

Genómica y proteómica: Impacto clínico en cáncer

Dr. David Velásquez-Fernández

El cáncer es una **enfermedad genética**, sin embargo no es un solo tipo de enfermedad sino una pléyade de síndromes y enfermedades. Hay más de 100 tipos diferentes de cáncer, pero todos tienen el común denominador de ser causados por aberraciones a nivel genético. Estas alteraciones de origen germinal o somático le proveen a la célula de propiedades inusuales o superiores a las de una célula normal como una mayor proliferación, mayor sobrevida, independencia del mesénquima o del contacto con otras células, angiogénesis o incluso propiedades invasivas o metastásicas. Por este motivo es importante –y se podría decir hasta crítico– el que el cirujano involucrado en el tratamiento clínico de estos pacientes, tenga conocimientos al menos básicos sobre el tema.

En la década pasada hemos sido testigos de muchos avances tanto tecnológicos como científicos que han cambiado nuestro entendimiento sobre la biología molecular y celular del cáncer. Diversos enfoques que van desde la patología ultraestructural hasta las diferentes ciencias “ómicas”, han redundado “traduccionalmente” hablando en beneficios clínicos reales para los pacientes con diferentes tipos de cáncer. La oncología clínica y sus ciencias afines son ciencias en transformación continua y rápida.

1. Genómica y proteómica

El término “genómica” se refiere al estudio de sets completos de genes de un organismo o célula. Así, “medicina genómica” es la aplicación de este conocimiento para el diagnóstico, tratamiento o pronóstico de las enfermedades humanas. El término para esta nueva disciplina fue acuñado por el Dr. Fred Sanger a mediados de los 80 como una rama de la genética y biología molecular. Por otro lado, el término “proteómica” se refiere al estudio de sets completos de proteínas en un organismo o célula. Este término fue utilizado a mediados de los 90 como una rama o disciplina adicional a la naciente genómica. Estos términos junto con otras “ómicas” se refieren al estudio de sets completos de genes, proteínas,

metabolitos, enzimas, rasgos fenotípicos, etc... Todas estas disciplinas han evolucionado rápidamente gracias a los avances tecnológicos en la última década. Este conocimiento nos ha ayudado a entender mejor cómo el genoma y su expresión tiene impacto en la génesis de la enfermedad, así como en su comportamiento biológico y por lo tanto en el pronóstico clínico. La utilización de este conocimiento ha mejorado el diagnóstico y clasificación de muchas enfermedades humanas, teniendo un impacto real y práctico en la medicina clínica. Estas disciplinas también han tenido impacto en el territorio de las ciencias quirúrgicas. Algunos cánceres hoy en día se pueden prevenir mediante el uso de la llamada “cirugía profiláctica” que en base al estudio y análisis mutacional de ciertos genes, se puede prever de la aparición y desarrollo de cáncer en algunos órganos como la glándula tiroides, el estómago, la glándula mamaria y el colon. El establecimiento de nuevos algoritmos de manejo para este tipo de pacientes es importante que sea conocido por el cirujano actual. Es importante recordar que es frecuente que el cirujano sea el líder del equipo multidisciplinario que maneja algunos de estos pacientes, por lo que el conocimiento de esta alternativa es de vital importancia para los cirujanos. En la plática se darán algunos ejemplos prácticos del impacto de la genómica y proteómica en el ejercicio de la práctica quirúrgica.

2. Proyecto genoma humano

A partir de la primera publicación del proyecto del genoma humano a inicios de este siglo, mucho del conocimiento previo sobre la genética de la enfermedad humana se ha visto modificado. Para empezar, el número de genes presentes en cualquier célula humana se estableció entre 20 y 25 mil. Gracias a este proyecto ahora también entendemos que existen pequeñas diferencias entre un ser humano y otro, no sólo en la secuencia de nucleótidos de un gen específico sino en el número de copias del mismo. Las implicaciones de este número de copias, la secuencia de nucleótidos así como variaciones “normales” en la misma, se encuentran actualmente en

intensa investigación. Las implicaciones de esta investigación en la cirugía han ido desde el mejor entendimiento de cepas resistentes que afectan al paciente quirúrgico, así como de aquellos que responden mejor a ciertas técnicas quirúrgicas.

La siguiente fase de este proyecto ha sido dedicada a la secuenciación completa de genomas de tumores y cáncer. La investigación de diferencias en la variación de estas secuencias en orden y número ha llevado a la identificación pre-clínica de individuos en riesgo para cáncer así como para enfermedades crónicas degenerativas como la diabetes.

