

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Cáncer, genes y genomas

Carlos López-Otín
 Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina. Instituto
 Universitario de Oncología, Universidad de Oviedo



Biografía Resumen

Carlos López-Otín nació en Sabiñánigo (Huesca) y es Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad de Oviedo, donde compagina su labor docente con el desarrollo de líneas de investigación sobre cáncer, envejecimiento y análisis funcional de genomas. El trabajo del grupo que dirige ha permitido la identificación de más de 60 nuevos genes humanos codificantes de proteasas y el análisis de sus funciones en la progresión tumoral y en otros procesos normales y patológicos, incluyendo los síndromes de envejecimiento acelerado. Además, ha contribuido a la anotación y caracterización del genoma humano y de otros organismos de interés en biomedicina como el ratón, la rata y el chimpancé. Entre los descubrimientos más recientes de su grupo destacan la identificación de un nuevo mecanismo de supresión tumoral mediado por proteasas y el desarrollo de un tratamiento para los enfermos de envejecimiento acelerado. Carlos López-Otín es Académico de Número de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales y ha recibido diversos galardones y distinciones, incluyendo el Premio Nacional de Investigación "Santiago Ramón y Cajal".

El cáncer surge de la acumulación de daños genéticos o epigenéticos en nuestro genoma. Estudios recientes han mostrado que tras la gran variabilidad clínica y biológica de los tumores malignos, hay una serie de mecanismos bioquímicos comunes. La investigación detallada de estos mecanismos y el estudio global de los genomas del cáncer serán fundamentales para afrontar los retos todavía pendientes en torno al tratamiento de esta enfermedad.

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

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

El cáncer es una enfermedad cuya capacidad para hacernos sentir vulnerables parece aumentar cada día. Las previsiones de la Organización Mundial de la Salud para el año 2020 hablan de 16 millones de nuevos diagnósticos y 10 millones de víctimas mortales. Sin embargo, pese a estos números abrumadores que asemejan el cáncer a una epidemia moderna, no estamos ante una patología reciente, basta recordar su origen para convencernos de ello. En efecto, tras la formación de las primeras células hace más de tres mil millones de años, la vida en nuestro planeta transcurrió en un ámbito exclusivamente unicelular. Milenio tras milenio, la vida unicelular dominó la Tierra hasta que hace unos 800 millones de años, una de estas células primigenias compartió con éxito su vida con otras semejantes, iniciando el proceso que las condujo a construir organismos multicelulares. Fue también en ese momento cuando comenzaron a gestarse las primeras vías que más tarde conducirían al cáncer. La adquisición de la pluricelularidad dejó necesariamente algunas "deficiencias moleculares" que nos proporcionaron ventajas evolutivas, pero que simultáneamente nos abocaron a la posibilidad de desarrollar procesos tumorales. Entre estas "deficiencias" intrínsecas a nuestra naturaleza pluricelular podemos señalar la falta de fidelidad en la replicación y reparación del ADN, la existencia de una compleja red de señalización inter- e intracelular susceptible de sufrir múltiples alteraciones y el mantenimiento en nuestros órganos y tejidos de un cierto número de células (incluyendo las células madre adultas) con gran potencial proliferativo o invasivo. Afortunadamente, nuestro progreso evolutivo también nos ha proporcionado mecanismos para tratar de minimizar el potencial tumoral derivado de la adquisición de la pluricelularidad. Entre ellos podemos citar la capacidad replicativa finita de las células, la cuantiosa inversión en sistemas de reparación de daño genético, los programas de apoptosis o la eficacia de nuestro sistema inmune antitumoral. Pese a ello, es una realidad el hecho de que los organismos pluricelulares desarrollan tumores malignos, y en el caso de nuestra especie, con una frecuencia que ha venido aumentando en las últimas décadas lo cual nos ha obligado a la búsqueda de soluciones. Afortunadamente, la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia han conseguido que muchos tumores malignos puedan curarse. Sin embargo, todos tenemos la triste certeza de que la curación de otros tumores nos fuerza necesariamente a la exploración de respuestas adicionales al problema del cáncer.

Hace poco más de tres décadas, destacados científicos intuyeron que la Biología Molecular también podía contribuir al estudio del cáncer. En efecto, los avances en esta disciplina han contribuido a desvelar secretos importantes de los procesos tumorales y nos han mostrado que, esencialmente, el cáncer es el resultado de la acumulación de daño genético o epigenético en oncogenes, genes supresores y genes de mantenimiento de la integridad del ADN. También hemos aprendido que este daño se hereda de nuestros progenitores en un pequeño porcentaje de casos, pero que en la mayoría de las ocasiones se adquiere a lo largo de la vida por agresiones externas como las radiaciones solares, el tabaco, algunos virus, o simplemente por azar. Además, se ha descubierto que, tras la impresionante variabilidad clínica y biológica de los tumores malignos, hay una serie de características bioquímicas adquiridas por las células transformadas y compartidas por la mayoría de los tumores. Entre ellas podemos citar la adquisición de mecanismos autónomos de proliferación, la insensibilidad a las señales de inhibición del crecimiento celular, la generación de estrategias de resistencia a la apoptosis, la superación de la barrera de la mortalidad por reactivación de enzimas como la telomerasa, el desarrollo de programas de angiogénesis y finalmente, la adquisición de una capacidad letal de invadir otros territorios corporales y generar metástasis.

