

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



Los Genomas del Cáncer

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2016.12.1

Xose S. Puente

Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular, Instituto Universitario de Oncología, Universidad de Oviedo

Biografía

Profesor Titular de Bioquímica y Biología Molecular, a lo largo de su carrera ha participado en la identificación de nuevos genes humanos expresados por carcinomas de mama. Tras la secuenciación del genoma humano, ha formado parte de diversos consorcios internacionales de secuenciación de genomas de mamíferos, como el genoma de la rata o del chimpancé, que han proporcionado claves acerca de los mecanismos implicados en la evolución humana. Desde el año 2009, ha empleado las técnicas de secuenciación masiva para secuenciar y analizar los primeros genomas del cáncer a nivel mundial. Sus trabajos han contribuido a descubrir más de 60 nuevos oncogenes y genes supresores en leucemia linfática crónica, incluyendo mutaciones funcionales en las regiones no codificantes del genoma. Además, ha identificado mutaciones en genes responsables de otras enfermedades, tanto oncológicas como hereditarias. Es autor de más de 80 publicaciones, y sus trabajos han sido citados más de 11.000 veces.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

La transformación de una célula sana en una célula tumoral es un proceso complejo, producido por la acumulación de mutaciones en el genoma. La secuenciación del genoma de distintos tumores permite conocer los mecanismos moleculares implicados en este proceso, facilitan el diagnóstico y el desarrollo de tratamientos específicos.

Summary

The oncogenic transformation of a normal cell into a tumor cell is a complex process caused by the accumulation of somatic mutations in the genome. Therefore, genome sequencing of different tumors allows to understand the molecular mechanisms involved in this process, improving diagnosis and the development of specific treatments.

El cáncer es un conjunto de más de 200 enfermedades diferentes caracterizadas por un crecimiento celular incontrolado. Se estima que una de cada tres personas desarrollará un cáncer a lo largo de su vida, y en la actualidad representa la primera causa de muerte en la mayor parte de los países europeos, habiendo superado a las enfermedades cardiovasculares. Esto hace que su estudio constituya una prioridad, con el objeto de desarrollar nuevos métodos de diagnóstico precoz, tratamientos

específicos o medidas de prevención.

El cáncer surge por la acumulación progresiva de mutaciones en nuestro genoma. A lo largo de nuestra vida, los más de 100 billones de células que constituyen nuestro organismo van acumulando mutaciones. Cada día se producen cientos de mutaciones en una célula, alterando la secuencia de algunas de las más de 6 mil millones de bases que constituye nuestro genoma diploide. Por suerte, la mayor parte de ellas son corregidas por los sistemas de reparación del DNA, un conjunto de cientos de proteínas que se encargan de detectar, eliminar y corregir la mayor parte de estas mutaciones. Sin embargo, estos sistemas no son infalibles, por lo que algunas de estas mutaciones no son reparadas y quedan fijadas en el genoma. Cuando esta célula se divide, las células hijas recibirán una copia de su genoma, incluyendo las mutaciones no reparadas. Estas células hijas también sufrirán mutaciones, que se sumarán a las mutaciones heredadas, y las pasará a las células hijas cuando se divida. De esta manera, a lo largo de nuestra vida, una célula normal acumula cientos o miles de mutaciones. Si la célula está situada en la piel, expuesta a la luz ultravioleta, el daño en el DNA puede ser mucho mayor, con hasta cien mil mutaciones en una célula.

A pesar de que todas las células del cuerpo van acumulando cientos o miles de mutaciones a lo largo de la

vida, y de que nuestro organismo está compuesto por billones de células, la aparición de un tumor es un hecho extremadamente infrecuente. Sin embargo, cuando aparece, la causa es la mutación de uno o unos pocos genes. Estas mutaciones pueden hacer que un gen se active, haciendo que la célula comience a dividirse de manera autónoma, por lo que hablamos de oncógen; o pueden hacer que un gen que normalmente impide a la célula este tipo de comportamiento, mute y pierda su función, por lo que hablamos de supresor tumoral. En cualquiera de los dos casos, estos genes actúan como conductores del proceso de desarrollo tumoral, haciendo que la célula se divida incontroladamente, y pase a las células hijas estos “genes conductores” mutados. Así pues, todas las células de un tumor derivan últimamente de una única célula en la que se produjo la mutación iniciadora, por lo que el tumor puede considerarse un clon de esa célula. Lamentablemente, las células tumorales no sólo tienen mutaciones en estos pocos “genes conductores”, sino que además llevan consigo el resto de mutaciones que esa célula, y sus antecesoras, han ido acumulando a lo largo de la vida. Estas mutaciones, que pueden ser cientos o miles, no contribuyen a la transformación tumoral, pero dado que estaban en el genoma de la célula en la que surgió la “mutación conductora”, también se van a pasar a las células hijas, por lo que estarán presentes en todas las células tumorales. A diferencia de las

mutaciones en oncogenes o supresores tumorales, que son “mutaciones conductoras” del proceso tumoral, estas mutaciones son simples pasajeros montados en el genoma de esta célula, por lo que se denominan “mutaciones pasajeras”.

Para profundizar en nuestro conocimiento del cáncer y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas es esencial identificar cuáles son las mutaciones conductoras, y distinguirlas de las pasajeras. Para ello es necesario secuenciar cientos o miles de genomas tumorales. Sin embargo, la secuenciación de un genoma tumoral constituía hasta hace relativamente poco una tarea impensable, dado que secuenciar un genoma humano tenía un coste económico de más de 100 millones de euros, y varios años de trabajo. El desarrollo de nuevas técnicas de secuenciación ha revolucionado la Biología Molecular, y hoy en día es posible secuenciar un genoma humano en unos pocos días y por un coste que ronda los mil euros. Esta reducción en los costes de secuenciación ha facilitado la realización de grandes estudios como el Proyecto Internacional de Genomas del Cáncer. El consorcio español ha secuenciado el genoma de 500 tumores de leucemia linfática crónica, la leucemia más frecuente en nuestra sociedad, así como el genoma de células no tumorales de los mismos pacientes. El análisis de estos mil genomas ha revolucionado nuestra visión de esta patología, con la identificación de más de 60 genes

o regiones cromosómicas que actúan como mutaciones conductoras. Además, se han descubierto mutaciones en la zona oscura del genoma, las regiones que no codifican proteínas, que también contribuyen al desarrollo tumoral mediante cambios en cómo se organiza el genoma dentro de la célula, o cómo se produce la maduración del RNA. Muchas de estas mutaciones proporcionan información útil desde el punto de vista clínico en cuanto a la progresión de la enfermedad, por lo que los datos derivados de este proyecto constituyen la base de la medicina personalizada. De esta manera, la secuenciación del genoma de un tumor, que hace tan solo una década parecía ciencia-ficción, ya es una realidad en muchos hospitales, y probablemente constituirá una prueba rutinaria en los próximos años.

Referencias

1. https://www.youtube.com/watch?v=_lp5aNrN_N_0
2. <https://www.cancer.gov/espanol/investigacion/areas/atlas-genoma-cancer-antecedentes>
3. <http://www.scientificamerican.com/espanol/noticias/end-of-cancer-genome-project-prompts-rethink/>
4. http://instituto-roche.es/Biotecnologia/genomicaAplicada/81/La_genomica_del_cancer_Nuevas_preguntas
5. http://instituto-roche.es/Biotecnologia/genomicaAplicada/63/Genomas_del_Cancer_Proyecto_Genoma_de_la_Leucemia_Linfatica_Cronica

Figura: Genomas tumorales y genes conductores de la leucemia linfática crónica.

