

Ofensiva contra el cáncer: la respuesta está en los genes

En los últimos 10 años se ha multiplicado el conocimiento de las alteraciones genéticas que intervienen en el desarrollo de este conjunto de enfermedades

CUN ■ El cáncer es una enfermedad producida en numerosas ocasiones por alteraciones en los genes encargados del correcto funcionamiento de las células. En los últimos 10 años se ha multiplicado el conocimiento de esas alteraciones genéticas que intervienen en el desarrollo de una enfermedad cancerosa. Gracias a esas alteraciones en algunos genes, las células tumorales consiguen evadir los controles de desarrollo normal y, por tanto, pueden crecer descontroladamente ocasionando una enfermedad neoplásica. Ante dicho descubrimiento, investigadores y laboratorios farmacéuticos se han puesto a la tarea. Han invertido esfuerzos y dedicación en el desarro-

llo de fármacos que inhiben la acción proneoplásica de esos genes y permiten poner de nuevo bajo control a algunos tipos de tumores.

ORIGEN DE LAS MUTACIONES. Recientes estudios epidemiológicos sitúan entre un 5 y un 10% los casos de cáncer de origen genético que obedecen a una mutación heredada. Aproximadamente, el 29% de las alteraciones genéticas causantes de tumores se estima de origen ambiental, y el 66% restante respondería a errores fortuitos en la copia del ADN.

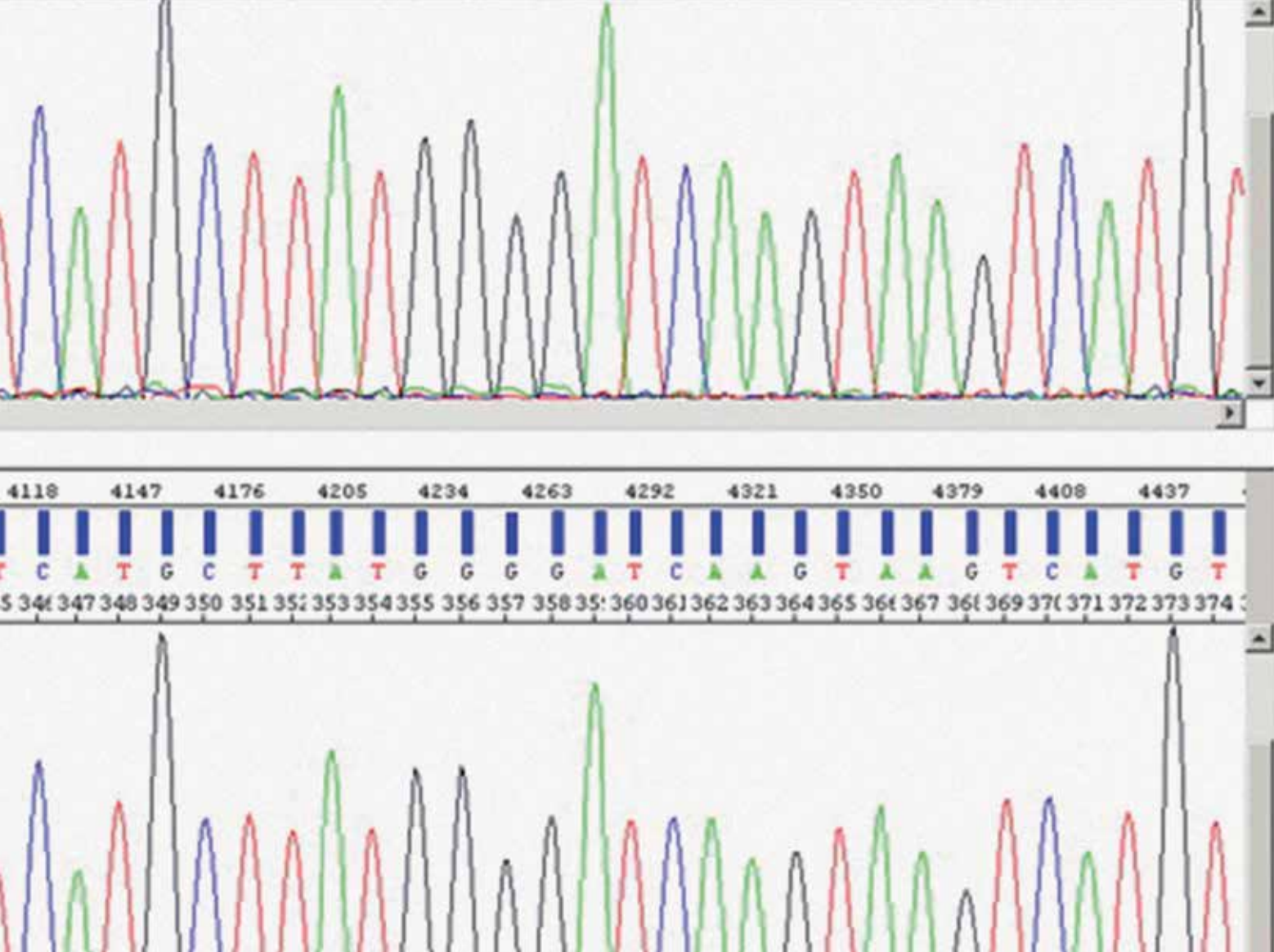
“Actualmente, todavía desconocemos el origen de muchos tumores. En algunos, la causa puede deberse a cambios genéticos provocados

