

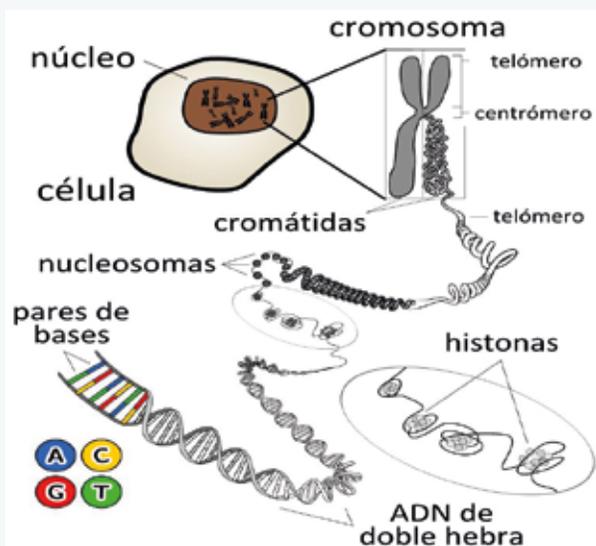
Genética en el cáncer y su impacto en las nuevas terapias: Aspectos básicos de un campo en continua evolución

Especial para *Galenus Revista para los médicos de Puerto Rico*

Adaptado de National Cancer Institute (NCI)
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
American Cancer Society (ACS)

Cambios genéticos y cáncer

Los genes son la unidad física básica de la herencia y se organizan en los cromosomas –que son largas hebras compuestas por ácido desoxirribonucleico (ADN)–. Los genes son los que determinan la forma como crecen y se dividen las células de nuestro cuerpo y están condicionados para llevar instrucciones relacionadas con la producción de proteínas, que son responsables del trabajo a nivel celular.



Descomposición gráfica de un cromosoma (c.commons 3.0)

En algunos casos se ha podido determinar en forma concreta que la causa de una enfermedad maligna o cáncer se debe a alguna alteración a nivel de los genes. Así, al ocurrir algunos cambios en los genes, estos pueden llevar a que las células pierdan el control de su desarrollo o de su crecimiento y, de esa manera, se vuelvan cancerosas.

Este tipo de alteración se puede apreciar en los siguientes dos ejemplos: en el caso de que los cambios lleven al aumento descontrolado de la producción de una pro-

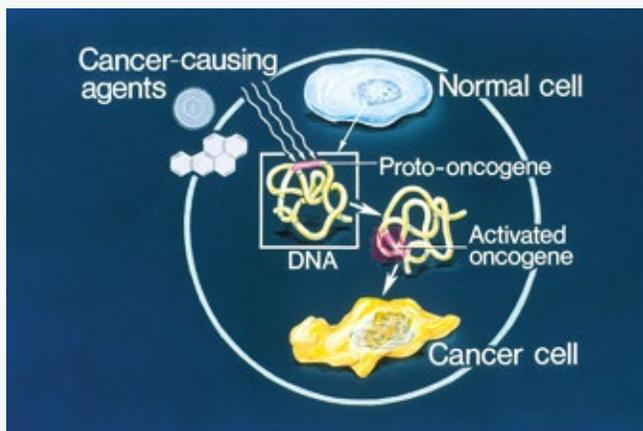
teína que hace que las células aumenten de tamaño o cuando se produce una proteína diferente que no es funcional y que, por lo mismo, no contribuye a reparar un daño celular tal como lo haría la proteína original.

Algunos de los cambios genéticos relacionados con el cáncer los podemos heredar en los casos en que estén presentes en las células reproductoras o germinativas – en los óvulos o los espermatozoides– que son las células de la descendencia. Por otro lado, los cambios genéticos causantes del cáncer pueden también presentarse durante la vida con los errores que pueden ocurrir en el ADN cuando las células se dividen o cuando son expuestas a algunas sustancias o elementos que pueden producir un daño, como por ejemplo sustancias en el humo del tabaco o la radiación –inclusive los rayos ultravioletas del sol–. Estos cambios que ocurren después de la concepción son los llamados cambios somáticos (o adquiridos).

