

LOS GENES DEL CÁNCER > CONOCER PARA CURAR

EN LOS ÚLTIMOS AÑOS, LOS PROGRESOS EN BIOLOGÍA MOLECULAR HAN CONTRIBUIDO A DESCIFRAR ASPECTOS MUY IMPORTANTES DE LOS PROCESOS TUMORALES Y NOS HAN MOSTRADO QUE, ESENCIALMENTE, EL CÁNCER ES EL RESULTADO DE LA ACUMULACIÓN DE DAÑOS GENÉTICOS Y EPIGENÉTICOS EN NUESTRO GENOMA. PESE A ESTOS AVANCES, ES IMPRESCINDIBLE DESARROLLAR NUEVOS TRATAMIENTOS CONTRA AQUELLOS TUMORES PARA LOS QUE LA MEDICINA TODAVÍA NO HA ENCONTRADO RESPUESTAS. SON LOS RETOS DEL NUEVO PROYECTO DE LOS GENOMAS DEL CÁNCER. TEXTO **CARLOS LÓPEZ OTÍN Y ALBERTO JIMÉNEZ SCHUHMACHER**

> **¿QUÉ PASA EN EL GENOMA DE UN TUMOR?** El nuevo proyecto internacional de los genomas del cáncer constituye un hito en la investigación oncológica. Descifrar cómo cambian las secuencias de nuestro ADN, nuestro genoma, el abecedario de la vida, cuando padecemos un tumor nos ayudará a identificar las funciones que precisa una célula tumoral y los genes que están involucrados. Podremos conocer nuestra predisposición, prevenir la aparición de tumores y diseñar nuevas estrategias terapéuticas personalizadas para cada tumor en cada paciente.

FORMADOS DE CÉLULAS Las células son los ladrillos con los que estamos contruidos todos los seres vivos. Pero no son unos ladrillos normales: han elaborado un sistema para vivir y respirar, moverse de un sitio a otro con un determinado fin, tienen una personalidad y una función asignada, conversan entre ellas siguiendo un lenguaje químico y molecular, y se multiplican trillones de veces durante el transcurso de una vida humana. Así, las células del intestino se renuevan cada dos a cinco días y, las de la piel, cada dos semanas. Otras células tardan más tiempo o no se dividen casi nunca, como las del miocardio (corazón) o la mayoría de las neuronas, porque están muy especializadas.

En determinadas situaciones, como cuando nos cortamos y se produce una herida, se activa la división celular para reparar el daño. Estos procesos están controlados por la correcta expresión (encendido) o represión (apagado) de determinados genes y el perfecto diálogo molecular entre diversos tipos celulares.

La mayor maravilla de las célu-

las es, sin embargo, que cada una sabe lo que tiene que hacer, cuándo y dónde. El cáncer es un fallo en este orden maravilloso. La célula cancerosa viola este contrato social con otras células proliferando y propagándose sin restricciones.

En una primera etapa, las células tumorales presentan un aumento en la proliferación, se dividen 'descontroladamente', se hacen insensibles a los inhibidores del crecimiento y escapan al suicidio celular (apoptosis) que debería activarse al detectar fallos. Estas células adquieren la capacidad de moverse, de evadir el sistema inmune y de estimular la formación de nuevos vasos sanguíneos para que aporten los nutrientes y el oxígeno necesarios para la progresión tumoral. Posteriormente, la lesión comienza a extenderse fuera de su localización de origen e invade tejidos u órganos adyacentes. En las siguientes etapas, las células tumorales alcanzan el torrente sanguíneo o el linfático y la enfermedad se disemina fuera de su lugar de origen, apareciendo esas temidas lesiones tumorales a distancia que conocemos como metástasis.

Estas propiedades de dividirse, escapar a la muerte celular e invadir que han adquirido las células cancerosas se deben a que algún gen que controla estos procesos se encuentra modificado. Los avances en biología molecular han desvelado secretos importantes de los procesos tumorales y nos han mostrado que, esencialmente, el cáncer es el resultado de la acumulación de daño genético en oncogenes, genes supresores de tumores y genes de mantenimiento de la integridad del ADN.

Del mismo modo que entendemos que la famosa gripe A/H1N1

y la varicela son enfermedades que manifiestan síntomas diferentes a pesar de estar ambas producidas por virus, cada tumor presentará características diferenciales en función del tipo celular afectado. Además, cada tumor originado a partir de un tipo celular concreto tendrá características particulares en función de los genes que tenga alterados. Debemos abordar el cáncer no como una enfermedad, sino como un conjunto de más de doscientas enfermedades diferentes, con características singulares en cada paciente.

