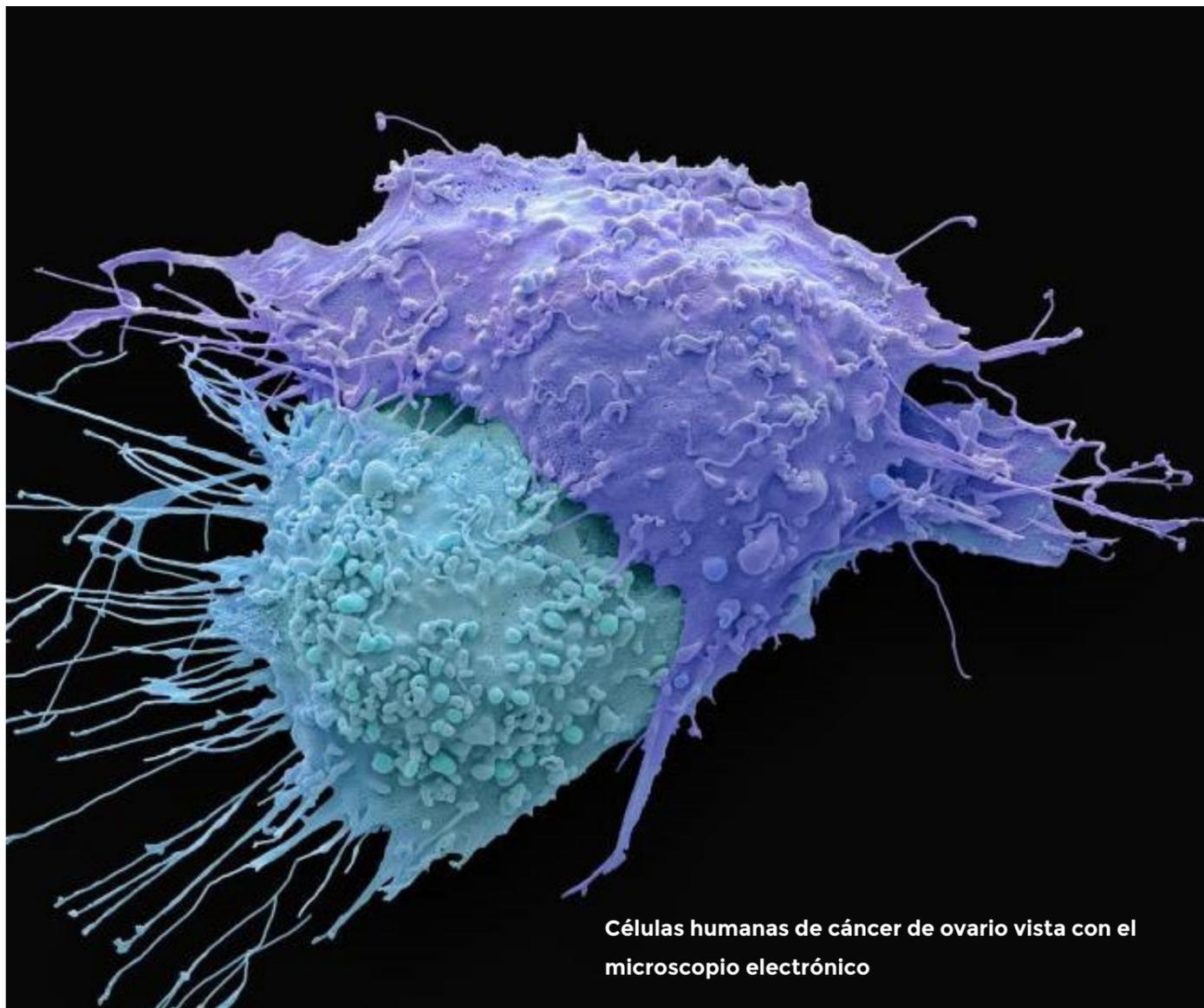


¿QUÉ HACER SI TIENES LOS GENES POTENCIALES DEL CÁNCER?

PROYECTO PAN-CÁNCER por Dr. Miguel Alfonso

miguel.alfonso@inhrr.gob.ve

@alfonzoucv



Células humanas de cáncer de ovario vista con el microscopio electrónico

El 05 de febrero se publica en Nature los primeros resultados del mayor estudio genómico del cáncer, indicando la posibilidad cierta de detectarlo antes de que aparezca. El análisis de 2.600 pacientes que sufrían 38 tipos de tumores diferentes revela que las primeras mutaciones causales aparecen años o décadas antes de que se diagnostique la enfermedad.

