



GENES Y MEDICINA / DISPONER DE UN BORRADOR CASI FINALIZADO DEL GENOMA DEL HOMBRE ES QUIZA EL HITO MAS IMPORTANTE DE LA HISTORIA DE LA BIOLOGIA. LA FORMA DE ENTENDER, DIAGNOSTICAR Y TRATAR LAS ENFERMEDADES CAMBIARA RADICALMENTE CON EL PASO DEL TIEMPO. ESTE ES UN BREVE SUMARIO DE LO QUE OCURRIRA

EL NUEVO FONENDOSCOPIO



ILUSTRACIONES: VICTORIA MARTOS

CANCER

CARLOS CORDON-CARDO
 Cáncer es el término con el que englobamos a un conjunto de enfermedades neoplásicas que se caracterizan por su proliferación incontrolable y sus propiedades de invasión. El resultado del proceso es la ventaja de la célula cancerosa sobre la normal.

Estas enfermedades también se caracterizan por su naturaleza múltiple. *Insultos* biológicos como los generados por ciertos virus, productos químicos tóxicos, y agentes físicos, han sido reconocidos como promotores del cáncer. Todos estos *insultos* causan anomalías en el código genético de nuestro DNA, llamadas mutaciones. Además, hemos reconocido la asociación entre ciertas mutaciones heredadas de nuestros padres y síndromes clínicos de predisposición familiar al cáncer.

Es, pues, concebible definir el cáncer como una enfermedad fundamentalmente genética. En este contexto, es la enfermedad gené-

tica más común, ya que afecta a una de cada tres personas del mundo desarrollado. Uno de cada cinco individuos muere por su causa.

La elección de la terapia antineoplásica se precede de un diagnóstico histológico y por el conocimiento del estado de extensión de la enfermedad. Sin embargo, sabemos que dos tumores similares pueden comportarse con patrones de agresividad radicalmente opuestos. Este hecho limita tanto la predicción del curso de la enfermedad, como el diseño de pautas terapéuticas apropiadas.

Durante las pasadas dos décadas empezamos a revelar las mutaciones tanto *positivas* (activación de oncogenes) como *recesivas* (inactivación de genes supresores) que se producen durante la progresión tumoral. Estos genes mutados están implicados en los procesos de crecimiento y muerte celular y su funcionamiento anómalo permite a las células tumorales multiplicarse sin cesar y convertirse en inmortales. La detección de mutaciones en dichos genes permitirá

conocer el pronóstico de los pacientes con cáncer.

Algunas de estas mutaciones serán *dianas* terapéuticas que permitirán atacar a la célula tumoral sin afectar a las normales, evitando los efectos nocivos producidos por ciertas terapias convencionales y proporcionando una mayor calidad de vida y oportunidad de curación a estos pacientes. Pero para contestar a la pregunta de qué podemos esperar en el campo de la oncología de las informaciones que aparecen en *Nature* y *Science*, conviene aclarar que las respuestas actuales sólo pueden reflejar mensajes generales. Dicho esto, reconocemos algunas áreas que merecen ser comentadas.

Existe un conocimiento bastante profundo del mecanismo de acción de toda una serie de genes implicados en el cáncer y también se han asociado ciertos genes a procesos neoplásicos heredados. Sin embargo, existen regiones del código que revelan mutaciones, pero no se conoce el gen afectado. Es de esperar que la anotación comple-

ta del genoma ayude a identificar estos genes mutados que se han escapado hasta ahora.

Sin embargo, uno de los artículos que aparece en *Nature*, firmado por Futreal y colaboradores, expone la búsqueda sistemática de «nuevos genes de cáncer», con resultados poco esperanzadores, ya que no hay suficiente evidencia para escoger nuevos genes. Tendremos que dejar las influencias de lo aprendido y estudiar uno a uno cada gen que pueda tener una implicación oncológica.

