

# XENOMES Y CANCER

Por Xosé Antón Suárez Puente

Departamentu de Bioquímica y Bioloxía Molecular  
Universidá d'Uviéu



Secuencia d'ADN nel Science Museum de Londres.  
Semeya: JohnGoode (licencia Creative Commons)

El cáncer ye una enfermédá abondo presente na sociedá de nueso. Ye raro que daquién nun conoza a un familiar, un collaciu o un compañeru de trabayu con un cáncanu, y les últimes estadístiques nun son mui alentadores: ún de cada cuatro desendolcará un cáncanu a lo llargo la so vida. Magar estes cifras tan pesimistes, el términu cáncanu yá nun ye sinónimu de muerte o desesperanza, la historia de cada paciente ye distinta y anguaño hai millones de persones que ganaron la batalla al cáncer. Sicasí, esta enfermédá ta convirtiéndose na primer causa de muerte nos países industrializaos. Poro, ye claro que la sociedá tien de desendolcar nueves estratexes pa lluchar escontra esta enfermédá. Pero ¿qué ye'l cáncer?, ¿pue lluchase escontra él?, ¿cómo? Nesti artículu trataré d'averar los últimos avances científicos nesti terrén, y cómo pasu ente pasu los nuevos avances en secuenciación de xenomes tan contribuyendo a responder a estes entrugues.

### ¿QUÉ YE'L CÁNCER?

El cáncer ye una enfermedá que surge de nosotros mesmos, y en cierta manera, ye'l preciu que tenemos de pagar por ser organismos pluricelulares. Los organismos unicelulares son aquellos que tán formaos por una sola célula. Una bacteria, un lleldu o un protozou son organismos que solo tienen una célula. Cuando hai alimentos disponibles medren, divídense y dan llugar a dos células idéntiques a la orixinal, de tal forma qu'esi individu, formáu por una sola célula, agora orixinó dos individuos idénticos, que pueden dividise pa dar cuatro, ocho, dieciséis,... Pa estos organismos unicelulares la mayor proliferación tradúzese en mayor éxitu como especie. Por contra, los homes somos organismos pluricelulares. Neto que los lleldos, nos tamién surdimos d'una única célula, el cigotu, que se forma pola fusión del óvulu qu'apuerta la ma y l'espermatozoide procedente del pá. Esi cigotu va dividise munches vegaes, pero les células fíes nun se separten, sinón que queden xuncies. Al empar que les células se dividen y l'embrión va medrando, cada célula va especializándose nun tipu celular estremáu. Unes especializaránse en cardiocitos y formarán el corazón, otres darán llugar a los güesos, y otres a los güeyos. Les células non sólo tienen de diferenciase, sinón que tienen de facelo nel sitiu y nel momentu afayadizu. Precísase una organización perellaborada. Podría asemeyase a una orquesta, na que'l direutor dirixe, unviando señales pa que tolos instrumentos suenen nel momentu amañosu, al

ritmu precisu y col volume necesariu. Y lo que ye más difícil, que paren cuando nun se necesiten.

El conceutu de qu'una célula pare de dividise marca una gran diferencia con respeto a los organismos unicelulares. Pa una bacteria la única función na vida ye proliferar y conquistar el so entornu. Pero pa un embrión, les células tienen de proliferar y parar de proliferar respondiendo a les necesidaes del organismu. Les células que formen el corazón, los güesos o los güeyos tienen de parar de dividise cuando esos órganos algamen un tamañu afayadizu. Si'l corazón ye más grande o más pequeñu de lo necesariu, l'embrión nun será a terminar el desendolcu y finará. Poro, el pasu d'organismu unicelular a pluricelular llevó consigo la perda del egoísmu intrínsecu de les células. Dalgunes células van dexar de dividise cuando-y lo manden señales del propiu organismu. Inda más, nun exemplu d'altruismu celular, otres células van suicidase pol bien del organismu. Esti ye'l casu de les células que queden ente los deos de les manes o los pies. La muerte d'estes células permite que los deos tean separtaos. Nesti sen, la so muerte ye un procesu normal y necesariu nel procesu de construcción del embrión, y toles células tienen un mecanismu molecular coles instrucciones pa llevar alantre una muerte celular programada o apoptosis.

Al final, nuna persona adulta hai más de cien billones de células organizaes en texíos y muérganos. Dalgunes d'estes células, como les neuronas, casi nun se dividen. Otres, como les

que faen les células sanguínees, siguen dividiéndose indefinidamente a lo llargo de años que vivamos. En dalgunos casos, les células que nun se dividien puen entamar a proliferar por aciu d'una señal del organismu. Por exemplu, una mancadura nel pelleyu fai que les propies células del pelleyu, les que formen vasos sanguíneos y otres, reciban señales pa medrar y repulgar esa mancadura. Pero en repulgando, les células vuelven a parar de proliferar.

Como dicimos antes, el saber cuándo parar de dividise ye decisivu pal funcionamientu del organismu. Si una célula nun sigue les órdenes del organismu y ponse a dividise ensin parar, va causar un problema al organismu. Y esto ye precisamente el cáncer, un problema de control de la proliferación. Un cáncanu surge cuando una célula sufre un cambéu y dexa de responder a les órdenes del organismu, dividiéndose ensin control. Les células fíes tampoco nun respuesten, de tal forma que'l cambéu ye heredable, porque se produxo nel so material xenético. Poro, el cáncer ye una enfermedá que surge por cambeos nel material xenético de les nuses células.