Quien iba a pensar que con el estudio de millones de datos (big data) un candidato presidencial iba a ganar la presidencia de la nación más poderosa del mundo, los EEUU. Estamos hablando del triunfo del aquel entonces (2016), el candidato multimillonario estadounidense Donald Trump, quien contrató a la empresa londinense Cambridge Analytical para realizar los estudios de millones de votantes y conocer sus preferencias políticas, culturales y gustos personales.

Ya la empresa había realizado este tipo de estudio estadístico en eventos políticos importantes, tales como el Brexit, entre otros. Su metodología consistió, en el caso de los comicios presidenciales de EEUU, en utilizar los millones de datos de Facebook (sin consentimiento de sus usuarios), logrando así identificar el perfil de personalidad de 50 millones de estadounidenses, mediante una encuesta denominada OCEAN y realizar una campaña electoral usando fake news, conduciendo de esta manera a que estos millones de electores prefirieran a la opción del Donald Trump,

nature

CANCER
CATALOGUEDWhole-genome sequences
for 38 types of tumourCode breaker
RNA editing shows
therapeutic promise
as CRISPR alternativeParticle alignment
Muon collider edges
closer to reality with
ionization coolingGoing viral
Shock treatment
reactivates latent HIV
hidden in cells

ticos de la big data. Este enorme esfuerzo implicó el trabajo de 1.300 científicos de 37 países de cuatro continentes y el uso de 13 superordenadores y centros de análisis durante unas 10 millones de horas; más de 1.100 años de computación.

El estudio ha sido publicado en la prestigiosa revista Nature (05 de febrero 2020)⁽¹⁾, en un conjunto de 08 artículos, cuyas dimensiones y complejidad del proyecto son difíciles de imaginar. Una persona es un conjunto de 30 billones de células. Cada vez que una de ellas se divide para generar una hija, debe copiarse el genoma completo, compuesto por 3.000 millones de letras perfectamente ordenadas y emparejadas, la A con la T y la C con la G (bases nitrogenadas que conforman el ADN)

y que es su libro de instrucciones para la vida. En ese proceso se cometen errores de copia totalmente casuales —mutaciones—. Un humano puede acumular millones de estos errores, la inmensa mayoría inofensivas, pero una fracción ínfima de ellas son las que pueden desencadenar el cáncer. Identificar unas y otras es fundamental para entender mejor la enfermedad y diseñar nuevos tratamientos contra ella.

De este estudio, se ha generado la imagen más detallada que se ha obtenido nunca de cómo y por qué surge cada tipo de tumor a nivel mo-

lecular y muestra el camino hacia nuevos tratamientos y métodos de diagnóstico prematuro.

La principal conclusión del trabajo es que el genoma del cáncer es finito y se puede conocer. Por primera vez en la historia ha sido posible identificar todos los cambios genéticos que producen un tumor concreto e incluso ordenarlos cronológicamente para conocer su biografía. Este tipo de análisis ha permitido analizar decenas de miles de mutaciones acumuladas en las células tumorales y ha identificado entre todas ellas las que causan el tumor.

El potencial farmacéutico que deriva de este estudio es infinito. Los resultados obtenidos se puede identificar al menos una mutación causal para el 95% de casos analizados. De media, el cáncer necesita cinco mutaciones causales para aparecer, aunque varía mucho según el tipo de tumor. Cada una de ellas “puede ser una posible diana para el desarrollo de nuevos fármacos”, resalta

Peter Campbell, miembro del comité directivo del proyecto en una reseña periodística del El País (08 de febrero).

Además, añade el alto directivo en esta nota de prensa que “Lo más sorprendente es lo diferente que es el genoma del cáncer de una

persona y el de otra”. “Hay miles de combinaciones de mutaciones diferentes que producen la enfermedad, más

Los resultados del trabajo no van a mejorar el tratamiento del cáncer a corto plazo, pero el conocimiento que aportan es fundamental para la medicina de precisión, en la que los enfermos de cáncer pueden recibir uno u otro tratamiento en función de su perfil genético, argumentan los responsables del proyecto.

de 80 procesos que causan esas mutaciones; algunos se deben a causas hereditarias, otros al estilo de vida (fumar, beber, la mala alimentación, exponerse a la luz del sol) y otras vienen por simple desgaste (el azar y la edad). Lo más interesante de este proyecto es que nos permite empezar a identificar patrones recurrentes entre toda esta enorme complejidad”, señala.