TRATAMIENTOS PERSONALIZADOS En tanto en cuanto se avance en la investigación, más se avanzará en el tratamiento. Así, la investigación ha permitido conocer en profundidad la genética y comportamiento de un buen número de tumores y, gracias a ello, afinar su tratamiento, porque cada tumor debería tener un tratamiento concreto en función de las alteraciones moleculares que porta.

En la actualidad, ya podemos decir que más del 50% de los tumores malignos se curan y que ya no es cierta la idea de que el cáncer es una enfermedad fatal, inexorable cuando se presenta. Los otros, los menos conocidos, los que todavía presentan un mal pronóstico, concentran los esfuerzos de la ciencia y la obligan a trabajar, más si cabe, por encontrar soluciones.

CARLOS LÓPEZ OTÍN ES CATEDRÁTICO DE BIOQUÍMICA EN LA UNIVERSIDAD DE OVIEDO **ALBERTO JIMÉNEZ SCHUHMACHER** ES INVESTIGADOR POSDOCTORAL EN EL CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLÓGICAS

MÁS INFORMACIÓN

www.todocancer.com

www.cnio.es

www.uniovi.es/Oncologia

El ciclo celular

CONTROL G2M

Tamaño celular adecuado.

Condiciones ambientales favorables.

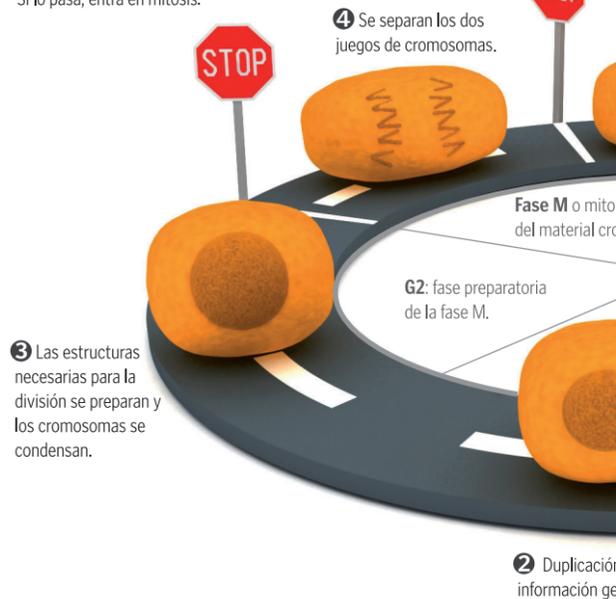
Replicación completa y correcta del ADN.

Si lo pasa, entra en mitosis.

CONTROL M

Cromosomas alineados.

Lleva al final de la división.



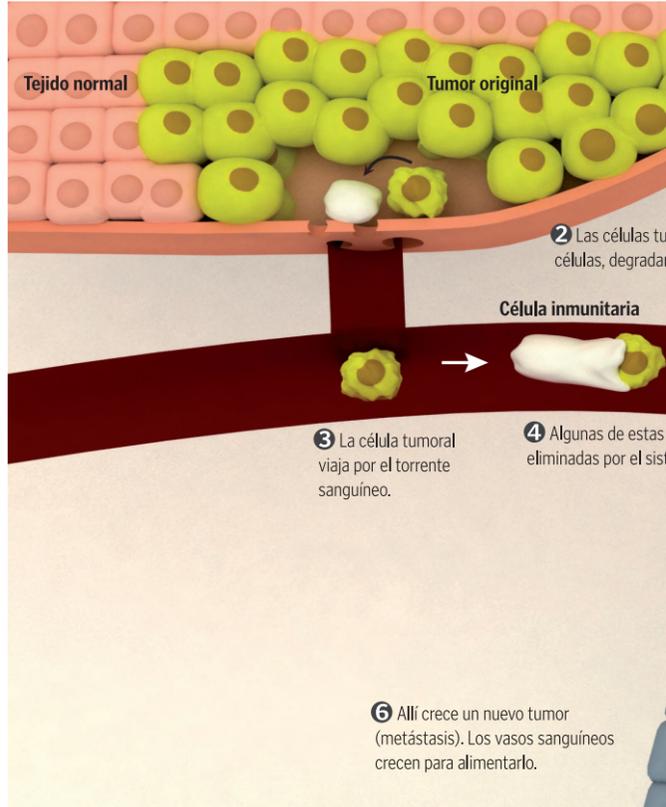
El modelo del coche para explicar la genética del cáncer

Cada célula se divide donde, cuanto y cuando debe. Si algo falla, la proliferación se detiene.

