

A FONDO

Biología y genética molecular del cáncer

Eugenio Santos

Director del Centro de Investigación del Cáncer (USAL-CSIC), Salamanca.

Gracias a la biología molecular, durante el último cuarto de siglo se ha establecido y aceptado universalmente el **paradigma genético del cáncer** –que los tumores surgen como consecuencia de la acumulación de mutaciones en genes que controlan la proliferación, diferenciación o muerte celular. Dependiendo de la función de sus proteínas producto y de la naturaleza de las alteraciones genéticas sufridas, los genes implicados en procesos tumorales pueden agruparse en dos grupos fundamentales: oncogenes y genes supresores de tumores. Puesto que los productos codificados por **protooncogenes** ejercen efectos de control positivo sobre la proliferación celular, su mutación oncogénica en tumores les confiere un carácter dominante desde el punto de vista genético. Es precisamente este carácter dominante de los oncogenes identificados lo que nos facilitó su detección mediante técnicas de transfección al principio de los años 80. Los productos de **genes supresores de tumores** ejercen un papel regulador negativo sobre los procesos de proliferación celular, lo que determina que su mutación en procesos tumorales les confiera un carácter recesivo. Esta recesividad hizo más difícil su identificación desde el punto de vista técnico, lo que explica el desfase temporal en su caracterización respecto a los oncogenes dominantes.

	Genes supresores	Protooncogenes
Alelos mutados en cáncer	Los dos alelos	Solamente un alelo
Transmisión a través de la línea germinal	Muy frecuente	Muy infrecuente
Implicación de mutaciones somáticas en el desarrollo tumoral	Si	Si
Función del alelo mutado	Pérdida de función (alelo recesivo)	Ganancia de función (alelo dominante)
Efecto sobre el crecimiento celular	Inhibición	Promoción
Predisposición a cáncer como resultado de la mutación	Cáncer específico	Muchos tipos de cáncer

Fig.1. Propiedades de genes supresores de tumores y protooncogenes.

El análisis bioquímico y funcional de los productos de los varios genes tumorales indica que éstos juegan papeles fundamentales en procesos de transducción de señales implicadas en control de la proliferación, diferenciación o muerte celular. Estos estudios han esclarecido cómo la progresión normal del ciclo celular es el resultado de una interacción cuidadosamente equilibrada entre múltiples reguladores codificados por protooncogenes y genes supresores. No es sorprendente, por tanto, que cualquier alteración funcional a nivel de uno de estos múltiples reguladores produzca un ciclo celular alterado que finalmente desemboca en la progresión neoplásica. Esta simplificación conceptual ha permitido definir al cáncer, a nivel molecular, como una “enfermedad genética del ciclo celular”. También permite empezar a entender la naturaleza multifásica del cáncer, un proceso de múltiples etapas que requiere la acumulación de sucesivos eventos de mutación somática (oncogenes, genes supresores, genes de susceptibilidad) y de selección clonal que producen variantes en la descendencia celular con propiedades de crecimiento cada vez más agresivas. Este carácter multifásico ilustra también claramente la estrecha relación existente entre cáncer y envejecimiento celular.

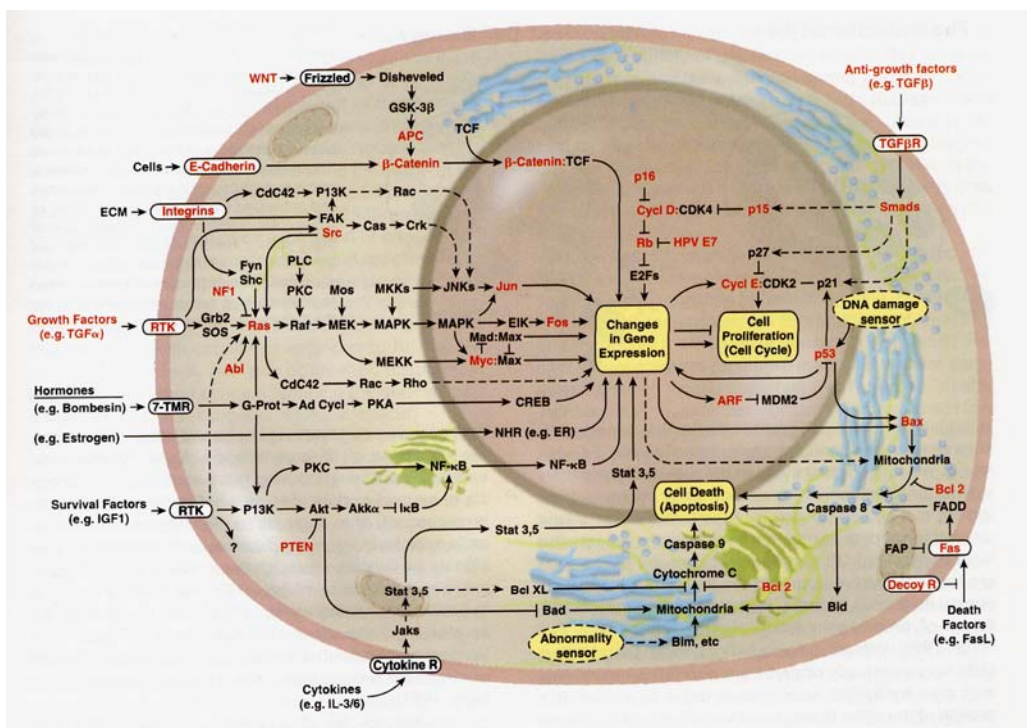
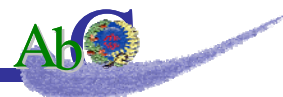
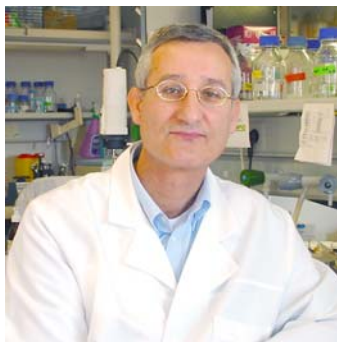


