



## El cáncer como enfermedad genética: video

Clips  
Guion

**[INTERLOCUTOR:]** La idea es secuenciar el ADN de un paciente con cáncer, tanto el ADN tumoral, como el no tumoral, para identificar todas las mutaciones que se encuentran en el ADN tumoral y no en el ADN normal de cada paciente. Y luego descartar las mutaciones silenciosas y ver qué es lo que nos queda.

¿Cuál es el alcance de este gran proyecto? Hace aproximadamente ocho meses obtuvimos los resultados de la secuenciación de 4,000 cánceres humanos a partir de 23 tipos diferentes de cáncer. Y esta es una lista de algunos de ellos. Este es un ejemplo de un proyecto que es tan importante que requirió que todos trabajaran juntos y tan grande que no se hubiera podido completar sin el trabajo en conjunto.

Además fue muy gratificante ver cómo interactuaron todos los científicos. Establecimos normas para la cooperación desde que comenzó el proyecto para que, cuando la máquina generara los datos y éstos pasaran por un primer análisis, para tener una primera impresión de lo que la secuencia nos dice, de inmediato se publiquen en internet para que todos los investigadores en este proyecto, así como otros científicos interesados en los datos, los puedan obtener en tiempo real.

Este es un ejemplo fantástico de cómo los científicos pueden trabajar bien en conjunto. Me gustaría detenerme un minuto e invitarlos a pensar en cuáles son las posibles preguntas que podrían formularse y responderse con todos estos datos. Una de las que se me ocurre es, cuántas mutaciones están asociadas con el cáncer. Bueno, según los datos analizados, a principios de este año, el número de genes asociados con el cáncer es 140.

Algunos de estos son oncogenes que, al sufrir mutaciones, actúan como aceleradores que provocan la proliferación celular exagerada, mientras que otros, los genes supresores de tumores, por lo general actúan como frenos. Y cuando se rompen o se inactivan, el ciclo celular avanza más rápido.

Esto puede considerarse desde el punto de vista genético. Sobre la izquierda, hay dos copias de un protón oncogen. Si uno de ellos sufre mutaciones, es dominante. La proteína mutada impulsa el ciclo celular. Por el contrario, a la derecha hay un gen supresor de tumores. Si una copia se pierde, no contribuye a sintetizar la proteína. Pero el ciclo celular sigue funcionando hasta que se inactiva la segunda copia. Y ahora la proteína que se produce es anormal o está ausente. Solo entonces el ciclo celular avanza de forma inadecuada.

El balance entre los 140-- es decir, la proporción relativa entre oncogenes dominantes y los que pensamos que son los genes supresores recesivos es 60, 80. Ahora no quiero que se vayan a sus casas pensando, sabes qué, sabemos que hay solo 140 genes de cáncer, porque yo les garantizo que se publicará un artículo en algún momento en los próximos meses una actualización de este en el que no serán 140. Pero les prometo que tampoco serán 1,040. Serán 150 o quizás un poco menos de 200.

Ahora conocemos el tamaño del problema. Sabemos que no es exponencial. Podemos comenzar a concebir una comprensión completa de todas las causas genéticas del cáncer. ¿Con 140 genes es posible dividirlos en diferentes categorías y observar patrones? La respuesta es sí.

En este círculo, les muestro tres categorías en las que esta comunidad de expertos en cáncer ha decidido agruparlos. Una vez más, no se queden con la idea de que son solo tres. Sospecho-- es más, estoy seguro-- de que cambiarán en algo las proporciones de estas categorías. Quizás surjan nuevas categorías, pero no serán las causas dominantes o más importantes de la mayoría de los casos de cáncer.

Consideremos los 71 genes implicados en el crecimiento y la supervivencia de la célula. ¿Qué son? Representan más de la mitad de los genes de cáncer. Estos son los que ustedes ya conocen y sobre los cuales conversamos ayer. Estos son proto-oncogenes. Estos son los genes que participan en la percepción de señales desde el exterior de las células y la comunicación para regular el crecimiento normal de diferentes tejidos.

Un ejemplo típico es el receptor del factor de crecimiento epidérmico, sobre el que hablaremos en detalle en la segunda mitad de la charla. Otro grupo de proteínas o genes que es parte de este grupo de supervivencia y crecimiento celular son los genes que regulan el ciclo celular. Ayer hablamos sobre los dos genes que están sobre la derecha-- P53 y el gen del retinoblastoma. Estos son genes supresores de tumores que actúan como frenos en el ciclo celular y es necesario perder dos copias de cada uno para contraer cáncer.

Sobre la izquierda ahí hay algunos ejemplos de otros genes que han surgido de este análisis, así como también de otros estudios sobre la biología del cáncer, que son reguladores positivos del ciclo celular, que reciben señales de los factores de crecimiento desde el exterior de la célula y que causan que las células entren en mitosis. En este tipo de genes, tal como mencionamos ayer, se necesita solo una mutación en el gen. Esos son dominantes.

¿Y qué tal esta categoría que está en la parte inferior-- mantenimiento del genoma? Son nueve genes que hemos puesto en esta categoría. ¿Qué significa eso? Como probablemente sepan, cuando el ADN se replica en una célula normal, interviene el ADN polimerasa, que es una muy buena enzima, pero no es perfecta. Y se cometen algunos errores. Se comete aproximadamente un error por cada 1,000 millones de pares de bases. Para corregir los errores tenemos enzimas correctoras que retroceden, leen la nueva secuencia y reparan los errores.

Aquí les presento un ejemplo de un error que se cometió. Aquí hay una G, que como ustedes saben debería tener una C. Pero por error, hay una T. Entonces, una enzima correctora recorre el ADN, se detiene, reconoce el error, lo repara y sigue analizando el resto del ADN en busca de otros errores.

Esta enzima correctora es bastante buena, pero como dije anteriormente, una en 1,000 millones de pares de bases se le puede escapar y mutar. Imaginen, ¿qué pasaría si tuvieran una mutación en la enzima correctora? De repente acumularía mutaciones a una velocidad extremadamente rápida. Eso es exactamente lo que ocurre en estos pacientes con 1,000 o más mutaciones por tumor. Los tipos de tumores que tienen este problema son una forma de cáncer del colon. No son todos los cánceres de colon, pero ahí es donde se descubrió por primera vez.

Entonces, los genes reparadores son importantes para limitar las mutaciones y las mutaciones recesivas de pérdida de función en genes reparadores causan este fenotipo. La tercera categoría, que es bastante grande-- 60 genes hasta este momento-- la he llamado destino celular. ¿A qué me refiero con destino celular? Bueno, me refiero al proceso mediante el cual una célula madre de un tejido se diferencia y da lugar a células progenitoras, que luego se diferencian en células maduras de ese tejido en particular. Con el tiempo, estas células maduras completamente diferenciadas tienden a morir.

¿Pero cómo es que en una mutación en un gen que regula este proceso causa cáncer? Bueno, no cambia la velocidad de proliferación de la célula. Simplemente bloquea la capacidad de la célula de atravesar uno de esos pasos en la diferenciación. Si hay un bloqueo, hay una acumulación de células que están intentando superar ese bloqueo y esa acumulación de células puede formar un tumor.