

Coordinador: Fabio Salamanca-Gómez

# La era genómica del cáncer

Fabio Salamanca-Gómez\*

Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

**S**i bien desde algunas décadas anteriores se conocen alteraciones cromosómicas que caracterizan el proceso de la transformación maligna, por razones principalmente técnicas y económicas no había sido posible estudiar el genoma completo en las neoplasias.

Investigaciones recientes han iniciado este nuevo campo al establecerse la secuencia genómica completa en pacientes con leucemia mieloblástica aguda, glioblastoma multiforme y con adenocarcinoma del pulmón.

La incidencia de leucemia mieloblástica aguda es cercana a cuatro por 100 mil individuos por año, pero su frecuencia se incrementa notablemente en sujetos mayores de 65 años. El diagnóstico se establece cuando la presencia de mieloblastos en sangre periférica o en médula ósea es mayor de 20%. Existen cuerpos de Auer, y la reacción positiva de mieloperoxidasa en más de 3% de los blastos es un hallazgo que claramente la diferencia de la leucemia mieloide crónica.

El grupo Franco-American-Británico (FAB) ha establecido ocho subtipos, del M0 al M7, algunos de los cuales presentan alteraciones cromosómicas específicas, tales como la translocación t(8;21)(q22;q22) en el subtipo M2; la translocación t(15;17)(q22;q12) en el subtipo M3; la inversión inv(16)(p13q22) en el subtipo M4 con eosinofilia; y alteraciones del cromosoma 11 en q23 en el subtipo M5.

El reciente trabajo de Ley y colaboradores<sup>1</sup> significa un notable avance en el estudio de estas leucemias, al establecerse por primera vez la secuencia genómica completa en un paciente con leucemia mieloblástica aguda, citogenéticamente normal, es decir, con una fórmula cromosómica aparentemente normal. Los autores compararon la secuencia genómica de las células leucémicas con la encontrada en las células de la piel del mismo paciente y con los dos genomas humanos previamente informados, que corresponden a James Watson, codescubridor de la estructura molecular del ADN y a Craig Venter, director del consorcio privado que participó en el Proyecto del Genoma Humano.

Lo más interesante del trabajo<sup>1</sup> es que los autores corroboraron mutaciones somáticas previamente descritas en esta entidad, que corresponden a inserciones en los genes FLT3 y NPM1, pero descubrieron ocho nuevas mutaciones que corresponden a los siguientes genes: CDH24 y PCLKC, miembros de la familia protocadherina/cadherina; GPR123

y EBI2, receptores unidos a proteína G; PTPRT, una proteína-fosfatasa; KNDC1, un potencial factor de intercambio del nucleótido guanina; SLC15A1, un péptido transportador de drogas; y GRINL1B, un receptor de glutamato. Todas estas mutaciones nuevas y las del gen NPM1 estuvieron presentes tanto al inicio de la enfermedad como en sus recaídas.

El glioblastoma multiforme (grado IV de la Organización Mundial de la Salud) es el tumor primario cerebral más común en el adulto. Su localización es por lo general supratentorial y en la mayoría de los casos la sobrevida es menor de un año.

El glioblastoma ha sido el primer tumor secuenciado por el proyecto Atlas Genómico del Cáncer<sup>2</sup> (TCGA, por sus siglas en inglés). Los autores estudiaron no solo la secuencia genómica de los tumores, sino que también analizaron los patrones de expresión y de metilación del ADN en pacientes que ya habían recibido tratamiento y en otros antes de iniciar cualquier tipo de terapia.

Los patrones de metilación se estudiaron en 206 glioblastomas y la secuenciación se llevó a cabo en 91 de ellos. De estos últimos, 72 casos no habían recibido tratamiento y 19 eran pacientes ya tratados.

En el estudio se corroboraron alteraciones previamente descritas<sup>3</sup> y los hallazgos más interesantes fueron los siguientes: delecciones homocigotas del gen de la neurofibromatosis 1 (NF1) en 18% de los casos; mutaciones y delecciones en el gen PTEN en 36%; mutaciones y amplificaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en 45%; delecciones en el gen CDKN2A en 52%; delecciones en el gen CDKN2B en 47%; delecciones en el gen del retinoblastoma (RB1) en 11%; y delecciones en el p53 en 35%. En suma, la vía de señales RTK/RAS/PI(3)K se encontró alterada en 88% de los casos; la vía de p53 en 87%; y la de RB en 78%.

Con relación a los patrones de metilación se encontró una relación entre la metilación del promotor del gen MGMT, el cual codifica para una enzima de reparación del ADN que remueve grupos alquilo de los residuos de guanina, y un fenotipo con una frecuencia muy elevada de mutaciones secundarias a la deficiente reparación del apareamiento equivocado de las bases, en los glioblastomas que ya habían recibido tratamiento, lo que evidentemente tiene implicaciones clínicas muy importantes.

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Fabio Salamanca-Gómez. Apartado postal 12-951, 03020 México D.F., México.

El cáncer del pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo. Anualmente ocurre más de un millón de muertes por esta neoplasia. El adenocarcinoma es la forma más común y la sobrevida de cinco años se alcanza solo en 15% de los casos.

Se ha establecido previamente que en pacientes fumadores las mutaciones más frecuentes se encuentran en el gen K-RAS, mientras que en los no fumadores las mutaciones más comunes comprometen el dominio tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés). Estos pacientes responden muy bien a los inhibidores de tirosina cinasa como el gefitinib o el erlotinib.

Ding y colaboradores<sup>4</sup> muy recientemente estudiaron 188 adenocarcinomas de pulmón y secuenciaron 623 genes con relaciones conocidas o potenciales con esta neoplasia y descubrieron más de mil mutaciones somáticas. De estos genes, 26 presentaron una elevada frecuencia de mutaciones, lo que presumiblemente implica que están relacionados con el proceso de la carcinogénesis.

Los genes más frecuentemente mutados fueron p53, K-RAS, ECTK11, EGFR, LRP1B, NF1, ATM, APC, EPHA3,

PTPRD y ERBB4. En suma, más de la mitad de las mutaciones correspondieron a receptores de factores de crecimiento.

Estos recientes trabajos no solo abren una nueva era en la investigación del cáncer sino permitirán también en el futuro el desarrollo de nuevas herramientas para un diagnóstico temprano, para establecer parámetros más adecuados en el pronóstico y para encontrar más amplias posibilidades terapéuticas.

## Referencias

1. Ley TJ, Mardis ER, Ding L, Fulton B, McLellan MD, Chen K, et al. DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature* 2008;456:66-72.
2. The cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and cores pathways. *Nature* 2008;455:1061-1068.
3. Mischel PS, Nelson SF, Cluoghesy TF. Molecular analysis of glioblastoma pathway profiling and its implications for patient therapy. *Cancer Biol Ther* 2003;2:242-247.
4. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* 2008;455:1069-175.