

31 DE ENERO DE 2002

Nuevo análisis para detectar gen que causa cáncer de colon

Unos investigadores han desarrollado una técnica que detecta, en la materia fecal, pequeñas cantidades de un gen que produce cáncer de colon. Con las mejoras previstas, la técnica podría convertirse en un análisis específico y no invasivo para detectar el cáncer colorrectal en estadios tempranos. Este debería mejorar las posibilidades que los pacientes tienen de curarse.

Los investigadores publicaron los primeros ensayos de factibilidad del nuevo análisis para detectar mutaciones en el gen *APC* que causa cáncer, en el número del 31 de enero de 2002, de la revista *New England Journal of Medicine*. Detectaron mutaciones génicas en cerca del 60 por ciento de los pacientes examinados que presentaban los primeros estadios de cáncer colorrectal. No se encontraron análisis falsos positivos en los pacientes que no tenían cáncer.

"Básicamente, estábamos buscando una aguja en un pajar, pero la búsqueda era aún más complicada porque debido a la diversidad de mutaciones, ni siquiera sabíamos el tamaño o la forma de la aguja."

— Bert Vogelstein

“Las muertes producidas por el cáncer de colon se pueden prevenir totalmente mediante la detección precoz”, dijo el investigador del Instituto Médico Howard Hughes Bert Vogelstein, autor senior del estudio. “Si los cánceres de colon se detectan lo suficientemente temprano, antes de que se diseminen, son curables con métodos quirúrgicos directos o métodos colonoscópicos”, dijo.

Vogelstein y sus colegas en el Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center de la Universidad Johns Hopkins, colaboraron con investigadores de Exact Sciences Corp. en Maynard, Massachusetts, de la Universidad de Uppsala en Suecia, de la Clínica Lahey en Burlington, Massachusetts, y del M.D. Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas.

Una de las ideas que motivó a los investigadores fue la necesidad de un análisis específico y no invasivo que se pudiera aplicar ampliamente, y de esa forma aumentar el número de personas que se beneficien con la detección precoz. “Los exámenes actuales, tales como la colonoscopia y la detección de sangre oculta en la materia fecal, tienen problemas significativos. Las colonoscopías son invasivas y no hay suficientes colonoscopistas profesionales en el país para realizar los exámenes, incluso aún si las personas estuvieran dispuestas a someterse a ellos. Y si bien las pruebas para encontrar sangre oculta en la materia fecal son útiles, tienen varios problemas que han alentado la búsqueda de exámenes no invasivos y más específicos para la detección precoz de los cánceres colorrectales”, dijo Vogelstein.

El gen *APC* fue descubierto en 1991 por los grupos conducidos por Vogelstein y Kenneth W. Kinzler en Johns Hopkins, el exinvestigador del HHMI Raymond White en la Universidad de Utah y Yusuke Nakamura en la Universidad de Tokio. Se eligió al gen *APC* para el nuevo análisis dado que desempeña una función única en la patogénesis del cáncer de colon. “Los exámenes que se basan en estudios genéticos tienen ventajas sobre las pruebas de sangre oculta en la materia fecal, dado que las mutaciones en estos genes no son únicamente marcadores de la enfermedad, sino que también conducen a ella. Y las mutaciones en *APC* inician el cáncer, así que están presentes desde el primer momento en todas las células cancerosas”. *APC* es un gen supresor tumoral de las células, y cuando la mutación elimina su función, las células toman una vía que las lleva hacia la malignidad.

Al poco tiempo de empezar, los investigadores se encontraron con problemas para detectar, en las muestras de materia fecal, las mutaciones en el gen *APC*. Mientras que las mutaciones en *APC* se encuentran en casi todos los tumores, sólo están presentes en 250 moléculas de *APC* presentes en la materia fecal; el resto proviene de células normales esparcidas en las heces. Por otra parte, el ADN humano sólo representa cerca de una millonésima parte del ADN total que se encuentra en las muestras de materia fecal, dijo Vogelstein; la mayoría del ADN presente en heces proviene de bacterias. Finalmente, las mutaciones en *APC* pueden ser de distintos tipos y pueden ocurrir en cualquier parte de una región del gen que tiene alrededor de mil nucleótidos, lo que hace que las mutaciones sean especialmente difíciles de detectar de forma consistente.