Fig.2. Cáncer y redes de señalización celular. Los productos de oncogenes y genes supresores son componentes de redes de señalización conservadas a lo largo de la evolución que controlan la proliferación, la diferenciación o la muerte celular. Tomado de Hanahan y Weinberg. *Cell* 2000; 100:57-70.



Los importantes **avances recientes en la identificación de las alteraciones genéticas y moleculares de las células tumorales humanas** están empezando a ser utilizados actualmente con éxito para su **aplicación a nivel clínico**. Estas aplicaciones están produciendo avances muy significativos tanto en el campo del diagnóstico y del pronóstico de la enfermedad como en la generación de nuevas aproximaciones terapéuticas. Así, por ejemplo, secuencias específicas de ácidos nucleicos están siendo utilizadas con gran precisión como marcadores de progresión tumoral en situaciones clínicas variadas. Igualmente, la gran cantidad de información acumulada recientemente sobre la biología y regulación del genoma humano y de una serie de organismos modelo está empezando a ser utilizada, por medio de diversas aproximaciones experimentales, para el diseño y caracterización de nuevos fármacos antitumorales. El *Gleevec* es un nuevo fármaco antitumoral que representa un claro ejemplo de éxito reciente en este campo. Finalmente, tecnologías recientes tales como la microdissección por láser y los diversos tipos de “*microarrays*” de ácidos nucleicos o de proteínas utilizados en Genómica y Proteómica ofrecen esperanzas significativas de completar en un futuro próximo la identificación de las “*firmas moleculares*” de los diferentes tipos de tumores y/o estadios de los mismos.

En los comienzos del siglo XXI nos encontramos en una situación más favorable que nunca para avanzar en el objetivo de la erradicación del cáncer. Disponemos ya de un enorme cuerpo de conocimientos teóricos sobre los genes, proteínas y vías de señalización implicados en cáncer. Por otra parte, tenemos la práctica certeza, basada en la observación de resultados de laboratorios de todo el mundo, de que esos conocimientos se van a ir ampliando día a día de manera muy significativa. Todos estos nuevos conocimientos básicos nos están proporcionando un arsenal de nuevas ideas investigadoras con las que atacar los problemas de la prevención, detección, diagnóstico y terapia del cáncer en los próximos años. No sabemos cuán largo será el camino que nos lleve a la consecución de nuestro objetivo final, pero confiamos que el esfuerzo coordinado de la comunidad científica nos permitirá recorrerlo en el menor tiempo posible.



Eugenio Santos de Dios nació en Salamanca en 1953 y actualmente es Director del Centro de Investigación del Cáncer de dicha ciudad. Se doctoró en la universidad salmantina en 1978, y a continuación realizó su estancia postdoctoral en el Instituto Roche de Biología Molecular, donde también desarrollaba su actividad el Premio Nobel Severo Ochoa. En 1981 se incorporó al National Cancer Institute (Bethesda), integrándose en el Laboratorio de Biología Celular y Molecular, dirigido por el doctor Stuart Aaronson, dentro del grupo del profesor Mariano Barbacid.

Allí realizó tareas de investigación sobre aspectos básicos de la transformación maligna debida a oncogenes, llegando a clonar el primer oncogén humano a partir de células T24 del carcinoma de vejiga. Descubrió el efecto canceroso del oncogén H-ras y determinó su localización cromosomal. A partir de 1985, sus investigaciones se centraron en el análisis estructural y funcional de las proteínas codificadas por los genes ras y su función en procesos fisiológicos y patológicos, lo cual significó un avance trascendental dentro del campo de la biología molecular y posibilitó el inicio de numerosas investigaciones sobre la genética del cáncer. A lo largo de su trayectoria científica ha recibido un gran número de premios y galardones, como los siguientes: Premio monográfico de la Asociación Española contra el Cáncer (1984), Premio Severo Ochoa de Investigación Biomédica (1986), Premio Castilla y León de Investigación Científica y Técnica (1995) y la Orden Civil de Sanidad (2003).