
Nueva era de investigación en cáncer

Cancer research new era

M.J. Calasanz

El cáncer es una enfermedad genética, por lo que el mayor conocimiento de la secuencia y organización del genoma, impulsado por la publicación de la secuencia completa del genoma humano y el desarrollo de herramientas bioinformáticas, facilita el conocimiento de los mecanismos genéticos que subyacen al origen y desarrollo de tumores y proporciona un nuevo escenario en la investigación biomédica.

Esta nueva era de investigación oncológica incluye, entre otras áreas: el diseño de nuevos tests de diagnóstico genético más sofisticados; una mayor rapidez en la caracterización molecular de las alteraciones cromosómicas nuevas, y por tanto, en el hallazgo de nuevos marcadores biológicos (identificación de nuevos genes implicados que constituyen dianas terapéuticas); la redefinición de enfermedades (en base al conocimiento de sus mecanismos moleculares); y el desarrollo de nuevos fármacos específicos que actúen sobre la diana molecular responsable de la enfermedad. En definitiva, las nuevas estrategias de investigación biomédica suponen un mayor conocimiento de la patogénesis y de la terapia de numerosas enfermedades oncológicas y tienen un gran impacto tanto en la investigación básica en cáncer, y cada vez con mayor frecuencia, en la práctica clínica.

Aunque los factores ambientales ciertamente juegan un papel, el punto de vista dominante por lo que respecta a las bases moleculares del cáncer consiste en la acumulación de mutaciones (cambios) en el genoma de una única célula que causan su transformación neoplásica. Estas mutaciones confieren una ventaja proliferativa a la célula, se rompe el equilibrio de las señales celulares y se produce una división celular incontrolada de las células genéticamente dañadas. Las mutaciones afectan fundamentalmente a tres tipos de genes: protooncogenes, genes supresores de tumores y genes de repa-

Correspondencia:

M^a José Calasanz Abinzano
Dpto. de Genética
Universidad de Navarra
31008 Pamplona

Dpto. de Genética. Universidad de
Navarra. Pamplona.

ración de ADN y, para entender esta nueva era de investigación en el cáncer y el desarrollo de las nuevas terapias, es preciso conocer a fondo la estructura, organización y función del material hereditario el ADN. Con este mayor conocimiento del genoma humano, así como el desarrollo de importantes avances técnicos, se abre una nueva era que incluye a la genómica funcional, la proteómica, la farmacogenómica, entre otras disciplinas.

Uno de los elementos claves en este nuevo escenario de investigación es el desarrollo de la tecnología de microarrays. Los nuevos sistemas de investigación de enfermedades como el cáncer suponen la utilización de sistemas robotizados que permiten analizar miles de genes o miles de proteínas en un único ensayo. El desarrollo de estas nuevas plataformas de análisis genético permiten no sólo establecer nuevas clasificaciones en las neoplasias humanas, sino también diseñar nuevas estrategias diagnósticas más sensibles y específicas. Este nuevos métodos de clasificación del cáncer, respecto al tradicional, ayudan a predecir la evolución y seleccionar la terapia más adecuada. La primera evidencia que permitió distinguir subgrupos de cáncer, utilizando esta nueva tecnología de microarrays de expresión génica, se presenta en 1999. Golub y col no sólo clasifican dos tipos en leucemias agudas, según su perfil de expresión génica, sino que utilizan el perfil genético para predecir la respuesta a la quimioterapia. Sólo un año después Alizadeh, usando una aproximación similar, subclasifica linfomas difusos de célula grande (DLBCL), uno de los LNH más frecuentes y de gran heterogeneidad clínica. Los perfiles de expresión identificaron dos grupos distintos de DLBCL y se correlacionaban con la repuesta al tratamiento. El siguiente hito de cómo el perfil de expresión de un tumor puede ayudar a predecir su evolución ha sido en cáncer de mama, definiéndose el potencial metastásico del tumor por los perfiles de expresión génica específicos de los tumores primarios. Actualmente son muy numerosos los trabajos en investigación oncológica que utilizan la tecnología de microarrays.

Estas nuevas tecnologías de análisis genético masivo están proporcionando herramientas para trasladar la investigación genómica a la investigación biológica y clínica. Y aunque, debido a su complejidad técnica, es todavía pronto para ver el efecto global de esta tecnología en la práctica clínica, convertido por ejemplo en kits diagnósticos, éstos y otros estudios basados en microarrays ofrecen un enorme potencial para avanzar en la investigación de numerosas enfermedades humanas.

