

La investigación traslacional en cáncer: Reto del Instituto Nacional de Cancerología

Luis A. Herrera,* Alejandro Mohar-Betancourt*

* Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto de Investigaciones Biomédicas-Instituto Nacional de Cancerología.

El cáncer es una enfermedad compleja, cada vez más presente en la población mexicana. Es el resultado, entre otros factores, del aumento en la esperanza de vida, ya que más individuos alcanzan una edad promedio donde la frecuencia de las enfermedades malignas se incrementa. Por esta razón, es necesario contar con mejores herramientas de prevención, diagnóstico, y tratamiento que estén al alcance de nuestra población. Es aquí donde la investigación traslacional juega un papel crucial. Pero, ¿Qué es la investigación traslacional? En nuestro afán de clasificar todas nuestras actividades, la investigación científica relacionada con la salud humana ha sido dividida en investigación básica, aquella realizada en modelos celulares o en especies animales distintas del ser humano, y en investigación clínica, aquella en la cual el modelo de estudio es un grupo de individuos o pacientes. Una se lleva a cabo en laboratorios y la otra principalmente en instalaciones hospitalarias. Sin embargo, en la realidad resulta prácticamente imposible separar una de otra. Por ello, ahora llamamos investigación traslacional a aquella que traduce y traslada el conocimiento generado en el laboratorio hacia el ámbito clínico para el diagnóstico, tratamiento, pronóstico o prevención de las enfermedades que afectan al ser humano. De acuerdo con el Diccionario de la Lengua Española, la palabra traslación tiene dos acepciones, la de trasladar algo o a alguien de un lugar a otro, y la de traducción a una lengua distinta. Por lo que consideramos que el término investigación traslacional resulta más adecuado que el de investigación traduccional, como también se le ha llamado en español, ya que

no sólo traduce el lenguaje de la investigación básica, sino que, además, traslada el conocimiento hacia una aplicación clínica.

Si bien este concepto no es nuevo, ya que el avance de la medicina se ha sustentado en el conocimiento generado mediante la observación cuidadosa del paciente y la experimentación, el estado actual del conocimiento de todas las ramas de la biología celular ofrece una visión diferente y más profunda de la fisiopatología de las enfermedades. Hoy es posible conocer el efecto de proteínas específicas y sus variantes, generadas por polimorfismos genéticos o bien por cambios traduccionales y postraduccionales, en la susceptibilidad al cáncer o bien en la respuesta al tratamiento.

Un ejemplo de lo anterior es una línea de investigación en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) de México, que analiza el papel del polimorfismo 558G>A en el gen MAD1 en la susceptibilidad al cáncer de ovario y la respuesta al tratamiento con taxanos. Mad1 (*mitotic arrest defective-1*) es una proteína que participa en el control de la segregación cromosómica durante la mitosis, y la variante polimórfica 558G>A, de acuerdo con nuestros resultados, tiene una repercusión en la eficiencia de este control generando que los cromosomas se segreguen a pesar de que éstos no se encuentren adheridos a los microtúbulos. La consecuencia es un incremento en la frecuencia de células aneuploides, característica de las células que forman los tumores malignos. Nuestros estudios han encontrado que el polimorfismo 558G>A es más frecuente en las pacientes con cáncer de ovario que en población sana (Cuadro 1), y que las

Cuadro 1. Frecuencia alélica del polimorfismo 558G>A de MAD1 en individuos sanos y pacientes con cáncer de ovario avanzado.

	n	Alelo G	Alelo A
Sanos	106	0.51	0.49
Cáncer	86	0.39	0.61

pacientes portadoras de este polimorfismo tienden a presentar resistencia al tratamiento con paclitaxel (datos aún no publicados).

Otro ejemplo de investigación traslacional es la identificación de los cambios epigenéticos ocurridos durante la carcinogénesis, así como de compuestos químicos que pueden revertir tales cambios. Este hallazgo abrió una ventana de oportunidad para el tratamiento contra el cáncer que también está siendo explorada en el INCan. El silenciamiento transcripcional de genes supresores es tal vez el mecanismo epigenético más importante que participa en el desarrollo y progresión de las neoplasias malignas. En diferentes condiciones experimentales se ha demostrado que existe un sinergismo del efecto reactivante de la expresión genética entre un agente desmetilante del DNA –como la hidralazina, y un inhibidor de desacetilasas de histonas– como el valproato de magnesio. En la actualidad existe evidencia que esta combinación es altamente efectiva y sinérgica para inducir apoptosis, diferenciación y detención del ciclo celular en una variedad de líneas celulares como cáncer de pulmón, mama, leucemia, colon y otras.^{1,2} Estos resultados han generado un nuevo medicamento, llamado Transkrip®, del cual está siendo evaluada su eficacia en el tratamiento de diversos tumores malignos en nuestro instituto.