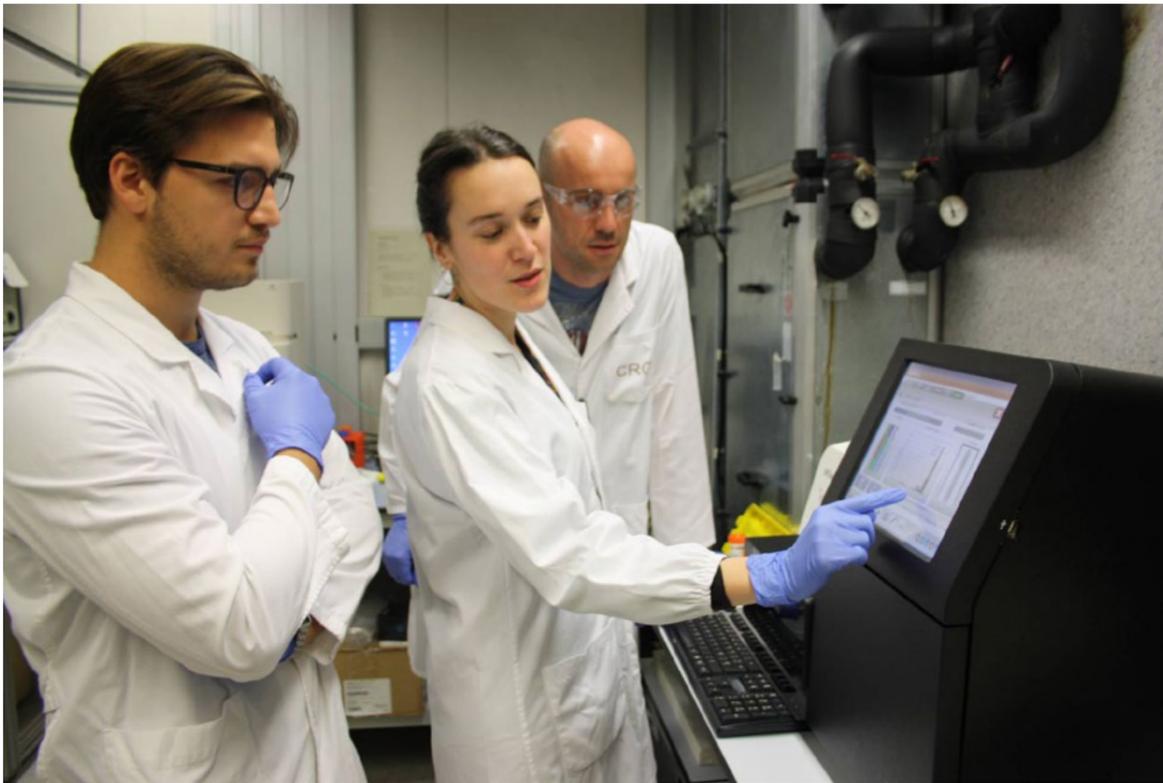
Un dato muy interesante que surge de este estudio, es que este proyecto no solo ha analizado la parte del genoma que codifica proteínas, las moléculas que ejecutan la mayoría de procesos vitales a nivel celular, y que supone solo el 2% del total, sino también el 98% restante. Los resultados muestran que hay pocas mutaciones causales ocultas fuera de ese 2%.

El proyecto Pan-Cáncer condujo a leerse más de un billón de letras de ADN, un número superior al de galaxias en el universo visible.

por lo que lo conllevó a su triunfo de tales comicios. Las consecuencias nefastas de estos resultados para el globo terráqueo es otro tema.

Pero el estudio usando la big data no ha quedado en la dimensión política, sino que se está usando a un ritmo vertiginoso en el mundo científico, y una de las ramas en que se ha usado esta poderosa herramienta estadística ha sido la genética humana.

Efectivamente, el proyecto Pan-Cáncer realizado por el Consorcio ICGC / TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) abarcó el estudio genómico de mayor escala que se haya realizado en la historia científica, usando los últimos avances de la biotecnología, y por supuesto, de los análisis estadís-



Investigadores del Centro de Regulación Genómica (Barcelona, España), uno de los centros que han participado en el estudio, estudian los resultados de un secuenciador de ADN de última generación.