Cuando se pisa el acelerador, las células se dividen descontroladamente, saltándose los puntos de control.

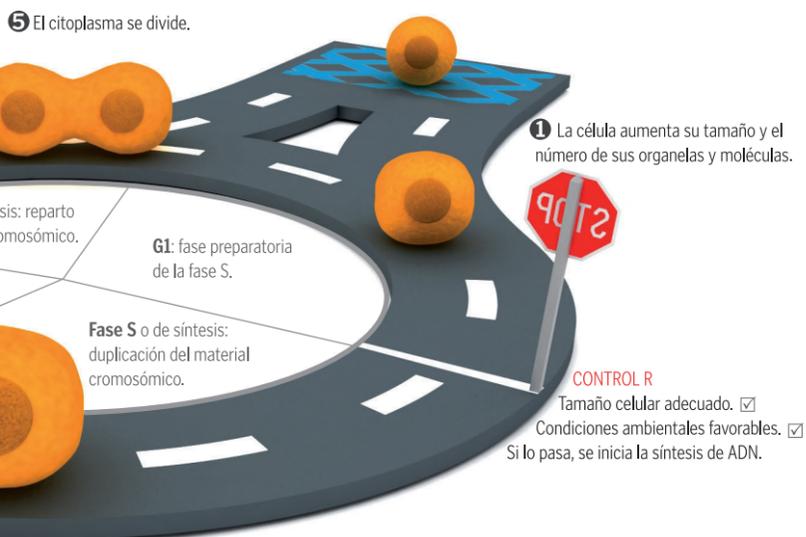
Si fallan los frenos, la división celular no se detiene.

Formación de metástasis



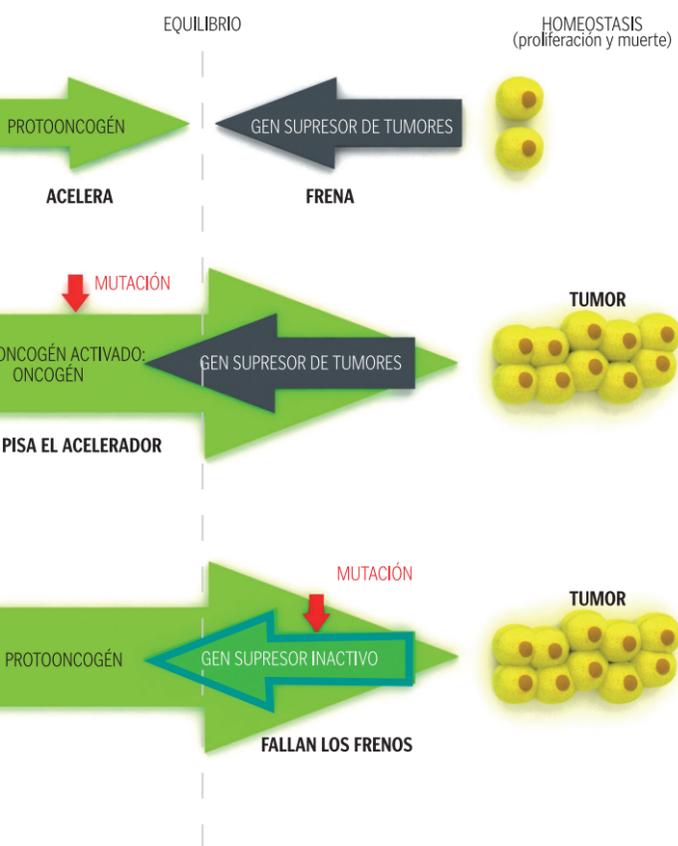
...eados correctamente.
...a división celular.