Tras esta información biológica básica sobre los mecanismos de progresión del cáncer, subyace el deseo de encontrar soluciones clínicas para tratar aquellos tumores para los que la Medicina todavía no ha encontrado respuestas. La resolución de la estructura tridimensional de las distintas proteínas asociadas al cáncer, el diseño de *chips* genéticos que permiten el análisis global de los cambios en la actividad génica durante la progresión de la enfermedad y la creación de animales transgénicos "humanizados" en los que se pueden examinar los mecanismos de desarrollo del cáncer y los efectos de nuevos fármacos antitumorales, han dirigido muchos estudios recientes en el campo de la investigación oncológica. Sin embargo, la extraordinaria complejidad del cáncer nos obliga a ampliar nuestra mirada científica más allá de todas las aproximaciones actuales. En este sentido, el nuevo proyecto de los genomas del cáncer constituye un hito fundamental en la Oncología. El proyecto pretende determinar la secuencia completa de nucleótidos de al menos 500 genomas tumorales de pacientes con cada uno de los tipos de cáncer más frecuentes, incluyendo enfermos con leucemia linfática crónica que es el proyecto que se va a realizar en España. Los resultados de este proyecto, sumados a los de proyectos equivalentes sobre otros tumores, que se van a desarrollar en distintos países, proporcionarán datos fundamentales acerca del paisaje genético del cáncer.

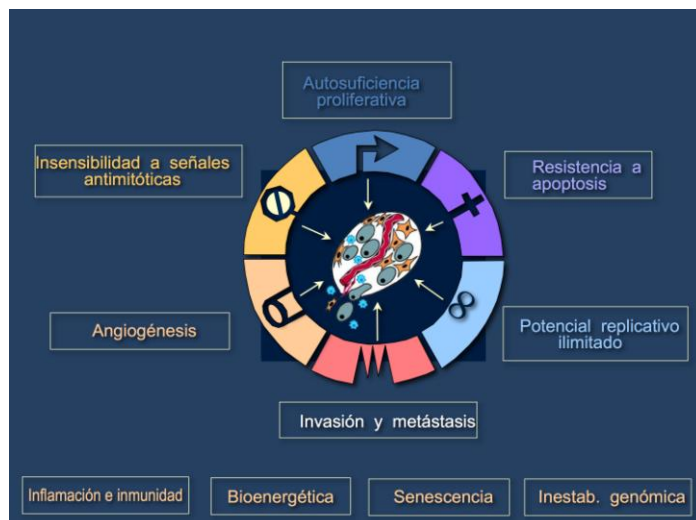


Figura- Durante la progresión del cáncer, las células transformadas adquieren una serie de propiedades bioquímicas y sufren una serie de alteraciones en los procesos indicados (imagen modificada de Hanahan y Weinberg, 2000)

Paralelamente, se realizarán estudios epigenéticos y proteómicos que contribuirán a ofrecer una amplia información molecular sobre cada tumor. En último término, esta aproximación global al estudio del cáncer podrá conducir al diseño racional de una nueva generación de medicamentos más selectivos que los disponibles en la actualidad y representará un paso decisivo hacia la instauración de tratamientos individualizados para cada tumor de cada paciente. En definitiva, cabe esperar que el progreso que se pretende alcanzar a través del estudio de los genomas del cáncer, ofrezca nuevas respuestas a las numerosas cuestiones todavía abiertas en torno a una enfermedad que hace sentir muy de cerca la vulnerabilidad humana.

Referencias

1. Stratton et al., "The cancer genome" Nature 458: 719-724 (2009)
2. Hanahan D & Weinberg R "The hallmarks of cancer" Cell 100: 57-70 (2000)
3. Luo et al., "Principles of cancer therapy : oncogene and non-oncogene addiction" Cell 136: 823-837 (2009)
4. Jordan, CT "Cancer stem cells: controversial or just misunderstood" Cell Stem Cell 4: 203-205 (2009)
5. Nguyen DX, Bos PD & Massagué J "Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization" Nature Rev Cancer 9: 274-284 (2009)
6. López-Otín C & Matrisian LM "Emerging roles of proteases in tumour suppression" Nature Rev Cancer 7: 800-808 (2007)
7. Serrano M & Blasco MA "Cancer and ageing: convergent and divergent mechanisms" Nature Rev Mol Cell Biol 8: 715-722 (2007)