De lo expuesto, se desprenden tres denominaciones a tener en cuenta en relación con los genes y el cáncer:

- **Oncogenes:** son genes anormales o activados, que proceden de la mutación de un alelo de un gen normal (llamado este protooncogén). De esa manera, los oncogenes son los responsables de la transformación de una célula normal a una maligna, la cual desarrollará algún tipo de cáncer determinado. Se han secuenciado ya decenas de oncogenes;
- **Gen supresor tumoral:** es un gen que reduce la probabilidad de que una célula se transforme en una célula cancerosa. Los genes supresores de tumores se encuentran en las células normales y generalmente inhiben la proliferación celular excesiva. Una mutación o la delección de un gen supresor tumoral puede aumentar la probabilidad de que se produzca un tumor, al perder su función. De ese modo, un gen supresor tumoral alterado es similar a un oncogén;
- **Genes reparadores del ADN;** estos reparan los errores

que se producen regularmente durante la transcripción del ADN. Algunos de ellos funcionan como genes supresores de tumores, como ocurre con BRCA1, BRCA2 o p53, que son genes de reparación de ADN.



Los cambios en la estructura del ADN pueden ocurrir en diferentes formas. Pueden verse en el nucleótido –cuando falta o cuando ha sido reemplazado– o comprometer partes más amplias o segmentos –en forma de eliminaciones, duplicaciones o reordenamientos–. Otras veces no afectan la secuencia del ADN, sino que ocurren a nivel del ARN mensajero, que cumple un rol en la producción de las proteínas codificadas.

Adicionalmente, las células cancerosas en general tienen más cambios genéticos que las células normales. En este aspecto suele haber combinaciones únicas para cada persona. Así, conforme avanza el cáncer, pueden también ocurrir cambios adicionales. Inclusive, dentro de un tumor pueden ocurrir cambios genéticos.

Ejemplos de terapias dirigidas a genes

Para ilustrar la repercusión de estos avances –y solo a modo de ejemplos–, mencionamos a continuación algunos productos que ya se vienen utilizando.

En 2017, la FDA aprobó un anticuerpo (pembrolizumab) para tratar a pacientes con tumores metastásicos o no extirpables, que tenían a nivel genético dificultad para reparar los daños en su ADN (por deficiencias conocidas como IMS-A o MMR) surgiendo mutaciones en su estructura genética que producen proteínas anormales. A su vez, estas facilitan a las células inmunitarias a encontrar y atacar el tumor.

Desde 2018, la FDA también ha aprobado el larotrectinib y el entrectinib, ambos medicamentos dirigidos para tratar tumores sólidos que tienen una alteración genética conocida como fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (*NTRK*).

En el mismo año se aprobó otra inmunoterapia, nivolumab, para cáncer colorrectal metastásico (con IMS-A o MMR) que la quimioterapia no había podido detener.

En los tumores pulmonares, las mutaciones genéticas más comunes responsables del cáncer son MYC, BCL2 y p53 para cáncer de células pequeñas (SCLC) y EGFR, KRAS y p16 para cáncer pulmonar no microcítico o de células no pequeñas (*non-small cell lung cancer* –NSCLC). Sin embargo, hay muchas más alteraciones que pueden estar involucradas en el cáncer pulmonar. Así, otro ejemplo en el que se aprecia la importancia del estudio genético en cáncer se puede ver en NSCLC avanzado o con metástasis, positivo a una fusión genética RET –alteración que se detecta con un *kit* aprobado por FDA–. Las alteraciones RET ocurren en cerca del 2% de los NSCLC, pero también en cáncer de otros órganos como en el 10-20% de los cánceres de tiroides papilares y en la mayoría de los cánceres de tiroides medulares. Cerca de la mitad de los cánceres positivos de fusión RET hacen metástasis al cerebro. Conocer esto favorece el uso de terapias como selpercatinib o pralsetinib, que son inhibidores de la alteración RET, hacia donde van dirigidos. Así, vemos que el enfoque del tratamiento toma en cuenta, además del órgano, la alteración genética relacionada con el tumor –que en estos últimos casos tiene una mayor importancia–.

Síndromes hereditarios de cáncer

En un 5 a un 10% de todos los cánceres las mutaciones genéticas son determinantes. Los estudios han demostrado que existen relaciones entre algunas mutaciones genéticas y otros tantos síndromes hereditarios de susceptibilidad al cáncer, habiéndose determinado esto en más de 50 tipos de cánceres. Estos síndromes son enfermedades que pueden predisponer a que ocurra el cáncer en las personas afectadas. Sin embargo, desde el punto de vista práctico, aún se discute cuándo se puede recomendar hacer pruebas genéticas para definir si una persona dentro de una familia tiene alguna de esas alteraciones o mutaciones. En general, se recomienda

considerar una prueba genética si sus resultados se pueden interpretar con seguridad y si dan información que pueda orientar a una atención médica eficaz y oportuna.