5 El citoplasma se divide.



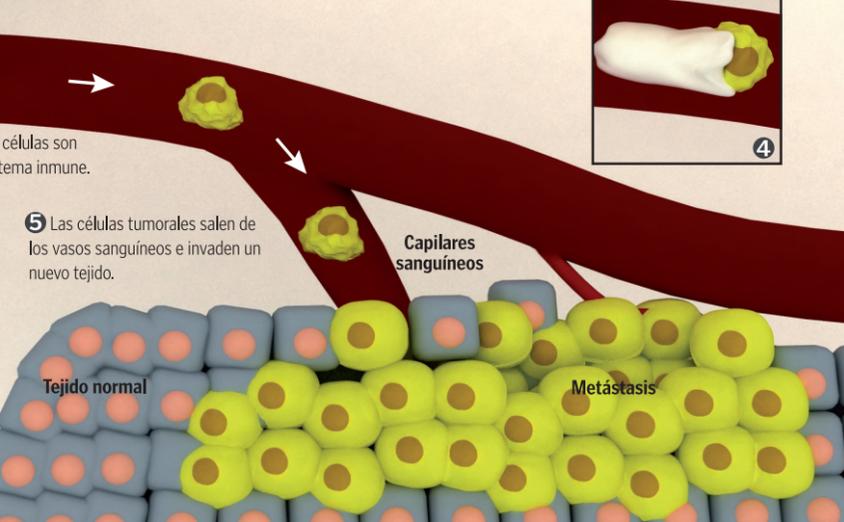
...del ADN para generar dos copias de...
...genética.

cáncer



1 La célula tumoral debe romper las uniones con las células vecinas, adquirir la capacidad de moverse y llegar a los capilares.

...omorfales per se, o engañando a otras...
...n la matriz celular.



CIENCIA DIGITAL

DEL MODELO DEL COCHE...

> **ACELERADORES Y FRENO** Hasta hace no muchos años se explicaba la genética del cáncer con el modelo del coche: con aceleradores y frenos del ciclo celular.

Las alteraciones genéticas que dan lugar al cáncer afectan, en primer lugar, a moléculas que regulan el ciclo celular, el proceso que lleva a una célula a dividirse en dos. Así, encontramos mutaciones que afectan a oncogenes, formas mutadas de genes normales (protooncogenes), que originan proteínas cuya función se altera de tal modo que actúan como 'aceleradores' del ciclo celular, saltándose los puntos de control en los que se detendría la división celular si detectase errores (como que el ADN no se hubiera duplicado correctamente). Si el error fuera tan grande que la célula no pudiera repararlo, se autodestruiría mediante un fenómeno llamado apoptosis.

En el desarrollo de tumores también se ha implicado a unos 'frenos', los genes supresores de tumores. Son los encargados de detener la división celular al detectar fallos

y de provocar la apoptosis. Cuando mutan estos genes, o se pierden, estos 'frenos' no funcionan y la célula se divide sin control.

Y UN MECÁNICO A este modelo del coche, donde unas células se dividen descontroladamente porque pisan el acelerador (oncogenes) y/o tienen los frenos estropeados (genes supresores de tumores), se le añadió posteriormente un mecánico: los genes de reparación del ADN.

Cuando una célula decide dividirse duplica su material genético, en un proceso que conocemos como replicación. Tiene que copiar una palabra de 3.000 millones de letras. Eso lo hacen unas proteínas, que trabajan a velocidad vertiginosa pero no son infalibles, por lo que es normal que en ese proceso se produzca un error; de hecho, ocurre constantemente. Pero la evolución nos ha dotado de mecanismos de reparación, que también se activan cuando se producen daños en nuestro ADN provocados por agentes físicos, como la exposición al sol, o químicos, co-

mo los producidos por el tabaco. Con el tabaco se induce al pulmón a sufrir mutaciones, ya que muchos de sus componentes alteran químicamente al ADN, aumentando las probabilidades de que nuestras células no puedan corregir los errores y padezcamos cáncer.

El que en alguna de nuestras células se encuentre dañado alguno de los genes de reparación del ADN conlleva la posibilidad de que pueda adquirir alguna de las mutaciones (en oncogenes o genes supresores) que acompañan al proceso de transformación maligna y no sea corregida, pudiendo abocarnos a padecer un tumor.

La edad también influye. Nuestros mecanismos celulares están ajustados para vivir unos 55 años. Gracias a la mayor higiene y la medicina, entre otros factores, hemos aumentado nuestra esperanza de vida, pero, a medida que envejecemos, las circunstancias son más desfavorables. Con la edad, estos mecanismos de reparación funcionan peor y la probabilidad de producirse daños en el ADN que no serán corregidos va en aumento.



