

Oncología molecular: desde la investigación básica hacia la aplicación clínica

Mariano A. Kahan

INTRODUCCIÓN

Una nueva disciplina, la oncología molecular, se define a sí misma. Derivada de la oncología tradicional, la rama de la medicina que se dedica al estudio y tratamiento del cáncer, la oncología molecular, se sienta en el cruce de la ciencia básica y la investigación clínica, nutriéndose de otras disciplinas como la biología celular, la bioquímica, la genética, la inmunología, la biología molecular y la microbiología, para determinar los mecanismos moleculares de la iniciación del cáncer, progresión y metástasis, lo cual en definitiva nos conducirá al desarrollo de nuevas tecnologías de diagnóstico y a terapias individualizadas. En la actualidad se conocen las bases moleculares que determinan las transformaciones malignas que conducen al desarrollo del cáncer. Son muchos los elementos que participan y se relacionan entre sí para poder generar estos cambios, de ahí que el cáncer se conozca como una enfermedad de origen multifactorial. Conocer las bases moleculares de esta enfermedad tan compleja optimiza el diagnóstico y su tratamiento.

El cáncer es el resultado de dos procesos sucesivos: el aumento de la proliferación de un grupo de células hasta formar un tumor o neoplasia y la posterior adquisición, por parte de estas células, de capacidad invasiva que les permite migrar desde su lugar de origen a otros tejidos u órganos. La incidencia del cáncer ha aumentado en las últimas décadas: es una de las causas más frecuentes de mortalidad y ocupa un segundo puesto en los países desarrollados detrás de las enfermedades cardiovasculares, si bien es cierto que, en aquellos países donde el control sanitario es mayor, en los últimos años ha habido una disminución de la mortalidad debido a los grandes avances en el tratamiento terapéutico y en el diagnóstico temprano.

En general, los tumores son el resultado del desajuste de los mecanismos normales que controlan el crecimiento, la localización y la mortalidad de las células. Esta pérdida en los mecanismos normales de control ocurre a nivel genético e implica cambios o mutaciones en tres amplias categorías de genes: protooncogenes, genes supresores de tumores y genes reparadores del ADN. Para entender o estudiar la carcinogénesis hay que tener en cuenta su alta complejidad, la cual se refleja en la gran heterogeneidad y variabilidad morfológica y pronóstica de los tumores y

el elevado número de alteraciones moleculares oncogénicas descritas. Estas seguirán aumentando conforme se avance en el conocimiento de nuevas moléculas o nuevas funciones de moléculas ya conocidas, cuya activación o inactivación puedan afectar los procesos de proliferación y diferenciación celular, ya sea a nivel del ciclo celular, a nivel de apoptosis, etcétera.

Podemos considerar el cáncer como una enfermedad genética esporádica, excepcionalmente hereditaria. El proceso de formación de un tumor consiste en la acumulación de múltiples alteraciones en el genoma de las células que forman dicho tumor. Existen dos posibles conjuntos de alteraciones genéticas: cambios en la secuencia del ADN y cambios epigenéticos que afectan la expresión de genes que controlan aspectos de la actividad celular.

HACIENDO MEMORIA

Cuando los historiadores de la ciencia miran hacia atrás en el siglo XX y tratan de evaluar los frutos que nos dejó la aplicación de la biología molecular y celular al estudio de las enfermedades humanas, resalta el mejor entendimiento de la biología del cáncer como uno de los hitos de ese período.

El descubrimiento de la estructura y la química del ADN y las investigaciones genéticas subsiguientes han derivado a una mejor comprensión de los mecanismos de la biología humana y la función de los genes. Esto llevó al descubrimiento de los oncogenes y genes supresores de tumores, los cuales junto con las mejoras introducidas en la citogenética dieron lugar a una amalgama que derivó en la noción actual del cáncer como consecuencia de la ruptura de los mecanismos homeostáticos normales de una célula. Posteriormente, la elucidación del control genético sobre el ciclo celular y cómo algunos oncogenes monitorean distintos aspectos de la actividad celular, permitiendo a las células entrar en el ciclo celular o dirigirse hacia la vía apoptótica, ha empezado a mostrarnos los mecanismos moleculares del cáncer. Casi de la noche a la mañana el cáncer se ha tornado menos misterioso.