por la exposición a un agente tóxico externo, como el tabaco, la irradiación solar, sustancias tóxicas como el amianto o disolventes, el consumo de alcohol o algunos virus, como el HPV (Virus del Papiloma Humano) o el virus de Epstein-Barr”, apunta el Dr. Ignacio Gil Bazo, codirector del Departamento de Oncología de la Clínica Universidad de Navarra. No obstante, en otras ocasiones, los científicos han demostrado que la causa del cáncer se localiza en ciertas alteraciones situadas en los genes heredados.

Según indica el especialista, la causa genética del cáncer puede atender así a dos orígenes distintos. “Por un lado, tenemos las mutaciones

de origen hereditario, que se encuentran en el ADN germinal que es el que se recibe en herencia de los progenitores”. Por otro, la causa de origen genético puede presentarse en individuos sin antecedentes de tumores en familiares cercanos. Esas alteraciones genéticas que portan estas personas son las que se localizan, no en el ADN germinal (el heredado), sino en el adquirido o somático, y están desligadas de la herencia progenitora.

Estas mutaciones adquiridas son debidas, en ocasiones, a errores en el ADN producidos durante la división celular o, como ya se ha mencionado, son consecuencia de la exposición de esa persona a sustancias carcinógenas.



GENES CONDUCTORES. Al gen mutado capaz de provocar una enfermedad tumoral se le denomina gen director o conductor (driver). Cuando en un cáncer se detectan genes alterados pero éstos no son los que intervienen en la génesis y desarrollo de la enfermedad neoplásica se le llama gen pasajero (passenger), porque está presente en el tumor pero no ejerce un papel relevante en su desarrollo, explica el especialista.

Cuando somos capaces de identificar una mutación genética precursora en un tumor existen dos posibilidades, describe el Dr. Gil Bazo, “que dispongamos de un fármaco específico capaz de bloquear la acción de ese gen y podamos así ‘desprogramar’ su función, o que no dispongamos todavía de ningún medicamento capaz de inhibir la actuación de un gen mutado”.

LA FRASE



“Sabemos que en pacientes que presentan una alteración genética concreta podemos cambiar drásticamente la evolución de la enfermedad porque la respuesta al tratamiento inhibitor será mejor en todos los aspectos”.

Dr. Ignacio Gil Bazo
Codirector del Departamento de Oncología de la Clínica

Pero para ofrecer un tratamiento específico contra un oncogén determinado, el especialista debe conocer en primer lugar cuál es el gen director que porta el tumor del paciente. Para ello es necesario contar con un buen programa de medicina de precisión en el centro en el que se diagnostique y trate el paciente. “No todas las alteraciones genéticas que puede presentar un individuo en su cáncer son necesariamente sensibles al tratamiento dirigido, porque hay ocasiones en los que la presencia de otras mutaciones anula la eficacia de esa terapia específica. En todo caso hoy en día es necesario ofrecer un estudio genómico tumoral completo en la mayoría de los pacientes con un cáncer avanzado que permita tomar decisiones terapéuticas con la máxima precisión posible”, indica.