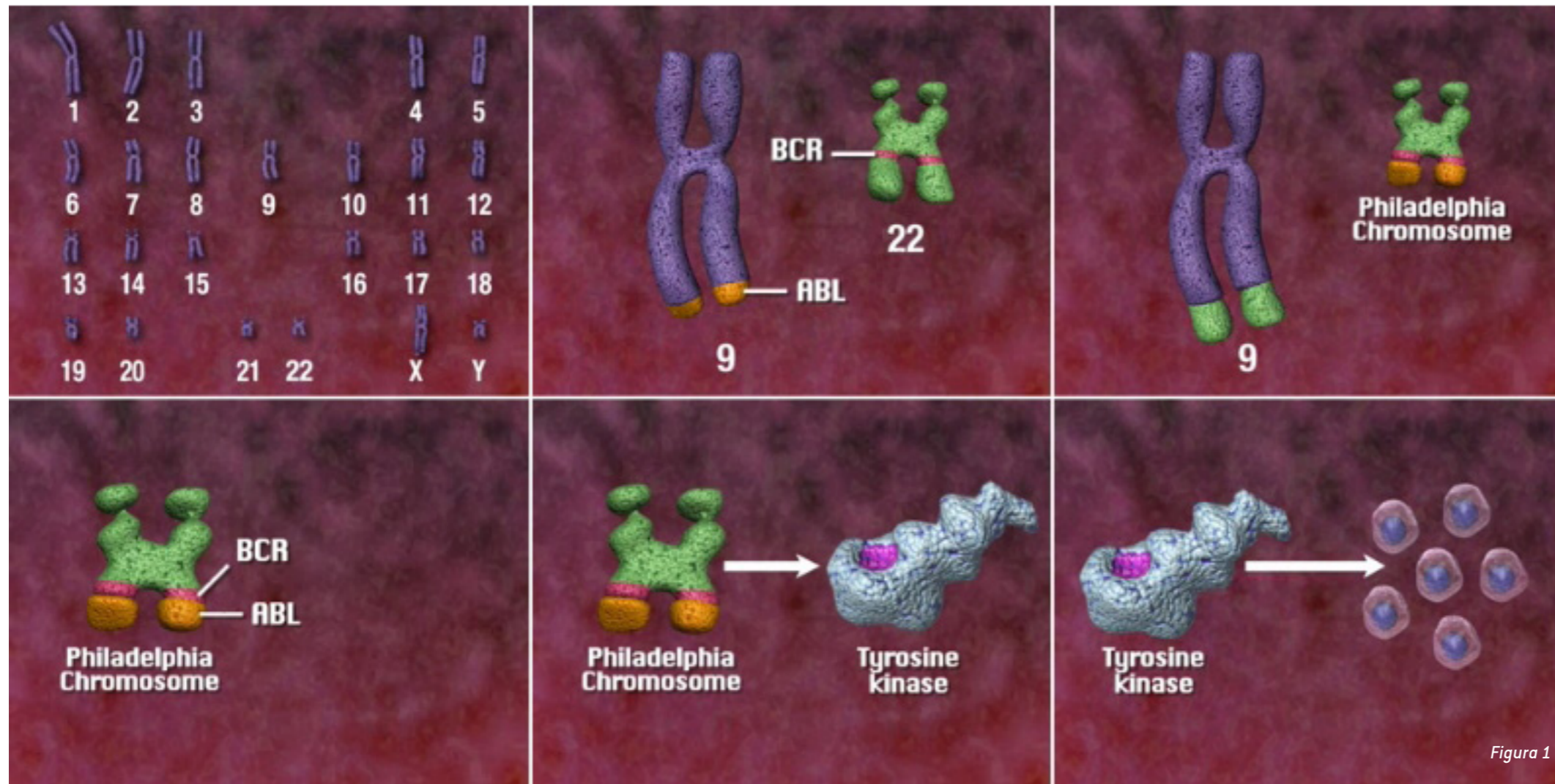
**Una de cada cuatro persones criará un cáncanu a lo llargo de la so vida**

### ¿PUE LLUCHASE ESCONTRA'L CÁNCER?

Esta entrua reflexa perbién la terminoloxía tan llamativa que s'emplega pa falar de cáncer. Normalmente les pallabres más usaes tienen una connotación bélica: *llucha, batalla, enemigu*,... qu'amuesa l'interés de la sociedá n'acabar con esta enfermedá que termina cola vida de millones de persones en tol mundu. Como en cualesquier batalla, pa lluchar escontra un enemigu ye necesariu conocer bien a esi enemigu. Saber cuáles son los sos puntos débiles, y estudiar el so terrén pa saber qué ye lo qu'hai d'atacar. Un exemplu d'esta estratexa sería'l tratamientu de les enfermedaes infeccioses. Les bacteries tienen puntos débiles, y son tan estremaes de les células humanes, que l'alministración d'antibióticos a una persona con una infeición ye capaz d'acabar cola infeición ensin afeutar a les células humanes. El problema col cáncer ye que les células que formen un cáncanu son células del nuesu organismu, y son cuasi idéntiques. Poro, cualesquier tratamientu agresivu va llegar tanto a les células sanes como a les tumorales, y si nun ye un tratamientu selectivu, el tratamientu pue ser peor que la enfermedá. Sicasí, el mayor problema ye que nun conocemos bien cuáles son los puntos débiles de les células tumorales y nun se sabe bien qué ye lo hai qu'atacar cuando se fala de llucha escontra'l cáncer.

La única manera de conocer los puntos débiles de les células tumorales ye estudiales pa saber qué les estrema de les células sanes. En conociendo los cambeos que tienen les células





tumorales, será posible saber por qué surge el cáncer, y podrán diseñarse nuevos tratamientos dirigidos a atacar esos talones d'Aquiles de las células tumorales. Esta estrategia ya dio resultados gratificantes para algunos tipos de cáncer, y es posible que en los próximos años surdan nuevas dianas terapéuticas para otros tipos de tumores. Nesti sen, ún de los primeros ejemplos de terapia específica ye'l resultáu d'años d'estudiu de la leucemia mieloide crónica. Los pacientes con esti tipu de leucemia presentan una proliferación descontrolada de linfocitos nel tueru y sangre, qu'acaba cola vida del paciente si nun hai tratamientu. A finales de los años 50 del sieglu pasáu viose que les células tumorales d'estos pacien-

tes tenían una alteración cromosómica que nun taba nes células sanes. Estes células tenían un cromosoma anómalo, pequeñín, que se llamó cromosoma Philadelphia (Fig. 1).

Los cromosomas son la cadarma na que s'almacena la nueva información xenética. Tán formaos por una doble hélix d'ADN, y una serie de proteínas qu'ayuden al plegamientu del cromosoma y a la regulación de los xenos. Los humanos tenemos 23 pares de cromosomas, la metá heredaos del pá y la otra metá de la ma. Toles persones sanes tienen dos copias de caún de los cromosomas autosómicos (del 1 al 22), y la dotación de cromosomas sexuales determina'l sexu: les muyeres son XX, y los homes XY. Nes

célules de leucemia mieloide crónica apaez un cromosoma Philadelphia, que ta formáu por un trozu del cromosoma 9 y un trozu del cromosoma 22. Esti cromosoma fórmase al frayáse'l cromosoma 9 y el cromosoma 22, pero al iguar esta lesión, un trozu del 9 xúncese al 22, y un trozu del 22 xúncese al 9 (Fig. 1). El resultáu d'esta llacera cromosómica ye que parte de la información xenética que taba nel cromosoma 22 queda agora fusionada a la información xenética del cromosoma 9. En concreto, hai un xen del cromosoma 9 (ABL), que queda fusionáu a un xen del otru cromosoma, formándose una meciyaya. La existencia d'esti cromosoma Philadelphia indicaba qu'esta rexón del xenoma tenía daqué importante pal desendolque d'esta leucemia, pero entavía tardárense años en desendolcar les téuniques que permitieron comprobar qué significáu molecular tenía esta llacera cromosómica.