PRESENTE Y FUTURO

El método científico continúa siendo la piedra fundamental en el estudio de la vida y las enfermedades humanas.

Los últimos años resultaron una era dorada en este campo, con resultados notables para la medicina aplicada. Entre las mejoras se incluyen la identificación de la predisposición a algunas formas de cáncer, diagnósticos más acertados, información sobre el pronóstico, nuevos biomarcadores para analizar la progresión tumoral, evaluación cuantificada de enfermedad residual mínima y el desarrollo racional de nuevos tratamientos de prevención.

Un ejemplo de lo que se utiliza en el Hospital Italiano de Buenos Aires como biomarcador es la detección de inestabilidad microsatelital (IMS), la cual se debe a un fallo en el sistema de reparación de bases desapareadas en el ADN. Los microsatélites son secuencias repetitivas en el ADN encontradas en todo el genoma. La pérdida de la función de reparación de bases desapareadas puede dar lugar a mutaciones en regiones repetitivas que codifican o no genes. Teniendo en cuenta que más de un 90% de los cánceres colorrectales en pacientes con síndrome de Lynch presentan un alto nivel de IMS, la IMS puede facilitar el diagnóstico de este síndrome. Sin embargo, la IMS no es específica del síndrome de Lynch, ya que se presenta en un 15% de los tumores colorrectales aparentemente esporádicos, así como en otros tumores.

En los últimos años la secuenciación completa del genoma humano en conjunto con la disponibilidad de tecnologías que permiten determinar niveles de expresión de miles de genes en un solo experimento ha causado un impacto contundente en la investigación sobre el cáncer. Ya no estamos limitados a monitorear un gen, sino que es posible medir efectos colectivos en una escala global. Además, en estos momentos estamos atravesando la era posgenómica caracterizada por el uso de plataformas tecnológicas de alto rendimiento para realizar análisis globales, tales como la proteómica y la metabolómica.

En nuestra institución realizamos estudios a nivel genómico en dos tipos de síndromes hereditarios. Uno de ellos es el síndrome de Lynch en el cual una mutación en el gen MLH1 o en el gen MSH2 puede permitir la formación de pequeñas masas de tejidos denominadas pólipos. Estos genes se desempeñan como "correctores ortográficos" del ADN (que actuaría como "anotador" de las instrucciones genéticas en el gen). Su función es impedir que el ADN de otros genes acumule errores que, de no corregirse, pueden culminar en cáncer. Otro de los síndromes estudiados es la poliposis adenomatosa familiar (PAF), la cual es causada por una mutación en el gen APC, que normalmente se transmite de padres a hijos. Sin embargo, algunos casos de PAF son causados por una nueva mutación en el gen APC. El tener la mutación del gen APC quiere decir que se tiene un 80% a 100% de probabilidad de presentar cáncer colorrectal. A través de la secuenciación de estos genes podemos detectar la presencia de mutaciones deletéreas y de esta forma dar un diagnóstico definitivo para

las personas que tengan diagnóstico clínico presuntivo de síndrome de Lynch o poliposis adenomatosa familiar. La evaluación del riesgo genético en los casos de cáncer hereditario es una valiosa herramienta para los médicos ya que permite brindar al paciente una evaluación de riesgo cuantificado e individualizado, así como opciones para la detección temprana y estrategias de prevención como la vigilancia, la quimioprevención y la cirugía profiláctica que pueden reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con estas patologías. El asesoramiento genético y las consultas de estos síndromes se realizan en el contexto del ProCanHe (Programa de Cáncer Hereditario) el cual funciona en nuestra institución desde 1996. Estar consciente del riesgo propio y familiar es de particular importancia de modo de adoptar todas las medidas posibles para reducirlo, porque estas neoplasias pueden prevenirse conociendo la existencia de defectos en esos genes a través de una prueba genética.

Gracias a los continuos avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares del cáncer, se han descubierto genes cuya alteración funcional conlleva un riesgo mayor que el poblacional de padecer la enfermedad. Un claro ejemplo de esto es el melanoma hereditario, en el cual mutaciones en el gen CDKN2A, cuyas proteínas desempeñan un papel prioritario en el control del ciclo celular, ha sido identificado como el componente hereditario más frecuente en familias de alto riesgo. Actualmente está en marcha un protocolo de investigación aprobado por el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación (CEPI) denominado: "Estudio de mutaciones del gen CDKN2A en familias con predisposición hereditaria a melanoma", con el objetivo de contribuir al conocimiento de la predisposición hereditaria de padecer melanoma en nuestro país, determinando su fenotipo y genotipo y estudiar la relación que existe entre las mutaciones de línea germinal de CDKN2A y melanoma en familias con melanoma hereditario.