Y aunque las investigaciones están obteniendo cada vez

más fármacos para bloquear el efecto de algunas alteraciones genéticas, “todavía existen mutaciones, como la del gen K-RAS, causante de un elevado número de cánceres, para la que hasta el momento no se ha hallado solución”, recuerda.

MEDICINA DE PRECISIÓN. El estudio del cáncer desde el punto de vista genómico ha producido un cambio en el concepto de medicina personalizada. Hasta ahora, señala el Dr. Gil Bazo, se refería al tratamiento de cada paciente según sus especiales características de salud y circunstancias personales. Los avances en genómica han supuesto que la personalización de la medicina se refiera de forma más específica “al conocimiento de las características moleculares del cáncer de una persona para poder así tratarla con terapias dirigidas específicas”.

PASA A LA PÁG. 6 >>

<<VIENE DE LA PÁG.5

ramente contra ese gen mutado que posee, responsable de su enfermedad tumoral". Es el paso de una medicina personalizada, a una medicina de precisión.

En este caso, "cuando somos capaces de encontrar un gen director para el que contamos con tratamientos específicos, los resultados de estas terapias consiguen una respuesta más profunda y duradera que con un tratamiento más general como es la quimioterapia", indica el Dr. Gil Bazo. "Estamos hablando de efectos terapéuticos con una duración en muchos casos de años, respecto a la eficacia de unos meses de los tratamientos de quimioterapia convencional". Entre otras ventajas de los inhibidores genéticos, el especialista añade su baja y manejable toxicidad y una administración mucho más fácil por vía oral y de forma ambulatoria.

El oncólogo concluye así que si bien el tratamiento genómico no está disponible para todos los tipos de tumor y de pacientes, "sí sabemos que en pacientes cuyos tumores presentan una alteración genética concreta podemos cambiar drásticamente la evolución de

la enfermedad porque la respuesta al tratamiento dirigido específico será mejor en todos los aspectos".

TRATAMIENTOS EXISTENTES. Sin embargo, no todas las mutaciones que originan cáncer disponen de un tratamiento dirigido. Según explica el Dr. Gil Bazo, las principales alteraciones que cuentan con una terapia molecular tienen como

LA FRASE



"Desde el punto de vista de la investigación clínica, la genómica nos permite explorar biomarcadores predictores de respuesta a distintos tratamientos frente al cáncer".

Dr. Antonio González
Codirector del Departamento de Oncología de la Clínica

paradigma al cáncer de pulmón. "Es el tipo de tumor con más genes directores identificados. A excepción del K RAS, que supone aproximadamente entre el 25 y 30% de los tumores pulmonares, la mayor parte de los demás oncogenes que se identifican más frecuentemente (EGFR, ALK, ROS 1, B-RAF...) cuentan con una o varias opciones de tratamiento.

En concreto, el Dr. Gil Bazo lidera, junto al Dr. Silvestre Vicente del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) un grupo de investigación para el estudio de tratamientos específicos dirigidos frente a las mutaciones de K RAS. Del mismo modo, otros grupos de investigación del centro buscan terapias específicas frente a otras alteraciones.

El melanoma, por ejemplo, es uno de los tumores que mejor respuesta ha encontrado en los tratamientos genéticos. En este caso para la mutación en el gen B RAF, para el que se han conseguido terapias dirigidas muy eficaces en la inhibición selectiva. Existen además, otros tratamientos dirigidos a alteraciones de genes eficaces para ciertos tumores de tiroides, de ovario y de mama, y otros muchos en investigación.

Cáncer hereditario



Los doctores Ana Patiño (genetista) y (oncólogo) estudian los antecedentes de cáncer de una paciente.