La secuencia d'ADN non solo tien la información pa facer proteínas, sinón que tien tola información qu'indica a una célula si un xen tien que s'espresar nesa célula o non, cuándo tien de facelo, ónde, per cuántu tiempu,... Esta información ta codificada na secuencia de bases del ADN. De forma cenciella, podemos pensar nun xen como nun tren, con una llocomotora que ye la que fai que tea activu o non, que lu faiga más rápidu o más selequín. Nel casu del cromosoma Philadelphia, al frayase dos cromosomas y xuncise nuna meciyaya, lo que pasa ye que la llocomotora d'un xen que ye mui activu nestes células xúncese a los vagones d'otru xen que nun ta activu nesta célula. El resultáu ye que esti xen (ABL), que tien de tar inactivu, pasa a tar peractivu. La expresión d'esti xen ye como un cortocircuitu celular, que ta dando-y a la célula la señal de medrar de continuo. Eso fai que la cé-

**L'imatinib apara la proteína con actividá tirosina-quinasa y, asina, apara la división de células tumorales de leucemia mieloide crónica**



lula entame a dividise ensin control, provocando la formación d'un tumor. El conocimientu de la causa molecular de la leucemia mieloide crónica permitió entamar la gueta de fármacos que bloquiaren específicamente a esti xen que taba alteráu nestos tumores. El resultáu foi'l desendolque del Imatinib, un compuestu químicu qu'inhibe l'actividá de la proteína codificada por esti xen, parando la división de les células tumorales y permitiendo la curación de más del 95% de los pacientes recién diagnosticaos (Lee y col. 2011, *Cancer* 117:1583).

La historia de la leucemia mieloide crónica amuéanos que si se conoz cuál ye la causa molecular que provoca la tresformación d'una célula sana nuna célula tumoral, ye posible desendolcar terapias específiques pal tratamientu del cáncer. Inda ye posible entrugase por qué les coses funcionaron asina nesta leucemia y nun paez que les coses vayan tan rápido n'otros tipos de tumores. Hai delles razones qu'empobinaron l'avance d'esta triba de leucemias y dificulten l'estudiu d'otros cáncanos. En primer llugar, nuna leucemia les células tumorales tán circulando pel sangre, poro, un simple análisis de sangre sirve pa detectar si hai más leucocitos de los normales y facer un diagnósticu precoz de la enfermedá. Por contra, un cáncanu sólidu, como un cáncanu de mamiella, de colon o de pulmón, nun ye accesible, y normalmente solo se detecta cuando ta mui avanzáu, a menos qu'heba programes de detección precoz, como en mamiella o próstata. Tener una muestra tumoral pa estudiala ye más difícil pa un cáncanu que pa una leucemia: necesítase una biopsia o un cachu de tumor procedente de la ciruxía, frente a una muestra de sangre. En tercer llugar,

les células leucémiques tán sueltas y pueden estudiarse fácilmente, mientras que nun cáncanu hai una meciaya de células tumorales y células sanes que dificulten l'estudiu d'esta patoloxía. Y en cuartu llugar, y cuasi que lo más importante pa lo que nos interesa, esta leucemia ta causada por una treslocación cromosómica qu'orixina un cromosoma Philadelphia, muncho más pequeñu de lo normal, y que pue deteutase con téuniques de microscopía que s'emplegaben hai más de cien años. Nos cáncanos sólidos, al haber una meciaya de células, ye imposible estudiar los cromosomas d'esta manera y con esti nivel de detalle. En resume, nesta leucemia les alteraciones nel xenoma pueden vese con un micros-

### **Nunos 50 años, J.D. Watson pasó de describir la doble hélix del ADN a tener el so propiu xenoma secuenciáu**

copiu, mientras que nos cáncanos sólidos nun ye posible ver cambeos xenéticos d'esta forma.

Per otru llau, l'alteración molecular causante de la leucemia mieloide crónica ye clara: una fusión del cromosoma 9 col cromosoma 22, que presumiblemente va facer que dos xenes queden xuncíos. Anque la identidá de los xenes implicaos nesta alteración nun se conocía, con téuniques mui básiques de Bioloxía Molecular y Xenética foi posible aislalos y secuencialos a mediaos de los años 80. La dificultá d'analizar les muestras de cáncanos sólidos y otros tipos de tumores fai que la mayoría de les alteraciones moleculares causantes de los mesmos nun se conozan y entavía nun puedan desendolcase nueves terapias pal tratamientu d'estos malures.