Se sabe, también, que ciertos genes supresores se inactivan no por mutaciones en su DNA, sino por alteraciones de su producto final: la proteína. Este es, por ejemplo, el caso del gen P27, que raramente se encuentra mutado pero que su proteína (p27) está ausente en ciertos casos de cáncer. Tendremos que tener paciencia y no sólo estudiar los genes, sino también sus productos.

Para este exhaustivo trabajo necesitamos desarrollar nuevas tecnologías. Estamos viviendo la im-

plementación de *biochips* que incorporan miles de genes que pueden ser estudiados al mismo tiempo. Del mismo modo, se están desarrollando *biochips* proteómicos que permiten estudiar cientos de proteínas. Podremos *interrogar* en pequeñas muestras clínicas a miles de genes y sus productos. Estos avances técnicos necesitarán ser acompañados por desarrollos en el campo de la *bioinformática*, nuevos programas capaces de integrar todos estos datos y darles sentido práctico.

Algunos de los avances clínicos que ya reconocemos son la utilización de múltiples marcadores predictivos para dar un diagnóstico más exacto, establecer perfiles personales de pronóstico y avanzar en áreas todavía muy precarias, como la terapia génica. Será la integración de nuestros conocimientos lo que permitirá el avance en la lucha contra el cáncer.

Carlos Cordón es director de patología molecular del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Nueva York)

A CADA PACIENTE SU TERAPIA

LANGELA BOTO
 La medicina del futuro será aquella que, en primer lugar, sea capaz de prevenir la aparición de enfermedades y que, en caso contrario, permita un tratamiento individualizado. La farmacogenómica, una nueva disciplina que estudia la relación entre las diferencias genéticas individuales y los efectos de los fármacos, permitirá diseñar medicamentos a la carta y elegir el tratamiento idóneo.

Se estima que tan sólo un tercio de los pacientes se beneficia de los efectos del producto prescrito. Por otra parte, los efectos secundarios de los fármacos provocan, en los EEUU, 2 millones de hospitalizaciones al año, 100.000 de las cuales tienen como resultado la muerte del paciente. El estudio genético de las personas que presentan estas

reacciones ayudará a evitar muchas de estas situaciones.

Existen distintas variantes genéticas que afectan a la respuesta y toxicidad de los fármacos. Las más estudiadas son las relativas a los procesos de metabolización, es decir, la absorción, distribución y eliminación de los mismos. Numerosas terapias para trastornos psiquiátricos y coronarios están

afectadas por estos polimorfismos. Así, existen individuos en los que el tiempo necesario para procesar y eliminar un fármaco es superior al previsto. Otros los procesan y eliminan muy rápidamente y no responden al tratamiento.

Los polimorfismos en los receptores de los fármacos justifican numerosos fracasos. Estas alteraciones se traducen en un mal acopla-

miento del medicamento a su diana terapéutica, con la consiguiente falta de respuesta. Tratamientos antipsicóticos, antiasmáticos, antihipertensivos y antidiabéticos experimentan resistencias debido a modificaciones en los receptores.

Una enfermedad es un conjunto de signos y síntomas que parecen similares entre los individuos que la padecen. Sin embargo, cuan-

do se profundiza se descubre que existen características genéticas particulares entre distintos grupos de pacientes. Ocurre, por tanto, que un fármaco desarrollado como tratamiento para esta patología no es eficaz en todos los pacientes. Conociendo las características particulares de cada uno se podrá determinar si los productos disponibles son adecuados. De la misma manera, se pueden desarrollar terapias específicas para cada modalidad de un trastorno.

Este tipo de información puede utilizarse por las compañías farmacéuticas en las fases tempranas de desarrollo de un fármaco, con el fin de seleccionar sólo a aquellas poblaciones que se pueden beneficiar del tratamiento. Evitando, así, exponer a los pacientes a un fármaco que no va a ser eficaz para su patología y que puede provocar reacciones adversas.