Por otra parte, el equipo de José Tubío, de la Universidad de Santiago de Compostela (CiMUS), ha encontrado uno de los pocos e interesantes culpables del cáncer que se esconde en ese 98% de genoma oscuro. Es importante resaltar que, según los resultados más recientes, dos tercios de todos los tumores se deben al azar. El otro tercio se explica por mutaciones heredadas de los padres y por factores externos y evitables, como el estilo de vida, tal como ilustra el trabajo de Tubío. Uno de los factores que más destruyen la metilación del ADN y favorece la replicación de esos fragmentos peligrosos del genoma es el humo del tabaco. El alcohol también afecta y curiosamente todos los tumores causados por estos fragmentos de genoma transponibles son del sistema digestivo. "Nuestro equipo ya tiene casi

listo un método diagnóstico para detectar este tipo de mutaciones y estamos explorando cómo frenar su expansión, lo que puede venir a través del uso de antirretrovirales ya diseñados contra los retrovirus", explica Tubío.

El otro mecanismo principal del cáncer oculto en el genoma oscuro son las mutaciones en el gen de la telomerasa TERT y otras regiones genéticas relacionadas con los telómeros, que controlan las capacidades de la célula para dividirse y generar hijas. Las mutaciones en este gen permiten a las células del cáncer multiplicarse mucho más rápido que las sanas, sin frenos. En este caso se aprecia lo refinado que es el cáncer a nivel evolutivo, pues las mutaciones que afectan a este mecanismo son más frecuentes en tejidos de crecimiento lento, donde

el cáncer tiene más difícil proliferar.

Para tener idea del potencial impacto que deriva de este estudio, el cáncer es la segunda causa más frecuente de muerte en el mundo, matando a más de 8 millones de personas cada año; aunado a esto, se espera que la incidencia del cáncer incremente más del 50 % en las próximas décadas ^(2,3).

Son enormes las esperanzas que despiertan estos hallazgos, no solamente al mundo científico, sino también a las millones de familias que han perdido a sus seres queridos y tienen una gran probabilidad genética de haber heredado estos genes peligrosos, sin embargo, surgen numerosas interrogantes que entran en el campo de la ética.

Por ejemplo, ¿qué hacer si en un futuro no muy lejano, los padres pueden conocer la presencia de estos genes potencialmente cancerígenos, mediante la secuenciación del ADN de su futuro bebé, a través del análisis del líquido amniótico en la madre durante su periodo gestacional? ¿Lo abortará? ¿O se arriesgará a tenerlo, donde las vicisitudes de la vida que va a tener su prole activará o no tales genes? Es una cuestión de probabilidades. ¿Jugamos a las matemáticas para un asunto tan trascendental, seremos los dioses del futuro?

No es un ejemplo halado de los pelos. En mayo del 2013 la famosa actriz Angelina Jolie se extirpó los senos para prevenir el cáncer. Se sometió a una doble mastectomía preventiva de cán-



La actriz Angelina Jolie cuando anunció en mayo, 2013 de su doble mastectomía para prevenir el cáncer.

cer de mama, al saber que tenía un 87 por ciento de posibilidades de padecer esta enfermedad y un 50% de desarrollar un cáncer de ovario, tal cómo les indicaron sus médicos al saber la presencia del gen BRAC1 en sus tejidos mamaros. Su madre murió a los 56 años de edad por cáncer de mama y no quería que

sus 6 hijos pasarán el sufrimiento que ella vivió con la enfermedad de su mamá. Los medios y la opinión pública la trataron como valiente y audaz en esa decisión, pero... ¿lba a tener realmente cáncer de mama que, según los estudios realizados, tenía un 13% de probabilidad que no lo tuviera? ¿Pudo más su miedo que la esperanza?

Es decir, unos estudios de probabilidad pueden llegar a gobernar nuestra voluntad, sentimientos y emociones, al tomar decisiones trascendentales con base a los algoritmos.

