y de baja frecuencia -colinas- causan estos cánceres, dijeron los investigadores.

Los autores dijeron que sus resultados demuestran que análisis genéticos de la amplitud del genoma pueden identificar alteraciones genéticas precisas que posiblemente sean las responsables de la desregulación de vías en el tumor de cada paciente. Encontraron que cada tumor individual tenía su propia variedad particular de cambios génicos. Si se tiene 100 pacientes, se tiene 100 enfermedades distintas, dijo Vogelstein, que es coautor de correspondencia del artículo de *Science* con los investigadores de Johns Hopkins Victor E. Velculescu y Kenneth W. Kinzler. Pero esto no sorprenderá a los oncólogos clínicos porque ellos ven de qué forma cada paciente es diferente en cuanto a la manera en que se comporta el tumor y responde al tratamiento.

El biólogo de cáncer Tyler Jacks, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en el Instituto de Tecnología de Massachusetts, que no estuvo involucrado en los estudios, dijo que no se sorprendió por el gran número de mutaciones génicas infrecuentes -principalmente porque Vogelstein y sus colegas publicaron en 2007 que habían encontrado que el cáncer de mama y el de colon son genéticamente complejos-. Pero si se le hubiera preguntado hace tres años, habría dado una respuesta distinta, dijo Jacks.

Vogelstein dijo que sólo el número y la variabilidad de cambios genéticos en los tumores presentan un desafío para una de las metas principales de la medicina personalizada -la identificación de tantas mutaciones que causen cáncer como sea posible y el desarrollo de un conjunto de drogas diseñadas para atacar una mutación específica-.

Jacks reconoció que los investigadores del cáncer habrían preferido que el paisaje de mutaciones de los tumores consistiera principalmente en montañas de alta frecuencia, dado que éstas son blancos atractivos para el diseño de nuevas drogas. Dijo que con el uso de tecnologías de secuenciación de ADN convencionales estas montañas prominentes eran las mutaciones que se asociaban más fácilmente al cáncer. Pero a medida que los nuevos métodos hacen posible la secuenciación de casi todos los genes en una muestra tumoral, los investigadores están comenzando a reconocer que el paisaje está lleno de cambios, la mayoría de los cuales ocurre a baja frecuencia.

Sugiere que quizá incluso no debiéramos centrarnos tanto en los genes individuales que están mutados, dijo Vogelstein. En cambio, debemos pensar en las vías funcionales en las cuales funcionan estos genes. Ésta es una manera distinta de ver la forma en la que se desarrolla el cáncer.

De hecho, muchas de las anomalías genéticas se podían agrupar en unidades funcionales. Por ejemplo, cuando analizaron el ADN de 24 cánceres pancreáticos, los científicos identificaron 12 vías de señalización centrales que eran anormales en la gran mayoría de los tumores. Algunas de esas vías regulan la apoptosis -muerte celular programada- o la reparación del ADN dañado. Otras alteran vías de control del índice de división celular, influyen en cuán firmemente se adhieren las células o determinan su capacidad de invadir tejidos próximos.

En las muestras de tumores cerebrales, el examen encontró que los genes mutados se podían agrupar en vías similares, tales como las que controlan el crecimiento y la apoptosis. Sin embargo, algunas de las mutaciones recientemente encontradas tuvieron lugar en vías involucradas en procesos de señalización del sistema nervioso que anteriormente no se sabía estaban alterados en ninguna forma de cáncer. Los científicos especulan que esta vía puede ser específica para la tumorigénesis de células gliales.

De forma semejante, un cambio genético particular descubierto por el examen fue encontrado exclusivamente en tumores cerebrales. Esa mutación fue particularmente interesante por su posible importancia clínica a corto plazo. Mutaciones específicas en el gen *IDH1* dehidrogenasa isocitrato fueron encontradas en el 12 por ciento de los tumores cerebrales. Fueron encontradas en casi todos los casos de glioblastomas secundarios -que se desarrollan a partir de tumores de grado bajo- pero raramente en glioblastomas primarios de grado alto. También tendieron a afectar a pacientes más jóvenes (edad media de 33 años en comparación con la edad de 53 años en el caso de pacientes sin mutaciones). Los pacientes cuyos tumores cerebrales tenían la mutación *IDH1* vivieron significativamente más tiempo con su cáncer que los que no la tenían.

Aunque no se sabe cómo la mutación *IDH1* contribuye al cáncer, Vogelstein dijo que podría ayudar a identificar a los individuos que pueden tener mejores resultados. Con investigación adicional, es concebible que la mutación pueda tener relevancia terapéutica, dijo.

Al igual que los resultados del grupo de Vogelstein de 2007 sobre el cáncer de mama y de colon, el nuevo estudio sugiere que muchas de estas enfermedades no son causadas por unos pocos cambios genéticos importantes, sino por una clase grande de culpables de menor importancia. No se sabe cómo se puede enfrentar esta multiplicidad de activadores de cáncer, pero los autores de los dos artículos dicen que puede forzar un cambio en el énfasis del desarrollo de drogas. Escribieron que la mayor esperanza de nuevas terapias, puede yacer en el descubrimiento de agentes que afecten los efectos fisiológicos de las vías y procesos alterados, en lugar de componentes genéticos individuales.