Cáncer esporádico



El Dr. Ignacio Gil Bazo (Oncología) explica la posibilidad de que el tumor que padece es mutación genética para la que existe un

Biopsia líquida: estudio genómico dinámico

■ "A veces, el estudio genómico no solo es relevante en el momento del diagnóstico para saber con qué debo tratar a mi paciente. También durante el tratamiento, para monitorizar la respuesta de la enfermedad a la terapia dirigida e identificar de forma precoz posibles mutaciones adquiridas durante este tiempo que puedan conferir resistencia del tumor al tratamiento", advierte el Dr. Gil Bazo. La imposibilidad de realizar biopsias del tejido tumoral del paciente de forma periódica, por los riesgos y mo-

mentos de la enfermedad el perfil molecular del tumor podría ayudar a cambiar el tratamiento por otro más adecuado en función de las mutaciones adquiridas, de manera que la terapia vuelva a ser eficaz para ese paciente.

momentos de la enfermedad el perfil molecular del tumor podría ayudar a cambiar el tratamiento por otro más adecuado en función de las mutaciones adquiridas, de manera que la terapia vuelva a ser eficaz para ese paciente.

Ningún tratamiento hoy por hoy es habitualmente curativo para pacientes con enfermedad metastásica. En estos pacientes sin embargo sí es posible lograr una cronificación de la enfermedad en la medida que se van descubriendo nuevos fármacos".

mentos de la enfermedad el perfil molecular del tumor podría ayudar a cambiar el tratamiento por otro más adecuado en función de las mutaciones adquiridas, de manera que la terapia vuelva a ser eficaz para ese paciente.

Ningún tratamiento hoy por hoy es habitualmente curativo para pacientes con enfermedad metastásica. En estos pacientes sin embargo sí es posible lograr una cronificación de la enfermedad en la medida que se van descubriendo nuevos fármacos".

Medicina de

Hoy en día podemos ofrecer una estrategia terapéutica al conocer la vía por la que se ha desarrollado un cáncer

■ "El paciente con cáncer que llega hasta nuestro centro suele presentar una situación oncológica compleja. Es una persona que viene en busca de una segunda, tercera o cuarta línea de tratamiento porque las terapias estándar no han sido suficientes para él", describe la Dra. Ana Pati-



Mariano Ponz
personales y familiares



A la vista de sus antecedentes, la Dra. Patiño ofrece consejo genético a la paciente y, en este caso, le aconseja un análisis genético para conocer si es portadora de mutaciones en un panel de genes de predisposición hereditaria a cáncer.



La paciente deberá realizarse una extracción de sangre para que la Unidad de Genómica pueda identificar variantes genéticas en los 91 genes del panel genómico de cáncer hereditario



ca a un paciente la poté relacionado con una tratamiento específico.



El Dr. Alberto Benito (Radiología) realiza al paciente una biopsia guiada mediante ecografía para extraer una muestra del tejido tumoral y proceder al diagnóstico patológico y el análisis genético.



El Dr. José Ignacio Echeveste (Anatomía Patológica) realiza el análisis anatomopatológico del tejido tumoral para diagnosticar las características del tumor.

precisión: de la genética a la genómica

ño, directora de la Unidad de Genética Clínica.

Desde que se conoce que la base del origen y del tratamiento de numerosos tumores se localiza en ciertas mutaciones genéticas, el campo de la genómica ha avanzado a grandes pasos. “Antes, para conocer los genes relevantes para el tratamiento de un cáncer de pulmón teníamos que estudiar uno a uno los 4 o 6 genes que podrían aportar valor al manejo del paciente. El estudio gen a gen requiere de una cantidad de muestra

tumoral y también de tiempo, que este tipo de pacientes con tumores avanzados no posee habitualmente”, recuerda.

En los últimos años, numerosos centros con equipos de profesionales experimentados (genetistas, oncólogos, patólogos), “hemos desarrollado análisis con toda una estructura genómica que nos permite amplificar y estudiar numerosos genes, todos los que sean relevantes para el manejo de cualquier tipo de cáncer”, apunta.

161 GENES EN UN PANEL. De este modo, en la Unidad de Genómica de CIMA LAB Diagnostics de la Universidad de Navarra, se utiliza mayoritariamente un panel que analiza 161 genes más destacados en el manejo de la mayor parte de los tumores esporádicos (no hereditarios) de los pacientes adultos. “Además, no sólo son relevantes los genes que se analizan, sino que el test cubra todos los posibles tipos de alteración que afectan a dichos genes, ya sean mutaciones, reordenamientos o amplifica-

ciones”, destaca la genetista. Basados en el estudio genético de muchos tipos de cáncer, la Dra. Patiño señala cómo en la actualidad sería posible “tratar los tumores en relación a su genética, no al órgano en el que se originan, un fenómeno cada vez más frecuente en la selección de pacientes para los ensayos clínicos”. La medicina personalizada tiene que ver así con terapias dirigidas contra la alteración de la vía molecular relacionada con el desarrollo de un determinado cáncer.