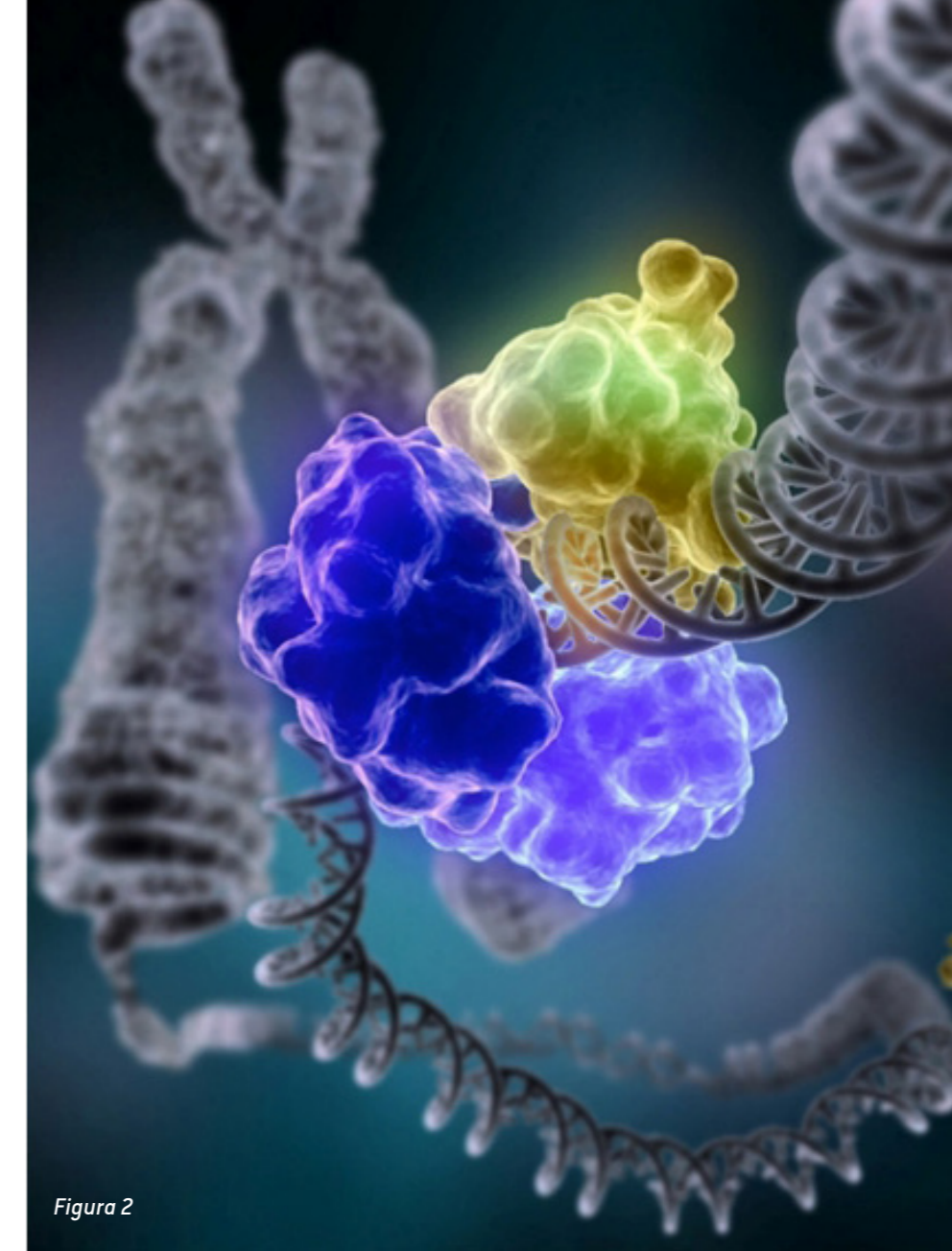


Figura 2

### **XENOMES DEL CÁNCER**

La secuenciación del xenoma humanu hai yá diez años (Lander y col. 2001, *Nature* 409: 860-921; Venter y col. 2001, *Science* 291: 1304-1351) apurrió una bayura d'información que revolucionó la manera d'abordar l'estudiu de munches enfermedaes. Ún de los mensaxes más esparcidos polos voceros de los consorcios de secuenciación yera que nun futuru la secuenciación del xenoma d'un paciente sería una cosa rutinaria nos hospitales. Esto permitiría atopar les causes xenéticas de munches patoloxías, y daría pasu a una revolución que se llamó medicina personalizada. Como ye vezu, esti futuru nun se sabía cuántos años podía tardar n'aportar, y pa mun-

chos, estes pallabres más que futuristes yeres utópiques. Razones nun-yos faltaben. Hai de tener en cuenta que la secuenciación del primer xenoma humanu llevó más de diez años, y tuvo un costu de más de 100 millones de dólares, unes cifres enforma alloñaes de lo que pue permitise un hospital o un equipu d'investigación pa estudiar la enfermedá d'un solu paciente. El desendolcu de nueves teunoloxías de secuenciación, más rápides y barates, convirtiéronse entós nuna prioridá pa muchos grupos d'investigación y empreses.

Nel añu 2008 espublizóse la secuenciación del primer xenoma humanu con una d'estes nueves téuniques (Wheeler y col. 2008, *Nature*



452:872-876). El xenoma yera d'un de los descubridores de la estructura del ADN, James D. Watson, haciendo que en poco más de 50 años pasare de descubrir que'l material xenético tien estructura de doblé hélix (Fig. 2), a tener el so propiu xenoma secuenciáu. L'avance foi espectacular: el tiempo de secuenciación acurtiósse de diez años a dos meses, y el costu redúxose de 100 millones de dólares a menos d'un millón. Güei hai media docena de teunoloxíes capaces de secuenciar el xenoma humanu en pocu tiempu, y trés d'elles son a secuenciar un xenoma por menos de 5.000 euros en poco más d'una selmana. Ye previsible que'l costu de secuenciación baxe a menos de 1.000 euros por xenoma, lo que permitiría incluyir esti tipu d'anális como una práutica rutinaria pa determinaes patoloxíes. Dalgunes empreses tán desendolcando lo que se conoz como secuenciación de tercer xeneración, que podríen abaratar la secuenciación a menos de 100 euros por xenoma, y permitir tener el xenoma d'una persona en cuestión de minutos.

Esos avances nes téuniques de secuenciación, aunque tovía caros pa xeneralizar el so usu nos sistemas sanitarios, yá tán teniendo un impautu importante en determinaos grupos de pacientes. Esti ye'l casu de persones afeutas polo que se conoz como enfermedaes rares. Estes patoloxíes afeuten a un númeru de persones pequeñu, n'ocasiones menos d'una docena en tol mundu. Les alteraciones xenéticas que causen estes enfermedaes desconócense pa la mayoría d'elles, bien porque nun hai munchu financiamientu y hai pocos grupos d'investigación trabayando nelles, o porque'l númeru de pacientes ye tan escasu que nun ye fácil tener muestras. Nos casos más raros la comunidá científica entá nun sabe qu'existe esa enfermedá porque