Se debe considerar que tener una mutación familiar que predispone al cáncer no significa que quienes la tengan van a padecer el cáncer, ya que hay varios factores que pueden influir. Además, algunos cánceres **no** causados por mutaciones genéticas heredadas pueden dar la impresión de que hay una tendencia familiar, lo que más bien puede tener su causa en haber vivido en el mismo ambiente o en haber tenido el mismo estilo de vida.

Algunos ejemplos de los síndromes hereditarios de susceptibilidad o predisposición al cáncer pueden ser:

- La mutación del gen TP53 es la más común en todos los cánceres. Este gen produce una proteína que inhibe el crecimiento tumoral y, al no producirla, pueden aparecer los tumores;
- Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 se asocian con el síndrome hereditario de cáncer de seno y de ovario. Se han asociado también a otros tipos de cáncer, como los cánceres de páncreas y de próstata, así como el cáncer de seno masculino; o
- El gen PTEN produce una proteína inhibidora del crecimiento de tumores. Su mutación (síndrome de Cowden) puede aumentar el riesgo de cáncer de seno, de tiroides, de endometrio y de otros tipos.

Comentario

Con las nuevas tecnologías y también con las alternativas terapéuticas cada vez más precisas, se hace cada vez más válido el considerar la posibilidad de realizar un estudio genético en algunos tipos de cáncer. De acuerdo a la experiencia del médico tratante y del oncólogo en particular, se tomará la mejor decisión. 

Referencias

- American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2022. American Cancer Society, 2022.
- Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. J Natl Cancer Inst 91 (15): 1310-6, 1999.
- Wellcome Trust Case Control Consortium. Nature. 2007. 447: 661-78. .
- The International HapMap Consortium: The International HapMap Project. Nature 426 (6968): 789-96, 2003.
- Resta R, Biesecker BB, et al: A new definition of Genetic Counseling. J Genet Couns 15 (2): 77-83, 2006.

Síndromes familiares de susceptibilidad al cáncer

A continuación, mencionamos algunos de los síndromes familiares de susceptibilidad al cáncer ya descritos:

- Síndrome del nevo de células basales, síndrome de Gorlin, síndrome de Gorlin-Goltz o de carcinoma nevoide de células basales;
- Síndrome de Birt-Hogg-Dubé;
- Síndrome de Bloom;
- Cáncer de mama o cáncer ginecológico hereditarios;
- Síndrome de Brooke-Spiegler;
- Síndrome de Carney-Stratakis;
- Cáncer de colon hereditario no polipósico o síndrome de Lynch;
- Síndrome de Cowden y síndrome de tumor hamartomatoso relacionado con PTEN;
- Disqueratosis congénita (síndrome de Zinsser-Cole-Engman);
- Epidermodisplasia verruciforme;
- Epidermólisis ampollosa;
- Cilindromatosis familiar;
- Anemia de Fanconi;
- Cáncer gástrico difuso y cáncer de mama lobulillar;
- Hiperparatiroidismo familiar;
- Síndrome de Li-Fraumeni;
- Cáncer de tiroides medular familiar;
- Melanoma hereditario;
- Síndrome de Muir-Torre;
- Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1;
- Síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A, y de tipo 2B (síndrome de Sipple);
- Tricoepitelioma múltiple familiar;
- Albinismo oculocutáneo;
- Oligopoliposis;
- Paraganglioma hereditario;
- Feocromocitoma hereditario;
- Síndrome de Peutz-Jeghers;
- Poliposis, poliposis adenomatosa familiar y poliposis familiar adenomatosa atenuada;
- Poliposis familiar juvenil;
- Poliposis hereditaria mixta;
- Poliposis asociada a MUTYH;
- Poliposis serrada;
- Cáncer de próstata hereditario;
- Cáncer de células renales hereditario con leiomiomas uterinos;
- Cáncer renal papilar hereditario;
- Síndrome de Rothmund-Thomson;
- Enfermedad de Von Hippel-Lindau;
- Síndrome de Werner;
- Xeroderma pigmentoso; entre otros.