La visión global compartida en la actualidad en oncología es "prevención y predicción" del cáncer, contrapuesta al antiguo paradigma de "diagnóstico y tratamiento".

En los últimos años, la transferencia de tecnología de la investigación básica sobre el cáncer se ha acelerado tremendamente, especialmente en el área de terapias moleculares. El éxito de trastuzumab, imatinib, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, entre otros ejemplifica claramente la habilidad de explotar nuestro conocimiento de la biología molecular del cáncer para producir drogas que tienen un impacto real en la vida de las personas.

Está claro que el cáncer es el área terapéutica en la cual las terapias individualizadas basadas en la información genómica particular de cada paciente verán la luz en los próximos años. En el hospital se realiza el análisis mutacional del oncogen K-ras, el cual se ha establecido como un biomarcador predictivo en cáncer de colon metastásico. Ensa-

Los estudios clínicos prospectivos han demostrado que los cánceres de colon con genotipo "wild type" para K-ras son los únicos que responden a tratamiento anti-EGFR (cetuximab). Es por esto que el análisis mutacional de K-ras previo al tratamiento, se ha vuelto obligatorio.

CONCLUSIÓN

En la actualidad, la aproximación a nivel molecular de los mecanismos subyacentes en el cáncer nos proveen un amplio rango de agentes valiosos para el diagnóstico, ya sea para el diagnóstico temprano como para evaluar los pronósticos de distintos tipos de cáncer. A pesar de que la biología molecular demuestra que el cáncer es una enfermedad muy compleja, y de que existen múltiples vías hacia el fenotipo neoplásico, hay pocas dudas acerca de que

todos los esfuerzos realizados para descubrir los procesos que atraviesan las células transformadas, encontrarán en el futuro una aplicación en la oncología clínica.

Existe una gran expectativa sobre el crecimiento continuo de nuestro conocimiento acerca de los mecanismos moleculares clave que afectan durante la progresión del cáncer; el futuro ofrece mucha esperanza al desarrollar-se terapias orientadas a intervenir y corregir los defectos genéticos que están involucrados en el desarrollo del cáncer, desde la prevención e intervención farmacológica hasta la terapia genética. El optimismo está basado en la firme creencia de que el entendimiento a nivel molecular va a conllevar un diagnóstico certero y temprano, a nuevas formas de tratamiento y eventualmente a la prevención de muchos tipos de cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

- Bronchud MH, Foote MA, Giaccone G, eds., et al. Principles of molecular oncology. 3rd ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p. 1-43.
- Huang RS, Dolan ME. Approaches to the discovery of pharmacogenomic markers in oncology: 2000-2010-2020. *Pharmacogenomics*. 2010;11(4):471-4.
- Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nat Med*. 1996;2(2):169-74.
- Malinowski DP. Multiple biomarkers in molecular oncology. I. Molecular diagnostics applications in cervical cancer detection. *Expert Rev Mol Diagn*. 2007;7(2):117-31.
- Miller FA, Krueger P, Christensen R, et al. Postal survey of physicians and laboratories: practices and perceptions of molecular oncology testing. *BMC Health Services Research* 2009, 9:131.
- Miyaki M, Konishi M, Kikuchi-Yanoshita R, et al. Coexistence of somatic and germ-line mutations of APC gene in desmoid tumors from patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Res*. 1993;53(21):5079-82.
- Pharoah PD, Caldas C. Molecular genetics and the assessment of human cancers. *Expert Rev Mol Med*. 1999;1999:1-19.
- Sánchez AA, Benavides Orgaz M, Blanco Guillermo I, eds., et al. *Cáncer hereditario*. Madrid: Sociedad Española de Oncología; 2006. p. 65-92.
- Vaccaro C, Roverano A, Redal M, et al. Programa de Cáncer Hereditario (ProCanHe): 10 años de Experiencia con el Síndrome de Lynch. *Rev Argent Cir*. 2006;91(5-6):226-37



LLAMADO A CONCURSO

CARRERA DE INVESTIGADOR DEL INSTITUTO UNIVERSITARIO DEL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES

El Departamento de Investigación del Instituto Universitario-Escuela de Medicina del Hospital Italiano de Buenos Aires, invita a los Profesionales que desarrollan tareas de investigación, clínica o experimental, básica o aplicada en todas las áreas del conocimiento médico a incorporarse a la Carrera del Investigador del Instituto Universitario (resolución 13/09).