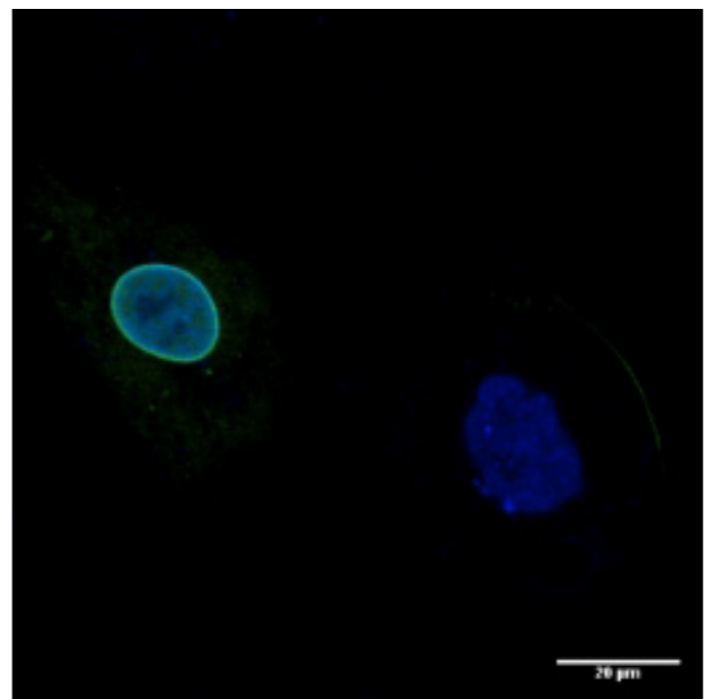
```
TAAAAGTAACTCCGGCCGGCCGGTGGCTCACGCTGTAATCCCGACCTTTGGGAGGCCGAGGTGGCGGATCACAGTGTCCAGGAGATCGAGACCATC
CTGGCTAATACGGTGAACCCCTCTCTCTACAAAATACAAAATAGCCGGCCGTGATGACGAGCCCTGTAGTCCAGCTACCCGGGAGGCTGAGGCA
GGAGAAATGGCGTAAACCGGGAGCGGAGCTTGCAGTACCGGAGATCCCGCCACTGCACCTCCAGCTGGGGACAGAGCAAGACTCCGTCTCAAAAAA
AAAAAATAAAAGTAACTCCTATAATCTTAAGTACTAGTGAATATAAACTATACCATGCTCCAGAGAAAGTCACTCCGGCACTCTCTGGAGGA
GTTTGAATAAACCGTATCTTCTCAACAGCTGTGTACACCCCAAGCTTAGCATAGTACACAAACAGAGAGTTCAGTCTGGCAACACTACAGCCGGA
GACAACTAGGTGCCACCCGTATGGTTCAGCCAGGAAGTAAATTAAGGTTGAGGTGAGCAGGCTTGTCTGGCACTTTGCATATTTCTGACTTG
CGTACTTAGAAGACAGAGGCCAGTACCCCTAAGACTGATGGTTTCGAAAGAAACACTGTGCTCTAGTTGCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
CCGGAAAGAGCCCTCCAGAACCCACacttagtctctggccctcggctccaggaagctgcccggagcaacacccgctctaggctggagctga
gagagatcgtccagactcactcaaggctgaaccaagaaacacagtaaaagaaactggccggccggccggagcggtagcgtcagctagaatcaggctct
ccagtggtccagctccaccagctcccaactggaggagtgagagctgagctgagctgagctccctccgaaacccgactccggcgctgctcggaggcc
tcccgctccctcccttctccgtctcttaactcttcccccagccagctccgtaagcttaagctccgggtccgggagcagagaaagagctc
ctctccctggaggctctctccctcagaactcggcgagagcccttagaaggagggctcccccgaaggacggaagggagcctactaaggac
gcccgcaggtccggggccctcaactctatagctcaactggttagaagtgcccaactggaaatgtttcttttaaggccgctctgaaagccggc
gaagcgaagtggaaagactttagtggttaggtatccgagggagggccgggtggcgggaggaacccgttagggaaactgaattggggTAGCCG
CAGCCCGGAGCAGGCCCTGATTTGAGGCCAGAGGGGTTCCGGGGAGAGGGGAGGAGGGGTCGACGGCCCTGTGGGGCCCTGGGGAGAGCTTG
GCCCGCTCCGGGGAGGGGGCGGGTCCAGCCGTGGGAGCCGGCCGGGAGAGGGGGCCGCGAGCCCGCGGTGGGGGGAGGCTGGGGCCGG
CGTGAACCCCGGGGGAGCCGGGTGTGCGCAGCCCTAGGTGTCCGCTTCGCCCTGTAGGTAGAGAGCCCTTTGGTATGCTTTCCAGCCAGTGGC
CGTCCAGCCAGCCAGTGTCTCTTGTGTTTCCAGCAAGTCCAGAGGGAGTGTAGCTTCGCGCCAGCCCTGGCTACGGACTCTGGGCATCTTCCACTG
CCCCCTCCGCCACTGTAGGCGAGTCTTTTCTCTGGGGCAAGTCAAAAACCAAGTCCCTCCAGGAAGAACTCCCTTAAAAAATAGTAGGGAA
GAGTCTCCCTGGAACCTTCTCTTTCAGGATGAGGGGGATCGAGCAAGCCACTGTAACCCCTGGCTTCCTTACTAGAGATGCTCGTGG
GCCCTAGAGTTCAGCTCTTCCAGCCCTTCTTCTGGGATCTCTAGTtaagcctgatacaagtagcaacccccaagcaccagagact
tcgtcacagaccatggggagagccagctggggagctggctgggattggtagctctgggcaagagctggggaaggggttttgacagGAGTG
GGTGGCTCCGTACTTACTAGTCCAGCCGGGGTGGAAAGGAGTGTTCATCTGCTGGGGATGGAGTAAAGTATAATCTGAAGAGGCTCCAGAG
CCTGGACCTCTGGAGAGGAGGGGGGCAAAACCCCGCTGCTCTCCGGCTGTGTGCTCTGAATGGCACAGGAATGGCTGTCTGCTCTTACTC
TCAGTCACTGAGCAGCCCTCTCTCTTTCCTCTTTCAGGctatgttctctggcagcttctggctcaaaagaaat
ccgggtagctgaaagcacttggggcccaagccagctccgggactgctcggatgctctggagtggtggagcctctct
ctggagagctctcaatcccagccctctccagagcttggagcagagtaggagctctccctgctctcaggaagaaagattgcta
acctccagctactccgggctctttggggatttctccctcaactttcaacttttttggattctgctctgcaagctccccc
attggagctccctggtgacagctaccagcttccctgaatggattccggcccccctccctcaaccaccctcaacttcaatcgttgg
ctctttttggcagaacactcactctcttaaaacttttttagatcaataaactcaatcccttcaGACTGGCTTTGGCACTGG
GCTGGAGTTGCCCTTAGGCTTGAAGCTAAAATCTTTGCAAACTTTTTCTTTTACAGTAATAAACTGGCAGCTTCCCTTCCACTCC
CACCCTAGCCATGTAGTGGCCATGGACTGCTCTCGGGAGTAGCCAGACTGGAACTCAAACAGCTGTGGGTGGATCTTTCTCTGGGA
TGTGCTCCAGATGTCAAGTAAAGTCAACAGCTGGGCTAGCAGCACTGGTGGAAAGTCAAGTGGGAGTCAGAGGTACCAGACAGGGTGG
GTGAGGTTCACTGCCAGTCACTCTGCTCTCCCGCCCTGTAAAGGGTGGGCGGGTCTGCCACTTCCATGATCTCTTAGGGA
ACAGGATCACAGCTGGAAGGATGTAGGGGGAGTACACTCAGTACATTTTGTGCTCTTTTGTACTTTTAACTTAATAGG
CTCTGTGGCCATGCTGGCCCTTAAGCATCTTAAGCCCTCCAAAGGGCTGTGACTAGGTGTAGGCCACTACCOCGGCCAGCCCTA
ACACTTAGTATGAACAGGCTTGAAGCTAAAATCTTTGCAAACTTTTTCTTTACAGTAATAAATTTTTCTCTTACAGGTGAG
CTCAGAGGGCTAAATTTGCCATGGACTGCTCTCGGGAGTAGCCAGACTGGAACCTAAACTAGCTGGAAACCCAGGGACCCGGCCA
GTCAATGGCTTAGCTCTCTGAGGCTCACTTCTCCACTTGGAAATGAGGTGGTGTAGGGAAAGGATATTGACAGCAATAAACA
TTTTATAGCACAACAGAAATGGCAATCAAGAAJAAAGCCGACTGGCTGGGCGCAATGGCTCACCTTGTAAATCCAGCACTTACAG
TGGATCACCTGGGCTCAGGAGTCAAGACCAGCCCTGGCCCAACTGGTGGAGCCCACTCTTACCAAAAATACAAAATAGCCGGGTGT
CCTATAATCCAGCTACTCAGGAGTCAAGCCAGGAAATCGAATCTGGGAGCCAGAGGTGACAGTGGAGCCAGATCACGGCCATGCA
GTGACCAAAATGAACTTTGTCTCAAAAATAAAJAAACACAGAAATGGTAAAAGATCTAAGACGGCCACAGAAAGGGTTCOC
AAGCAGAAAGGGTCCATATTGCTAGTAAATAGACATCACATGCCATTAACCCCACTGACTGGCAAACTTTTAAAGTGGAC
TTGATGAGTAATGAGCAACAGGAATGATACCTAGCTGGTGGGATAAATGGTCAAACTTTGGGAAGACAGTGGGTGTTA
TGACAGCCCTGTGACCAAGCAGTTCACCTCTCAGGACTGTGCTTGAAGAAAGTCCGCAACCTGGCAGGAGCTAGATAGTGTG
TTGGGACCAACCTAGCCGCTGTCAAATACAGAGTAAATAGGCACTATGCCACCGGACACTGGACGGAGGTAAAATGAACTAA
TACACAGAACTCAAATAGCAATGAAGCAAACTTCTAGGAAATCTACATAGATGGTAAAAGTAAAGGAAJAAACAAAGGAAA
AATAGTAAAGGAAAAGCTCACAGGATTAATCTTTGGGGAGGGTGTGGAAAGGCTTAAAGGTAGGCTTGGCTACCTGACCTGTGTT
```

ARRIBA  
Figura 3.