Otro de los elementos claves en investigación biomédica es el desarrollo de nuevos fármacos. El conocimiento de los

mecanismos genéticos responsables del cáncer contribuye al desarrollo de fármacos que actúan en la diana molecular responsable de la neoplasia. La primera de estas terapias diana fue el anticuerpo monoclonal trastuzumab (Herceptin) que bloquea el receptor del Her2 que está sobreexpresado por amplificación génica en el 25% de pacientes con cáncer de mama. Los pacientes con esta amplificación tienen peor pronóstico, pero se demostró en un ensayo clínico que las mujeres con cáncer de mama avanzado que recibían este nuevo fármaco respondían mejor que aquellas que sólo recibían quimioterapia convencional.

Con el trastuzumab quedó demostrado que los tratamientos que actúan sobre una diana molecular podían ser utilizados en cáncer, pero el éxito del imatinib mesilato (Glivec), un inhibidor de tirosin kinasas en LMC, y tumores del estroma gastrointestinal (GIST), ha iniciado una nueva era en la terapia del cáncer y cambiado nuestra mentalidad acerca del potencial de este tipo de tratamientos en cáncer. Imatinib mesilato fue diseñado para bloquear el sitio activo con actividad tirosin kinasa de la proteína diana BCR-ABL, y el primer ensayo con imatinib demostró que el 98% de los pacientes con LMC resistentes a otras terapias respondían. Glivec es utilizado desde 2003 en nuestro país en primera línea en LMC. De igual relevancia es saber, no sólo qué pacientes responderán a este tipo de fármacos, sino saber cuáles desarrollarán resistencias. Una de las causas más comunes de resistencia a imatinib es una mutación en el dominio quinasa de ABL que afecta a la interacción del fármaco con la kinasa.

Gefitinib (Iressa) es otro fármaco anti-tirosin quinasa que bloquea la actividad tirosin quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que está sobreexpresado en el 40-80% de los pacientes con cáncer de pulmón. Debido a la falta de beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia de pacientes tratados con gefitinib, demostrado en el ensayo clínico ISEL (*Iressa Survival Evaluation in lung cancer*), el uso de gefitinib ha sido limitado por la US FDA. De hecho, sólo resulta efectivo en un 10-19% de los pacientes. No obstante, varios grupos han demostrado que los pacientes con cáncer de pulmón que responden a gefitinib, tienen mutaciones específicas próximas al bolsillo ATP donde actúa el fármaco, mientras que los pacientes que no responden no tienen estas mutaciones en el gen EGFR. Estos resultados proporcionan la base racional para el concepto de terapia personalizada en pacientes oncológicos, de acuerdo al status mutacional de genes relevantes en la enfermedad. El proyecto TCGA (*Cancer Genome Atlas*), y el *Sanger Institute Cancer Genome Project* han impulsado el análisis mutacional del genoma humano a gran escala en cáncer para catalogar el perfil mutacional de distintos tipos de tumores. Otro interesante proyecto es el *the NCI Cancer Genome Anatomy Project*

(<http://cgap.nci.nih.gov/Info/CGAPD>), cuya finalidad es determinar en todos los tumores, los perfiles de expresión génica en células normales, precancerosas y cancerosas. Este tipo de iniciativas, entre otras, proporciona herramientas de gran utilidad para la comunidad científica, y promueven el desarrollo de nuevas terapias antitumorales que actúen sobre dianas específicas, como por ejemplo, sobre mutaciones tumor-específicas. Actualmente, el desarrollo de nuevas terapias diana en cáncer está en pleno desarrollo y hoy son numerosos los ensayos clínicos abiertos con este tipo de nuevas terapias, por lo que las opciones terapéuticas en cáncer van aumentando día a día.

Además, el conocimiento más exhaustivo de la organización y regulación del genoma humano, desde la publicación de la secuencia completa del genoma humano han permitido identificar nuevos elementos del genoma (microRNAs, siRNAs) y nuevos mecanismos epigenéticos (metilación, acetilación de histonas), que regulan la expresión de genes en cáncer, constituyéndose por tanto en nuevas dianas terapéuticas.

Se puede anticipar una nueva era de precisión diagnóstica en el cáncer, con una estratificación de pacientes más rigurosa, con la descripción de nuevas dianas terapéuticas, y terapias dirigidas al daño molecular que maximicen la eficacia y minimicen la toxicidad. Todo ello supondrá en un futuro cada vez más cercano, un mayor beneficio a los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. KRAUSE DS, VAN ETTEN RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 172-187.
2. ROBERTSON KD. DNA methylation and human disease. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 597-610.
3. MA PC, ZHANG X, WANG ZJ. High-throughput mutational analysis of the human cancer genome *Pharmacogenomics* 2006; 7: 597-612.
4. GOLUB TR, SLONIM DK, TAMAYO P, HUARD C, GAASENBEEK M, MESIROV JP et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 1999 15: 286: 531-537.
5. ALIZADEH AA, EISEN MB, DAVIS RE, MA C, LOSSOS IS, ROSENWALD A et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503-511.
6. ESQUELA-KERSCHER A, SLACK FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 259-269.