Secuenciación del genoma del cáncer

Especial para *Galenus Revista para los médicos de Puerto Rico*

Adaptado de National Cancer Institute (NCI)
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
American Cancer Society (ACS)

La **secuenciación del genoma del cáncer** es un método de laboratorio bioquímico para la caracterización e identificación de las secuencias de ADN o ARN de las células cancerosas. A diferencia de la secuenciación del genoma completo, que se suele realizar a partir de células de sangre, de la saliva, de los epitelios o de los huesos, la del genoma del cáncer implica evaluar el tejido tumoral primario, el tejido normal adyacente o el del entorno tumoral, como las células estromales o las zonas metastásicas.

En 2006, se publicó el primer informe sobre el proceso de secuenciación del genoma del cáncer, con datos de 13,023 genes en 11 tumores de mama y 11 tumores colorrectales. El primer genoma de cáncer que se logró secuenciar fue de una leucemia mieloide aguda en 2008. El primer cáncer de mama se secuenció en 2009 y los primeros de pulmón y de próstata, en 2011. En la actualidad, gracias a los avances tecnológicos, se puede lograr una secuenciación en tiempos mucho más rápidos, lo que ha permitido también disminuir significativamente los costos. En algunos casos estos avances facilitan inclusive el estudio de la secuenciación del genoma completo y no solo del genoma del cáncer.

Almacenamiento de la información

A continuación, mencionamos 3 proyectos para documentar y almacenar la información:

- El **Proyecto de Anatomía del Genoma del Cáncer** (*Cancer Genome Anatomy Project, CGAP*). Se estableció en 1997 con el objetivo de documentar las secuencias de las transcripciones de ARN en las células tumorales;
- El Proyecto Genoma del Cáncer, Instituto Sanger, que desde el 2020 es **Wellcome Sanger Institute**, se centró desde 2005 en la secuenciación del ADN. Publicó una lista de genes implicados en cáncer; y

- El **Consortio Internacional del Genoma del Cáncer** (*International Cancer Genome Consortium, ICGC*) se fundó en 2007 con el objetivo de integrar los datos genómicos, transcriptómicos y epigenéticos disponibles de diferentes grupos de investigación. Cuenta con datos de más de 25 mil genomas de más de 50 distintos tumores.

Impacto y relevancia clínica

La mayoría de los cánceres tienen varios subtipos y, además, hay diferencias entre un subtipo de cáncer en un individuo y en otro. La secuenciación del genoma del cáncer permite a los médicos identificar en algunos casos los cambios específicos y únicos que ha sufrido un paciente para desarrollar su cáncer, para así poder emprender una estrategia terapéutica personalizada.

Una gran contribución ha sido la evaluación citogenética, por ejemplo en la leucemia mieloide aguda (LMA). Se han estudiado facciones celulares caracterizadas por cambios mutacionales comunes para ilustrar la heterogeneidad de un determinado tumor antes y después del tratamiento.

Las facciones celulares solo se han podido definir gracias a la secuenciación del genoma del cáncer, lo que confirma la importancia de contar con la información de la secuenciación debido a la complejidad y heterogeneidad de un tumor individualmente.

Proyectos integrales de genómica del cáncer

Los 2 principales proyectos centrados en la caracterización completa y secuenciación del cáncer son:

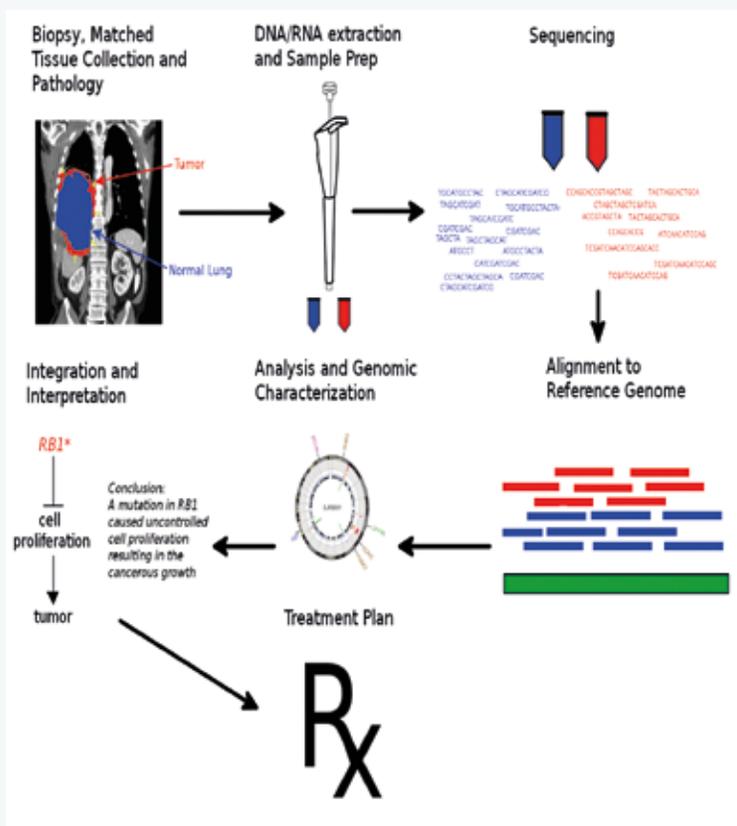
- El **Proyecto del Genoma del Cáncer (CGP)**, con sede en el Instituto Wellcome Trust Sanger. Su objetivo es identificar variantes de secuencia y mutaciones críticas en el desarrollo de los cánceres. Los

resultados se almacenan en la base de datos de cáncer COSMIC que también incluye datos mutacionales publicados en la literatura científica;

- El **Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA)**, patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) y el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NHGRI) estudia la secuenciación del genoma del cáncer. Cada tipo de cáncer se somete a un análisis genómico exhaustivo. La información está disponible de forma gratuita a través de su portal de datos.

Avances en tecnología de secuenciación

La tecnología de secuenciación ha continuado en constante evolución, habiendo avanzado por distintas “generaciones” técnicas. Las principales plataformas incluyen la secuenciación en tiempo real de una molécula, la secuenciación de nanoporos y por semiconductores.



El flujo de trabajo de la secuenciación de un tumor desde la biopsia hasta la recomendación del tratamiento.

Análisis de los datos

En el estudio de los genomas del cáncer las lecturas se ensamblan y alinean con el genoma humano de referen-

cia. Como inclusive las células no cancerosas acumulan mutaciones somáticas, es necesario comparar la secuencia tumoral con un tejido normal para determinar las mutaciones exclusivas del cáncer. En algunos tipos de cáncer, como en la leucemia, no resulta práctico comparar la muestra de cáncer con un tejido normal, por lo que se debe utilizar un tejido no canceroso diferente.

Un objetivo importante de la secuenciación de un genoma de cáncer es identificar las **mutaciones impulsoras** que destacan los cambios genéticos que aumentan la tasa de mutación celular y pueden conducir a una evolución tumoral más rápida y a metástasis. Se estima que un tumor medio tiene unas 80 mutaciones somáticas, de las que se espera que menos de 15 sean impulsoras.

Se vienen **desarrollando y perfeccionando diferentes softwares** con el objetivo de identificar las variantes de nucleótido único, las que guarden relación directa con la transformación celular y el desarrollo de tumores.

Un análisis genómico personal requiere una mayor caracterización funcional de los genes mutantes detectados. Este análisis puede utilizarse para hacer recomendaciones de tratamiento farmacológico.

Comentario

La secuenciación del genoma del cáncer puede utilizarse para proporcionar información clínicamente relevante en pacientes con tumores, inclusive aquellos raros o novedosos. Es un campo que está en continua evolución y en el que los buenos resultados no siempre están garantizados. Poder traducir la información de la secuencia a un plan de tratamiento clínico es algo altamente complejo que requiere de un equipo multidisciplinario. **G**

Referencias

1. Pleasance ED. A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. *Nature*. 2009. 463 (7278): 184-90.
2. Pleasance ED. A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. *Nature*. 2009. 463 (7278): 191-6.
3. Berger MF. The genomic complexity of primary human prostate cancer. *Nature* 470, 2011 (7333): 214-20.
4. Ding L. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature*. 2012. 481:506-510.
5. Wood LD. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*. 2007. 318 (5853): 8-9.
6. Bailey MH, Tokheim C, et al (2018) Comprehensive characterization of cancer driver genes and mutations. *Cell* 173(2):371-385.
7. Cosmic. Catalogue of somatic mutations in cancer. <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic> Published January 16, 2017.