DERECHA  
Figura 4.

**La secuenciación del xenoma nun ye la solución nin la cura pa los pacientes con enfermedaes xenéticas, pero ye un pasu necesariu nesti sen**

naide nun la describió. De cualesquier forma, ya igual que nel casu de la leucemia mieloide crónica, conocer la causa molecular d'una enfermedá fai posible entamar nueves terapias dirixíes a iguar l'alteración molecular que tienen estos pacientes. Por esta razón, l'avance d'estes teunoloxíes y l'abaratamientu de la secuenciación de xenomes permite facer espermentos qu'antes



yeren impensables pol costu económicu que llevaben, como la secuenciación del xenoma d'un paciente y la so familia pa identificar l'alteración nel xenoma que causa una enfermedá rara.

Nuna de les primeres aplicaciones d'esta teunoloxía al estudiu d'enfermedaes rares, el nuesu grupu d'investigación secuenció'l xenoma d'un paciente con un síndrome proxeoide que-y provoca l'avieyamientu aceleráu (Puente y col., *Am. J. Hum. Genet.* 2011, 88:650-656). Pa poder identificar qué alteración nel xenoma

yera responsable d'esta enfermedá, tamién secuenciamos el xenoma de los sos pas, que taben sanos. La comparanza d'estos xenomes reveló que'l cambéu d'una base, una G por una A, yera responsable del avieyamientu aceleráu que tenía esti paciente. Esti mesmu cambéu tamién taba notru paciente d'otra familia con envieyamientu aceleráu, confirmando qu'esta mutación yera la causa molecular d'esta enfermedá. El cambéu d'una sola base, que paez insignificante nun xenoma con más de tres mil millones de bases (Fig. 3), camuda'l mensaxe codificáu pol xen *BANF1*, igual que si cambiamos un díxitu al escribir los 20 números d'una cuenta bancaria. El resultáu ye que la proteína codificao por esti xen nun funciona. Esta proteína participa na formación de la envoltura que recubre'l noyu de la célula, onde ta'l xenoma. Si miramos les célules d'estos pacientes al microscopiu, podemos ver qu'estes célules tienen alteraciones nel noyu (Fig. 4), lo que se traduz n'alteraciones n'actividá del xenoma. Como pue pescanciase d'esti exemplu, la secuenciación del xenoma nun ye la solución nin la cura pa estos pacientes con enfermedaes xenéticas, pero ye un pasu necesariu nesti sen. Conociendo la causa molecular d'una enfermedá podemos facer modelos celulares y/o animales de la enfermedá pa conocela meyor y desendolcar nueves terapias dirixíes al tratamientu de los pacientes. D'esta miente, ún de los primeros espermentos que fiximos foi meter a les célules d'estos pacientes una copia sana del xen qu'ellos tienen mutáu (Fig. 4). El resultáu foi que toles alteraciones nel noyu desaparecen, abriendo la posibilidá de desendolcar nuevos tratamientos pa esta enfermedá. El casu anterior amuesa claramente que la revolución que suponen les nueves téuniques de secuenciación tienen una aplicación na in-

**Los cáncanos de neños y les leucemies suelen tener un número de mutaciones relativamente pequeñu, del orde de 1.000-3.000 mutaciones por tumor. Los de pulmón o los melanomes tienen 20 o 30.000 mutaciones**

investigación de distintes enfermedades xenéticas. Pero podemos entruganos si estes téuniques tamién van suponer un avance nel estudiu y tratamientu del cáncer. Como yá diximos, el cáncer ye una enfermedá del xenoma: cambeos nel xenoma d'una célula normal faen qu'ésta se tresforme nuna célula tumoral. Pero a diferencia de les enfermedades xenéticas heredables, nes que'l paciente naz cola mutación, y toles células del organismu tienen la mesma mutación, nun paciente con cáncer les células del organismu son normales, y sólo les células tumorales tienen mutaciones. Poro, pa conocer qué cambeos faen qu'una célula normal se convierta en tumoral, nun val con secuenciar el xenoma del paciente, sinón que ye necesario secuenciar tanto'l xenoma de la célula tumoral como'l xenoma de les células sanes. L'estudiu d'estos dos xenomes ye lo que se conoz como xenoma del cáncer. Pa ello ye necesario tener una muestra del cáncanu, yá seya d'una biopsia o d'una ciruxía, pa poder aisllar l'ADN del cáncanu. Per otra parte, tamién se recueye una muestra de células sanes, normalmente una muestra de sangre, y sácase l'ADN. Agora secuenciense los tres mil millones de bases, tanto del ADN tumoral como del ADN normal, y compárense les secuencias p'atopar mutaciones presentes nel tumor pero non nes células sanes (<http://www.youtube.com/watch?v=9fo3057jrdY>).

Col envís de tener la máxima precisión posible, cada lletra de los tres mil millones de lletres del xenoma va lleese unes trenta vegaes, de tal forma que si hai una mutación nel tumor veráse claramente en delles de les llectures, mentantu que nel normal, por más que lleamos esa rexón, nun seremos a ver nengún cambéu.

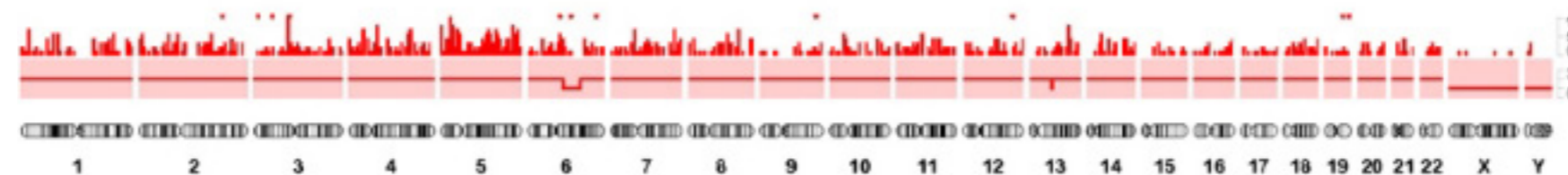
La secuenciación d'un xenoma tumoral va revelar tolos cambeos que sufrió esa célula hasta convertise en tumoral. Pero'l número d'alteraciones que vamos atopar depende del tipu de cáncer. Asina, los primeros xenomes del cáncer que tan asoleyándose revelen que los cáncanos de neños y les leucemies suelen tener un número de mutaciones relativamente pequeñu, del orde de 1.000-3.000 mutaciones por tumor (Chapman y col. 2011, *Nature* 471: 467; Puente y col. 2011, *Nature* 475: 101). Na

otra fastera atópense los cáncanos de pulmón o melanoma, con más de 20.000 ó 30.000 mutaciones (Plesance y col. 2010, *Nature* 463:184 y 463:191). Esta riestra de mutaciones debúxanos un escenariu abondo complexu pal estudiu y tratamientu del cáncer (Fig. 5). Recordemos que'l finxu de secuenciar xenomes del cáncer ye tratar d'identificar les causes moleculares d'esta enfermedá, como nel casu de la leucemia mielóide crónica, y d'esta miente poder desendolcar nuevos fármacos selectivos. Pero si'l cáncer ye tan complexu, con más de milenta mutaciones nel xenoma d'una célula tumoral, la posibilidá de tratalu con fármacos específicos alloñaríase nel tiempu.