3. Implicaciones específicas

- a. **Diagnóstico y clasificación molecular de las dislipidemias/obesidad:** En la era genómica el tamizaje mutacional ha permitido la mejor clasificación clínica de las dislipidemias, así como de las diferentes formas de la obesidad. Al agregar este conocimiento al previo sobre las diferentes características clínicas y metabólicas de estos pacientes se ha incrementado la eficiencia de la clasificación clínica de estos pacientes, y por tanto de una mejor predicción de la respuesta de los mismos al tratamiento farmacológico. La proteómica y genómica también han tenido impacto en el tratamiento quirúrgico del paciente bariátrico. La identificación de mejores candidatos así como de aquellos que responderán mejor es tan útil como el tipo de técnica quirúrgica que se selecciona en estos pacientes.
- b. **Diagnóstico molecular y pronóstico de neoplasia tiroidea:** La neoplasia tiroidea es la más prevalente de los tumores endocrinos. Es muy probable que éste sea el motivo por el cual ésta ha sido extensivamente estudiada y abordada por la medicina genómica y proteómica. Diversos grupos alrededor del mundo han demostrado el indudable valor del tamizaje genético en el cáncer tiroideo. La identificación de portadores de la mutación ha hecho factible hoy en día la tiroidectomía profiláctica en un estadio preclínico del cáncer tiroideo. La respuesta al reemplazo hormonal postoperatorio, así como de posibles individuos en riesgo de desarrollar cáncer tiroideo esporádico también ha sido posible gracias a la medicina genómica. Algunas otras mutaciones han hecho posible la utilización de agentes terapéuticos (como las pequeñas moléculas) para el tratamiento del cáncer tiroideo con la presencia de mutaciones como BRAF. Recientemente el tamizaje mutacional de este gen ha permitido establecer grupos pronósticos diferentes.
- c. **Diagnóstico molecular y pronóstico de neoplasia paratiroides:** La glándula paratiroides es uno de los órganos con mayor impacto en el metabolismo mineral óseo en los seres humanos. El mejor entendimiento de los mecanismos moleculares por los cuales se puede desarrollar enfermedad y tumorigénesis paratiroides son cada vez más comprensibles. Hoy en día contamos con herramientas moleculares que pueden no sólo identificar mejor los

diferentes fenotipos de tumores paratiroides, sino de establecer el pronóstico de pacientes operados por hiperparatiroidismo. Además, variaciones en la secuencia de nucleótidos para receptores asociados a la vitamina D se ha demostrado que tienen implicaciones en el tratamiento y pronóstico médico de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario.

- d. **Diagnóstico molecular y pronóstico de neoplasia adrenocortical:** La utilización de herramientas moleculares de alto rendimiento como los microarrreglos de cDNA han hecho posible identificar mejor a los tumores malignos de la corteza suprarrenal. La identificación de genes involucrados en el desarrollo del cáncer adrenocortical ha hecho posible mejorar el manejo de estos pacientes así como de los potenciales falsos positivos por patología. Es muy probable que la clasificación molecular de estos tumores sea superior en un futuro próximo al del diagnóstico histopatológico. Algunos de estos factores moleculares han demostrado tener valor pronóstico adicional en estos pacientes.
- e. **Diagnóstico molecular y pronóstico de feocromocitoma:** El estudio molecular de estos tumores también ha permitido entender mejor cómo éstos se desarrollan y cómo algunos pacientes pueden tener diferente pronóstico clínico. La identificación de potenciales mutaciones ha permitido el estudio de potenciales blancos terapéuticos en esta neoplasia. La identificación de diferentes grupos pronósticos de pacientes en base a estas nuevas herramientas moleculares ha mejorado el abordaje y manejo clínico de estos pacientes. Adicionalmente es posible hoy en día la identificación preclínica de las diferentes formas hereditarias de estos tumores, así como de genes asociados a neoplasia endocrina múltiple. La planeación adelantada (previo a la aparición de síntomas y morbilidad asociada) ha mejorado la sobrevida de estos pacientes.
- f. **Cáncer colorrectal de páncreas y mama:** La investigación en genómica ha tenido por supuesto implicación en las formas más comunes de cáncer como el colorrectal, el pancreático y el mamario. Muchos genes requieren de ser investigados con el objeto de determinar las diferencias en cuanto al comportamiento biológico de estos tumores. Las relaciones entre el tipo de mutación y la respuesta a la terapia faltan mucho por ser investigadas. Herramientas tecnológicas más recientes, como la secuenciación masiva paralela han hecho posible el poder secuenciar genomas completos en cuestión de semanas. Desafortunadamente los costos han limitado su uso todavía. La investigación de múltiples mutaciones (miles) en un solo tiempo con la ayuda de plataformas de alto rendimiento como los chips de expresión han hecho posible la mejor clasificación tanto diagnóstica como pronóstica de tumores como el cáncer de mama y las leucemias. Otras enfermedades como las dislipidemias se han beneficiado de estas clasificaciones que de manera conjunta con el uso de marcadores clínicos y

metabólicos han estimulado el surgimiento de una nueva disciplina: la fenómica. Herramientas como el mammaprint han demostrado tener mayor eficiencia en la clasificación pronóstica del cáncer de mama que los mejores criterios histopatológicos hoy en día disponibles.

Referencias

1. Kavallaris M, Marshall GM. Proteomics and disease: opportunities and challenges. *Med J Aust* 2005; 182: 575-9.
2. Roblick UJ. Proteomics and clinical surgery. *British Journal of Surgery* 2005; 92: 1464-1465.
3. Adam L, Kassouf W, Dinney CP. Clinical applications for targeted therapy in bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2005; 32: 239-246.
4. You Yn. The role of prophylactic surgery in cancer prevention *World J Surg* 2007; 31: 450-64.
5. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 2005; 353: 1105-1113.
6. Miltensburg DM, Conklin L, Sastri S. The role of genetic screening and prophylactic surgery in surgical oncology. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 619-628v.
7. Apple S, Hecht R, Novak JM, et al. Polymerase chain reaction based K-ras mutation detection of pancreatic adenocarcinoma in routine cytology smears. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 321-326.
8. Brunicardi FC. Overview of the molecular surgeon symposium on personalized genomic medicine and surgery. Access Medicine from McGraw-Hill. 2010.
9. Kathiresan S, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nature Genet*. 2008; 40: 189-197.
10. Hegele. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 109-21. Epub 2009 Jan 13.
11. Pacak C. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 92-102.