Los científicos evitaron estos problemas perfeccionando las técnicas para aislar el ADN humano de las muestras de materia fecal, y para aislar y amplificar las largas porciones de ADN que son necesarias para detectar las mutaciones en *APC*. La clave para detectar las mutaciones en *APC* fue el desarrollo de un nuevo método analítico que los investigadores llamaron “fraccionamiento digital de proteína”.

“Básicamente, estábamos buscando una aguja en un pajar, pero la búsqueda era aún más complicada porque debido a la diversidad de mutaciones, ni siquiera sabíamos el tamaño o la forma de la aguja”, dijo. “Encontramos que si separábamos la muestra en varias muestras más pequeñas como si estuviéramos separando un gran pajar en pajaritos minúsculos eso hacía mucho

más probable que detectáramos las ‘agujas’, o las mutaciones en *APC*”. Los científicos también se basaron en el conocimiento de que todas las mutaciones detienen la producción de proteínas del gen *APC*, dando como resultado proteínas truncadas que se pueden detectar gracias a su método.

Para probar la viabilidad del análisis, los científicos lo aplicaron a muestras de materia fecal provenientes de 28 pacientes con cáncer de colon, de 18 pacientes con adenomas benignos tumores que a menudo llegan a ser malignos y de 28 personas sanas. “Queríamos probar los casos más difíciles, así que elegimos a pacientes con estadios tempranos de cáncer y a pacientes con cánceres premalignos; en principio ambos tipos de cánceres se podrían curar mediante cirugía rutinaria, si fueran detectados a tiempo”, dijo Vogelstein.

Usando el análisis, los investigadores detectaron mutaciones en el gen *APC*, en el 61 por ciento de los pacientes con cáncer colorrectal; en el 50 por ciento de los pacientes con adenomas; y en ninguna de las personas sanas.

“Estos porcentajes se comparan favorablemente tanto en sensibilidad como en especificidad con otras pruebas extensamente usadas para la detección precoz del cáncer, incluyendo la mamografía y el Papanicolau”, dijo Vogelstein. “Creemos que podemos aumentar la sensibilidad a más del 70 por ciento con sólo analizar más moléculas de *APC* en cada muestra”.

La ausencia de falsos positivos hace al análisis particularmente atractivo para buscar las mutaciones, dijo. “Una razón que explica el relativo bajo acatamiento de otras pruebas no invasivas es la falta de confianza, debido a los falsos positivos que producen esas pruebas”, dijo Vogelstein. “Pero si se observa una mutación con este análisis, los resultados que hasta ahora hemos obtenido sugieren que es muy probable que haya un cáncer o una lesión premaligna en el colon o en el recto del paciente”.

Algún día los médicos podrían combinar el análisis de *APC* con otra prueba diseñada para detectar mutaciones en un gen llamado *BAT26*, que Vogelstein y sus colegas publicaron en el número del 2 de febrero de 2002, de la revista médica británica, *The Lancet*. “Este ensayo complementario podría detectar una fracción significativa de cánceres que se podrían pasar por alto con los análisis de *APC*, y con la combinación de las pruebas probablemente se podría detectar a más del 80 por ciento de las lesiones”, dijo.

Vogelstein dijo que no anticipa ningún problema técnico insuperable en la transformación del análisis de *APC* en un examen clínico potencialmente rentable. Advirtió que se necesitará un estudio mayor que repita las altas especificidad y sensibilidad de los resultados iniciales, antes de que la prueba pueda ser considerada para un potencial uso clínico. Y en los próximos años, Vogelstein espera que la ciencia proteómica proporcione avances en el análisis de las proteínas, lo que hará aún más sencillo el análisis de las proteínas truncadas que se detectan en estos análisis.