PASA A LA PÁG. 8 >>

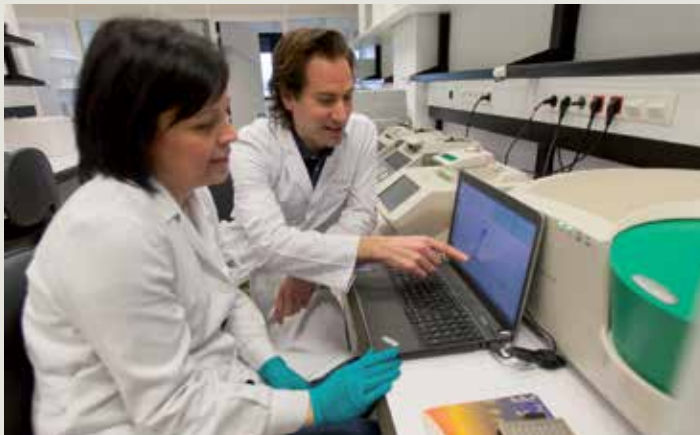
CIMA, punto de encuentro



En CIMA LAB Diagnostics se realizará el análisis genético del panel de predisposición hereditaria a cáncer.



Con los resultados obtenidos se realiza el informe, que enviarán a la Unidad de Genética Clínica.



El director técnico del Laboratorio de Genómica del CIMA LAB, Gorka Alkorta, junto a la técnico María Isabel Mora, realizan una determinación genética de una muestra tumoral tras analizar un panel de 161 genes.



En CIMA LAB Diagnostics se realiza la interpretación de las alteraciones identificadas en el tumor del paciente. Posteriormente, los resultados se comunican al oncólogo para que decida el tratamiento más adecuado para ese paciente.

<<VIENE DE LA PÁG.7

En este punto, el trabajo de los genetistas, junto al de los oncólogos, consiste en “la elección de las herramientas terapéuticas que interesa utilizar según sea la relevancia clínica de las variantes genéticas”. Tras tomar la muestra del tejido tumoral y realizar el estudio genético de esa muestra “obtendremos las variantes genéticas que después interpretaremos en función de ese paciente y tumor concretos. Hay que tener en cuenta que el mismo perfil de mutaciones –por ejemplo, en un tumor de mama o en uno de colon– no tiene la misma indicación de tratamiento”.

De ahí que la Dra. Patiño apueste por el abordaje multidisciplinar de la enfermedad, en este caso del cáncer. “Tiene que ser un equipo integrado por oncólogos, patólogos, radiólogos, genetistas... entre otros especialistas, quienes haremos un diagnóstico preciso y, como consecuencia, se decidirá el tratamiento más apropiado para cada caso”.

MUTACIONES HEREDADAS. La segunda área de interés para los estudios genómicos del cáncer “está orientada a pacientes que, hayan sufrido ya un cáncer o no, consideran que tienen una predisposición a desarrollarlo por sus ante-

cedentes familiares, ya sea el tipo o el número de familiares con cáncer”. En concreto, la predisposición hereditaria al cáncer se suele caracterizar por la existencia, en una misma familia, de un número elevado de casos de cáncer, con tumores relacionados entre sí y en personas más jóvenes de lo que correspondería a la enfermedad que padecen.

Personas con tales situaciones familiares son las que se

Lo importante es la adecuada interpretación clínica de los resultados, quizás, es lo más relevante del proceso.

plantean hacerse un estudio genético de cáncer hereditario. Para este análisis de mutaciones hereditarias, los genetistas se valen de un panel de 91 genes. “Es un panel genómico desarrollado en la Clínica Universidad de Navarra, que reúne todos los genes relacionados con los síndromes de cáncer hereditario o de incremento del riesgo”.

Estos genes no tienen porque solaparse con los 161 que se estudian en los casos de cáncer esporádico, ya que los objetivos son diferentes: el consejo genético y la reducción de riesgo, en el caso de los hereditarios, y el de la indicación de tratamiento, en el caso de los esporádicos.