Los avances en la investigación en genómica y proteómica han permitido la identificación y caracterización de marcadores moleculares que permiten definir un mejor perfil molecular de pacientes con cáncer con base en un mejor conocimiento de la biología tumoral. Estos marcadores son utilizados como herramientas en el diagnóstico y pronóstico de cáncer, al igual que en la respuesta particular a fármacos. Dos de los ejemplos más relevantes son la detección de mutaciones en los genes BRCA1 y 2,³ y en K-Ras,⁴ las cuales permiten detectar a individuos con predisposición al cáncer de mama y a los pacientes con cáncer de colon que no responderán a la terapia con inhibidores del EGFR, respectivamente.

Las nuevas herramientas tecnológicas han sido una piedra angular en el desarrollo de la investigación traslacional, permitiendo el estudio global

estructural y funcional del genoma y de las proteínas tanto en células normales como en aquellas provenientes de tumores malignos. Con estos estudios ha sido posible encontrar marcadores específicos para el diagnóstico y pronóstico de distintos cánceres, y han facilitado el desarrollo de fármacos nuevos dirigidos a moléculas específicas, la llamada terapia blanco molecular. El ideal de este tipo de terapia es dirigirla contra los mecanismos moleculares aberrantes involucrados en el inicio y progresión del tumor; afectando así sólo a las células malignas y su microambiente, para aumentar su efectividad y reducir los posibles efectos colaterales.

La gran limitante de la investigación traslacional ha sido siempre el poder encontrar el significado y la utilidad de los datos generados en modelos de laboratorio al ser puestos en el contexto biológico complejo que resultan ser los organismos y las enfermedades de origen multifactorial. No siempre lo encontrado en el laboratorio tendrá relevancia en el paciente. Por ejemplo, casi nunca es posible anticipar el comportamiento de un fármaco observado en un cultivo celular cuando se aplica en un paciente, lo que nos recuerda el principio aristotélico que plantea que el todo no es la suma de sus partes. El reto actual de la investigación traslacional es el desarrollo de modelos teóricos que integren la información obtenida en las distintas plataformas de exploración, en redes que incluyan datos estructurales y funcionales del genoma, epigenoma, proteoma, transcriptoma, y de todos los llamados “omas”, dentro de un solo sistema biológico, y así poder entender mejor la fisiopatología de enfermedades complejas como el cáncer.

El INCan se ha sumado a este reto y dentro de sus prioridades de investigación para los próximos años se encuentra el estudio multidisciplinario de los principales tumores que afectan a la población mexicana, como el de cérvix, mama, pulmón, ovario, testículo y colon. Para obtener resultados óptimos, el reto debe ser abordado por equipos de investigación multidisciplinarios, de colaboración multi-institucional, en donde se sume el esfuerzo de la industria farmacéutica de nuestro país. Como se mencionó en párrafos anteriores, ésta no es una idea nueva. Su éxito ha sido probado ya en otros países y el nuestro no debe llegar más tarde a esta cita.

REFERENCIAS

1. Chávez-Blanco A, Pérez-Plasencia C, Pérez-Cárdenas E, Carrasco-Legleu C, et al. Antineoplastic effects of the DNA methylation inhibitor hydralazine and the histone deacetylase

inhibitor valproic acid in cancer cell lines. *Cancer Cell Int* 2006; 6: 2.

2. Candelaria M, Gallardo-Rincón D, Arce C, Cetina L, et al. A phase II study of epigenetic therapy with hydralazine and magnesium valproate to overcome chemotherapy resistance in refractory solid tumors. *Ann Oncol* 2007; 18: 1529-38.
3. Mazoyer S. Genomic rearrangements in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Hum Mutat* 2005; 25: 415-22.
4. Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1582-4.

Reimpresos:

Dr. Luis A. Herrera

Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer,
Instituto de Investigaciones Biomédicas-Instituto
Nacional de Cancerología
Av. San Fernando No. 22,
Col. Sección XVI,
14080, México, D.F.,
Tel.: 5628-0425
Correo electrónico: herreram@biomedicas.unam.mx
amohar@incan.edu.mx