Nesti puntu podemos entruganos si toes estes miles de mutaciones son necesaries pa qu'una célula normal se tresforme en tumoral, o si sólo unes poques son importantes pa que'l tumor medre, siendo les conductores del procesu oncoxénicu. Les otres diríen acumulándose, pero nun contribuiríen al espoxigue del tumor, y seríen meres pasaxeres nel viaxe de la normalidá a la tumoridá. Pa pescanciar esta diferencia na estaya funcional tenemos de saber que les mutaciones son una cosa normal nel organismu. Cada vegada qu'una célula se divide tien de copiar los tres mil millones de pares de bases que tien el so xenoma, y aunque la célula tien unos

sistemas abondo precisos pa esta xera (Fig. 2), que cometen menos d'un error cada 100 millones de bases, siempre pueden producise errores na copia, resultando n'apaición de mutaciones. Los axentes químicos, como los presentes nel fumu del tabacu o nos asbestos, les radiaciones, como los rayos ultravioleta o la radiactividá,... tamién provoquen errores nel ADN, causando mutaciones. Munches d'estes mutaciones ígüense por sistemas específicos que tien la célula. Pero otres nun son a iguase y acumúlense nel xenoma. Dalgunes d'estes alteraciones pueden tener un efeutu sobre la célula, facilitando'l so crecimentu. Pero la mayor parte d'elles van cayer en rexones del xenoma que nun tienen mayor funcionalidá, poro, nun van influyir nel crecimentu de la célula.

Cuando una célula tumoral se divide, nesta célula van producise errores de copia, daños por radiaciones, exposición a axentes químicos,... y estes mutaciones pueden contribuir al crecimentu tumoral o non. De cualesquier forma, toes estes mutaciones acumúlense nel xenoma tumoral, y cuando'l tumor se divide, estes mutaciones cópiense, y ya formen parte del material xenético del tumor. Poro, toles células tumorales tendrán eses mutaciones, sirvan o nun sirvan pa que'l tumor medre. Atendiendo al efeutu funcional de les mutaciones, podemos estremar



IZQUIERDA  
Figura 5.



ente mutaciones conductores, si contribuyen al desarrollo tumoral, y mutaciones pasaxeres, si non. Teniendo en cuenta esta esbilla funcional, sólo les mutaciones conductores son interesantes pa desendolcar métodos de diagnósticu y nuevas terapies. Pero nesti mar de miles de mutaciones perdayuri, el problema ye peñerar qué mutaciones son conductores y qué mutaciones son pasaxeres.

El xenoma d'un cáncanu tien tola información que naguamos pa esta xera, el problema ye que'ente tantes miles de mutaciones, atopar les mutaciones conductores ye como atopar una aguya nuna tenada. Nel casu más sencillu, como'l de la leucemia mieloide crónica, la secuenciación del xenoma revelaría la existencia d'unes miles de mutaciones. Ente ellos, la fusión cromosómica que provoca l'activación del xen *ABL*. Pero ensin otra información, esta alteración xenómica ye una más de les miles de mutaciones qu'hai nesti xenoma. Poro, nun hai manera de, secuenciando'l xenoma d'un paciente, peñerar los datos pa estremar les mutaciones conductores de les pasaxeres. Una alternativa ye secuenciar el xenoma del cáncer de muchos pacientes. D'esta mente, si secuenciamos los xenomes tumorales de diez pacientes, veremos que toos tienen miles de mutaciones, pero ninguna mutación repítese d'un paciente a otru, salvo la fusión cromosómica que causa'l cromosoma Philadelphia, que tará en varios pacientes. Si les mutaciones apaecieren al devalu, sería en-

forma raro que dos tumores tuvieren la mesma mutación, o'l mesmu xen mutáu. Poro, si varios cáncanos tienen el mesmu xen mutáu, lo más probable ye que les mutaciones nesi xen dean-y una ventaya de crecimentu a les células tumorales, mientras que les mutaciones pasaxeres ocurrirán al devalu. D'esta mente, secuenciando varios xenomes del cáncer podremos estremar ente mutaciones conductores y mutaciones pasaxeres simplemente mirando qué xenos apaecen frecuentemente mutaos. En haciendo esta esbilla de xenos del cáncer será posible usar esta información pa facer medicina personalizada.

Nesti casu, en llegando un paciente con un cáncanu al hospital, non solo-y sacarán una biopsia p'anatomía patolóxica, sinón que parte de la muestra usarás pa aisllar l'ADN del tumor y secuenciar el so xenoma. Esti análisis asoleyará les miles de mutaciones que tien esi tumor, pero si d'alguna d'elles ta nun xen de cáncer previamente identificáu, sabremos qu'esi cáncanu tien esi xen conductor. Esta información, xunto colos estudios d'anatomía y clínicos, permitirán predicir meyor cómo va evolucionar esti paciente, cuál ye'l meyor tratamientu con fármacos específicos frente a l'alteración molecular que conduz esi cáncanu,...

El desendolque de terapies específicas pal tratamientu de la leucemia mieloide crónica fue posible gracias a la existencia de téuniques que permitieron deteutar una alteración cromosómica, el cromosoma Philadelphia, común a casi

toos los pacientes. Como comentárase más arriba, l'estudiu d'otros cáncanos ye mucho más complicaou, y el nueso conocimientu de los xenos conductores d'otros cánceres entá ye incompleto. Les nuevas téuniques de secuenciación masiva lleguen como una bocanada d'aire fresco, ya que representen una nueva forma d'abordar l'estudiu del cáncer, permitiendo lleer la información xenética del tumor con una resolución inimaxinable hai una década. El finxu agora ye conocer la esbilla de xenos del cáncer, y pa ello ye preciso secuenciar el xenoma del cáncer nun número grande de pacientes. Calcúlase que p'atopar la mayor parte de los xenos del cáncer ye necesario secuenciar el xenoma d'unos 500 cáncanos. Pero teniendo en cuenta qu'hai más de 200 tipos de tumores distintos, habría de secuenciar 500 pacientes de cada tipu de tumor. Esta xera ye enforma complexa y cara como pa qu'un país sea a llevála a cabu en solitariu. Por esta razón, a finales del 2008 aconsejáronse axencies financiadores y expertos en xenomes y oncoloxía pa fundar el Conceyu Internacional de Xenomes del Cáncer (ICGC). Esti conceyu surdió col envís de secuenciar 500 xenomes del cáncer de los 50 tipos de tumores más frecuentes nel mundu. L'oxetivu yera abondo ambiciosu, se-