Se realiza entonces un estudio genómico con el que el genetista podrá estimar el riesgo que presenta esa persona. “Se le aconsejará un determinado estudio en función del pedigrí del paciente”. Posteriormente, se analizarán el total de 91 genes, “o bien únicamente aquellos que están relacionados con los tumores presentes en su árbol familiar y cuyo análisis está, por tanto, indicado”.

Si el resultado del análisis genético planteado es negativo, apunta la especialista, “hay que explicar bien al paciente que aunque sigue teniendo riesgo, ya que su situación personal y familiar no ha cambiado, se le ha descartado un porcentaje muy importante del riesgo atribuible a los genes”. A continuación pueden estar indicados estudios genéticos más amplios. “Lo importante entonces es la interpretación clínica de los resultados -subraya- ya que si identificamos un cambio en alguno de los genes debemos poder distinguir cuáles tienen que ver con esa predisposición familiar y cuáles son meros marcadores familiares que no incrementan el riesgo”.

Pero si el resultado es positivo, con identificación de una mutación de cáncer familiar, “hay que tomarse tiempo para que el paciente comprenda que sigue siendo una persona sana, aunque le aconsejaremos un protocolo de seguimiento más estrecho mediante pruebas de imagen, revisiones más frecuentes, estudio de marcadores en sangre o, en algunos casos, cirugías preventivas que pueden reducir mucho las probabilidades de desarrollar un cáncer”, plantea la especialista.

Atendiendo a las circunstancias particulares del caso, se aconsejará un manejo personalizado para el paciente y sus familiares que hayan heredado la alteración.



Equipo de la Consulta de Alto Riesgo de Tumores Digestivos. De izda. a dcha. la enfermera Olga Prat y las doctoras M^a Teresa Betés, Maite Herráiz y Cristina Carretero.

Más de mil pacientes con tumores digestivos, diagnosticados por su riesgo genético

La Unidad de Prevención y Consulta de Alto Riesgo en Cáncer Digestivo de la Clínica cumple diez años

■ Iniciaron hace una década las primeras consultas y ya han evaluado a más de un millar de pacientes y sus familias. La Unidad de Prevención y Consulta de Alto Riesgo de Tumores Digestivos de la Clínica comenzó su actividad específica en la evaluación de cáncer hereditario en 2008, con una consulta dirigida a pacientes con sospecha de predisposición heredada a desarrollar tumores digestivos.

Según indica la Dra. Maite Herráiz, responsable de esta Unidad de Consejo Genético del Departamento de Digestivo, la Unidad nace con un doble objetivo, “la evaluación, tratamiento y seguimiento

de pacientes que ya padecen un tumor digestivo y, por otro, el estudio de familiares de pacientes en cuya historia familiar existen numerosos casos de cáncer y que vienen para conocer qué ocurre en su familia o si presentan mayor riesgo de desarrollar un cáncer”.

Con este claro enfoque, la especialista considera que “en este contexto podemos hablar de medicina personalizada ya que estudiamos si existe una predisposición heredada, es decir, mayor riesgo que el considerado estándar, para desarrollar cáncer de colon, de estómago o de páncreas”. La evaluación que realizan al paciente consiste en estudiar si existen mutaciones deletéreas en los genes asociados a cáncer hereditario. “Si existen –señala–, se establece un protocolo de vigilancia más intensivo destinado a prevenir la aparición

del tumor, o a detectarlo en fases precoces, cuando es curable”.

Los genes que predisponen a un tipo de cáncer, con cierta frecuencia se relacionan con un tumor predominante. Sin embargo, en ocasiones, esa alteración predispone al desarrollo de tumores en otros órganos. “De este modo, con el consejo genético se beneficia el propio paciente, porque se le vigilan otros órganos donde podría desarrollar un segundo tumor, y sus familiares de primer grado que no hayan desarrollado todavía ningún tumor. El primer tumor diagnosticado sirve de “señuelo” para establecer el riesgo y nos brinda la oportunidad de evitar la aparición de otros tumores, tanto en el propio paciente, como en sus familiares con riesgo”, advierte la especialista. “En este sentido, ajustamos la vigilancia al riesgo”.