... A LA FÓRMULA 1

> **DE CAMPEONATO** Mucho ha cambiado la mecánica desde los primeros modelos de automóvil diseñados por Nicolás Cugnet o Kart Benz hasta las monoplazas de Fórmula 1. Gracias a Fernando Alonso hoy todos sabemos que para ganar un gran premio no solo son importantes un buen motor, pisar el acelerador y tener unos buenos frenos. ¡Qué decir del piloto, la aerodinámica, los neumáticos o la carga de combustible! Del mismo modo que se ha avanzado en la automoción, se ha progresado en la investigación contra el cáncer y estamos dejan-

do ese modelo del coche, demasiado simplista, para acercarnos más a uno de Fórmula 1. Ahora se piensa en las características que ha de tener una célula para transformarse en tumoral. Hablamos de funciones, no de genes concretos.

El piloto es fundamental; cualquier célula no va a dar lugar a un tumor. Hoy sabemos que, en cada tejido, hay unas células 'madre', capaces de regenerar a los distintos tipos celulares que componen ese tejido, y otras que no pueden dividirse. Estas células que aún conservan el potencial de dividirse y de desplazarse serán más suscep-

tibles de convertirse en tumorales una vez adquieran mutaciones.

Los circuitos de F1 son peculiares y en cada uno priman unas características del monoplaza. Sin un buen coche y un buen piloto no se gana, pero sabemos que en Montmeló es vital la aerodinámica y, en Monza, el motor. Siguiendo con el símil, si bien las células tumorales presentan características comunes, para que una célula tumoral cause metástasis es necesario que adquiera además determinadas funciones, dependiendo del tejido que vaya a invadir o al que vaya a emigrar.

LAS NUEVAS MIRADAS AL CÁNCER

> **REVELANDO LA PELÍCULA** En los comienzos de la oncología molecular, se veía a la célula tumoral como la responsable de todo. Sin embargo, las miradas al cáncer no pueden ser estáticas. Durante la última década, la visión que los investigadores tenemos de las metástasis ha cambiado: de fotografías, instantáneas donde se detallaban los procesos biológicos inherentes a cada estadio tumoral, a una película donde diferentes células cancerosas adquieren funciones específicas y explotan el entorno que las rodea.

Ahora sabemos la importancia que tiene el microentorno tumoral, todo aquello que está junto al tumor y que no son células tumorales, como la matriz extracelular (que ancla las células y permite que sobrevivan, transiten y proliferen), los vasos sanguíneos y la interacción con otras células, como las del sistema inmune. Actualmente sabemos que las células tumorales no solo escapan de la respuesta inmune antitumoral, sino que convierten a algunas de

sus células en sus secuaces. Así, por ejemplo, algunos tipos de células tumorales convencen, mediante señales moleculares, a las células inmunitarias para que secreten proteasas en el entorno y degraden la matriz extracelular que constriñe el tumor. De este modo, pueden invadir tejidos cercanos y adentrarse en los vasos sanguíneos.

LOS TIEMPOS DE LA METÁSTASIS La visión clásica de la progresión tumoral postula que tanto la capacidad de formar metástasis como las características que determinan la invasión de un órgano en particular se establecen tardíamente, cuando el tumor adquiere características malignas. Recientemente, diversos trabajos de gran relevancia evidencian que tanto el potencial metastásico como la migración hacia uno u otro órgano parecen estar determinados ya en las etapas tempranas de la progresión del cáncer. Además, se cree que su manifestación depende en buena medida del fondo genético (la variabilidad

normal de los genes) del individuo afectado. Hablamos entonces de genes de susceptibilidad, que, sin ser los causantes de la metástasis, sí pueden facilitarlas.

A ello se añade que la expresión de los genes no solo puede modificarse alterando el abecedario de su genoma, también cambiando su ortografía, mediante la epigenética, que es el conjunto de modificaciones reversibles que sufre el ADN y las proteínas unidas a él para que los genes se expresen o repriman correctamente. El tumor explota este sistema en su beneficio.

En definitiva, la nueva oncología se centra en todos estos cambios moleculares que favorecen el desarrollo tumoral. Entendiéndolos, podremos predecir, prevenir y mejorar el pronóstico del cáncer. Conociendo las alteraciones genéticas de cada tumor, sabremos cómo se comportará y dispondremos de tratamientos personalizados con los que se obtendrá una mayor y mejor respuesta con menos efectos adversos.