La Carrera del Investigador del Instituto Universitario está destinada a promover la investigación científica original en Medicina, sus disciplinas y especialidades, dentro del ámbito del Instituto Universitario, brindando a los miembros de la carrera un adecuado apoyo metodológico y académico a fin de permitir un desarrollo integrado de las disciplinas antes mencionadas. El objetivo estratégico es posicionar a los investigadores del Instituto Universitario en el sistema científico nacional (CONICET, Universidades, etc.), brindándoles todo el apoyo necesario para su ingreso en dicho sistema. En una primera fase está planificado facilitar a los miembros de la carrera la obtención de los requisitos mínimos para aspirar a lo anterior. En este sentido, se dará prioridad a facilitar el ingreso de los miembros de la carrera sin título académico de "Doctor" o equivalentes, a diferentes doctorados en Universidades estatales y privadas. Además se apoyará a los miembros de la carrera la posibilidad de publicación en revistas indexadas.

Categorías Académicas

- Investigador Formado
- Investigador Asistente

Condiciones

La Carrera del Investigador del Instituto Universitario en una carrera académica ad-honorem, por lo tanto quienes revisten como tales no percibirán retribución económica ni beneficios sociales. Sin embargo, aquellos ingresantes a la carrera recibirán apoyo económico variable (de acuerdo a los recursos existentes), en relación a su formación en investigación y podrán presentar a partir de 2011 candidatos a becarios de investigación en número y montos a determinar por el Departamento.

Además el Departamento de Investigación se compromete a realizar todo lo que esté a su alcance para conseguir becas o subsidios para los proyectos de investigación que desarrollen los investigadores que estén incorporados a la Carrera del Investigador.

Se dictarán talleres de investigación exclusivamente para los Investigadores de la Carrera del Investigador. Confidencialidad de los datos enviados.

Requisitos

Como requisito de ingreso a esta Carrera los interesados deben poseer la acreditación curricular que avale las destrezas y habilidades para ejecutar tareas de investigación en cualquiera de sus etapas o disciplinas.

a. Investigador formado

Ser profesor titular, asociado o adjunto del Instituto Universitario del Hospital Italiano.

Tener experiencia acreditada, en los últimos tres años en la formación de recurso humano de investigación.

Dicha acreditación será tal si se posee como antecedentes haber dirigido un equipo de investigación con, por lo menos, una investigación que haya alcanzado su fase final de presentación en congresos o publicaciones científicas.

Haber publicado en los últimos tres años un trabajo científico en una revista indexada en Medline o índices equivalentes; o haber publicado anualmente en los últimos tres años un resumen (de una comunicación a congreso científico), en una revista indexada en Medline. (Nota: un trabajo publicado en tres años o tres resúmenes publicados en los últimos tres años).

b. Investigador asistente

Tener actividad docente, debidamente certificada, en alguna carrera de Grado o postgrado de Universidades estatales o privadas acreditadas oficialmente.

Haber publicado en los últimos tres años como mínimo un trabajo en una revista científica indexada en cualquier índice o haber publicado un resumen (de una comunicación a congreso científico) en una revista indexada; en los últimos tres años; o haber presentado un resumen por año en los últimos tres años en un congreso científico.

c. No se exigirá el requisito de dedicación exclusiva.

Presentación

Durante cualquier época del año. Se deberá enviar un CV digitalizado modelo del Hospital Italiano a la siguiente dirección mariasusana.alonso@hospitalitaliano.org.ar, poniendo en el "Asunto": Ingreso a Carrera del Investigador

Evaluación

El Departamento de Investigación conformará una comisión evaluadora a fin de examinar los antecedentes del postulante.

Certificación

Los aspirantes que ingresen a la carrera recibirán un certificado emitido por el Instituto Universitario-Escuela de Medicina del Hospital Italiano de Buenos Aires, donde constará la fecha de incorporación y la categoría alcanzada.