cuenciar en cinco años más de 25.000 xenomes, cuando nesa dómina tan solo se secuenciaren media docena d'individuos. Pa ello l'esfuerzu dividiríase ente los distintos países participantes. Cada país secuenciaría ún o varios tumores, y tolos miembros del conceyu usaríen los mesmos estandars de calidá p'asegurar la comparanza ente los resultaos. Lo más importante, les mutaciones alcontraes en cada cáncanu depositaríense na mesma base de datos, abierta pa que tolos investigadores que-yos pruyera pudieran usar esta información y acelerar la investigación en cáncer (ICGC 2010, *Nature* 464:993).

#### LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Anguaño hai más de 16 proyeutos de xenomes del cáncer en marcha, y el nuesu país ta contribuyendo a la secuenciación y análisis del xenoma de la leucemia linfática crónica, la leucemia más frecuente na nuesa sociedá. La identificación de cambeos que tean nel xenoma del tumor pero non nel xenoma de les células sanes requier el desendolque de nuevos algoritmos y programes informáticos, como *Sidrón*, que ye capaz de peñerar la información de miles de millones de bases del xenoma tumoral y del xenoma normal pa esbillar sólo les mutaciones presentes

nos tumores. La secuenciación de los primeros xenomas de esta malura revelaron que cada célula leucémica tiene en su xenoma unas mil mutaciones que no tan pocas células sanas (Puente y col. 2011, *Nature* 475:101). La secuenciación de 500 xenomas de leucemia linfática crónica en los próximos 5 años iluminará las mutaciones conductoras de este tipo de cáncer. Así, y como se prevé encontrar estas mutaciones aún para poder trasladar estos resultados a la clínica en un tiempo menor, en nuestro grupo desendolcemos nue-

vas tecnologías que nos permitieron secuenciar xenomas en más de 300 pacientes de una manera rápida y económica. El resultado de esta investigación cambió la visión de esta malura, identificándose cuatro nuevos oncogenes. Uno de estos xenomas, que aparece mutado en más del 12% de los pacientes con esta leucemia, define una estada de pacientes con una evolución más agresiva. Esta información ya es de utilidad para los oncólogos y hematólogos que tratan a estos pacientes, ya que ellos permiten estar alerta ante cualesquier

cambio de estos pacientes. Lo que es más importante, estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con nuevos fármacos que tan desendolcándose, y que bloqueen específicamente la acción de este oncogén.

En resumen, los últimos avances tecnológicos, especialmente los implicados en la secuenciación de xenomas, tan aportando abundante información para pescar mejor y con precisión molecular, qué pasos da una célula sana para dejar de ser normal y convertirse en tumoral. El camino que tenemos

por delante no es fácil. La generación de una esbilla de xenomas del cáncer no es abundante para curar esta malura, pero facilitará el diseño de nuevos métodos de diagnóstico precoz, estada molecular de los pacientes, y diseño de nuevos fármacos específicos frente a los xenomas conductores del cáncer. La experiencia de la leucemia mieloide crónica dice que conocer la causa molecular de una enfermedad es el primer paso para lograr terapias efectivas, y la secuenciación de los xenomas del cáncer tan poniéndonos en el primer paso.

#### Lleendes de les Figures

##### Figura 1. Cromosoma Philadelphia en Leucemia Mieloide Crónica.

La información xenética de una célula está codificada por el ADN, que en el caso de los humanos se divide en 23 pares de cromosomas que se sitúan en el núcleo celular. Los xenomas son regiones del ADN que tienen una secuencia de bases específica y que codifican la información para hacer una proteína con una función específica. Entre los xenomas del cromosoma 9 se encuentra uno, nombrado ABL, que codifica una quinasa que no se expresa en los leucocitos de la línea mieloide, mientras que en el cromosoma 22 tan los xenomas BCR, que se expresan abundante en este tipo de células. Daños en la estructura del ADN pueden causar los cromosomas, y aunque existen mecanismos que corrigen estos errores, de vez en cuando dos trozos de cromosomas distintos pueden unirse, formando una meciyaya, que en el caso de la leucemia mieloide crónica conózese como cromosoma Philadelphia. El resultado de esta fusión es que el xen ABL queda bajo el control del xen BCR, que como tal se activa en estas células, así que el xen ABL, que tal inactiva en estas células, entame a expresarse abundante. El resultado es que el producto codificado por este xen, una proteína con actividad tirosina quinasa, manda y a la célula señales para que se divida y medre, entamando la proliferación incontrolada de las células tumorales.

##### Figura 2. Estructura de la doble hélice de ADN con una ADN polimerasa replicando la información xenética.

Las ADN polimerasas encargadas de copiar los más de tres mil millones de nucleótidos que tiene el xenoma humano. Errores en este proceso provoquen la aparición de mutaciones, que suelen ser iguales por sistemas específicos de igual que en las células. La acumulación de mutaciones que no son a iguales puede provocar la activación de xenomas que favorecen el desendolcu de un cáncanu, entamando el proceso de desendolcu tumoral.

##### Figura 3. Mutación de una base en el xenoma que provoca una enfermedad xenética.

La figura es una muestra del xenoma (cinco mil bases de los tres mil millones de bases que tiene el xenoma), que contiene la secuencia del xen BANF1 (azul). La mutación de una única base en el xenoma (muestra en color rojo) provoca el desendolcu de una enfermedad de avance acelerado.

##### Figura 4. Rescate de células de progeria mediante ingeniería xenética.

Las células de pacientes con avance acelerado de Néstor-Guillermo tienen problemas en la formación de la envoltura del núcleo. Esto así que el núcleo de las células tenga distintas aberraciones (núcleo azul de la derecha). La introducción del xen sano en estas células así que el producto de este xen (verde, en la izquierda) vaya a la envoltura nuclear igualando estas alteraciones y permitiendo la formación de un núcleo normal (núcleo de la izquierda).

##### Figura 5. Paisaje mutacional de la leucemia linfática crónica.

En la figura se muestra el catálogo de mutaciones presentes en el xenoma tumoral de un paciente de leucemia linfática crónica. Entámbese por el cromosoma 1 (a la izquierda) y acaba por el cromosoma Y (a la derecha). Este tumor tiene más de 1000 mutaciones al compararlo con el xenoma de células sanas del mismo paciente, y la densidad de mutaciones se muestra en la parte superior. Esta llacera xenética permite encontrar xenomas mutados en el cáncer, que se muestran como puntos en la parte superior de la imaxe.