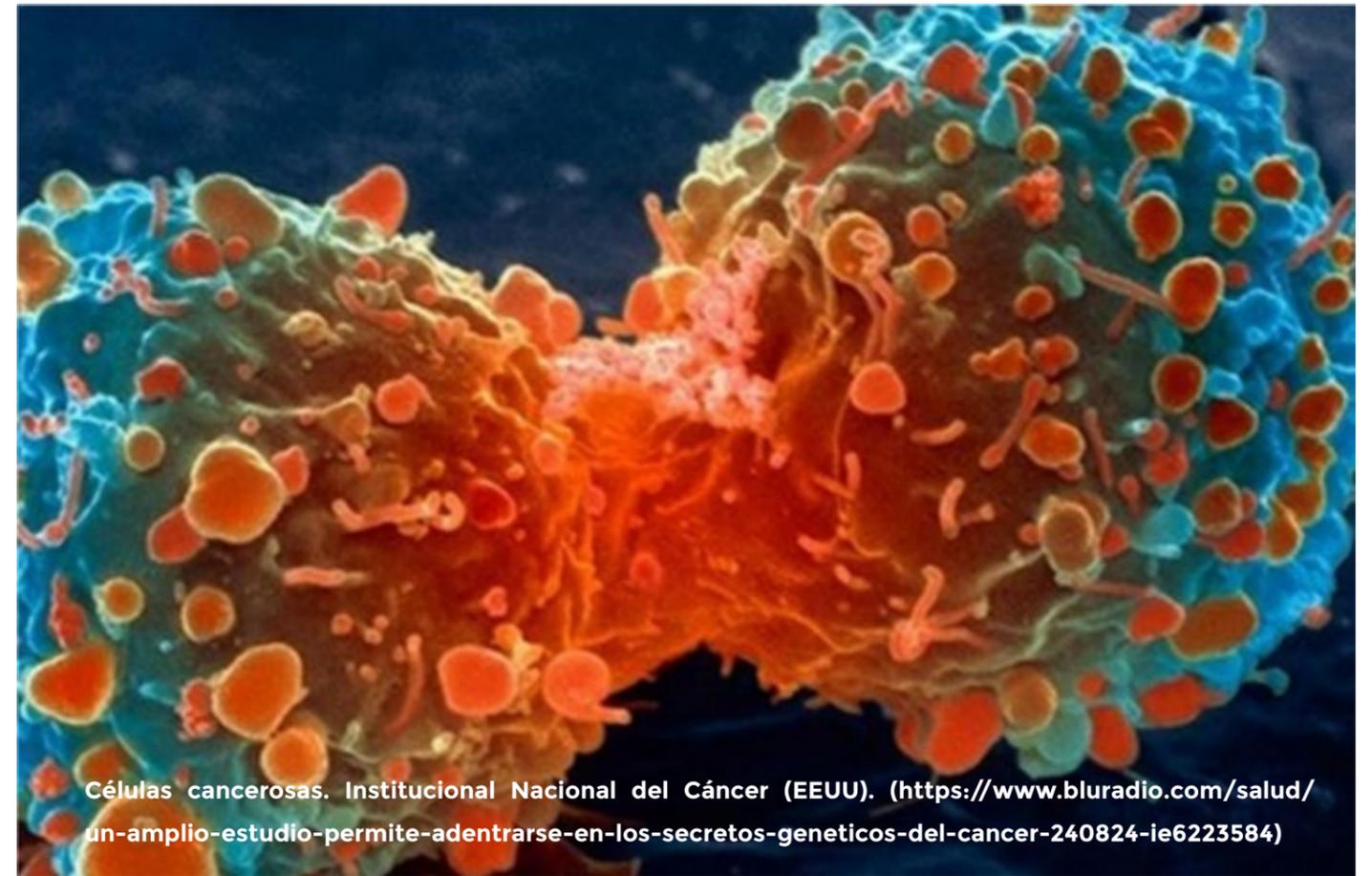
Otro aspecto de suma importancia que se debe tomar en cuenta de las potencialidades de estos hallazgos es el referente al empleo que puede ejercer las grandes aseguradoras con esta información. El uso que pueden hacer para asegurar o no aquellas personas que portan o no los genes peligrosos.

Sin vigilancia, el sueño de un futuro con bases de datos de miles o millones de pacientes que ayudan a buscar nuevos tratamientos contra el cáncer puede convertirse en una distopía en la que las compañías aseguradoras sepan quién tiene ya una o varias mutaciones causales de tumores.

Efectivamente, uno de los estudios publicados del proyecto PAN-CANCER⁽¹⁾ menciona el peligro de que los datos de privacidad de los pacientes sean en un futuro expuestos. Los autores piden que se cree una normativa internacional que garantice a la vez la mayor accesibilidad posible a los datos y proteja la privacidad de los

pacientes, pues el estudio Pan-Cáncer se ha realizado en buena parte en la nube para facilitar el acceso a los datos desde diferentes países. Estudios anteriores con bases de datos genéticas han demostrado que se puede conseguir identificar a los pacientes. Según los cálculos de los autores de este estudio, en 2025 se habrá secuenciado el genoma de más de 60 millones de personas en centros hospitalarios, por lo que será una enorme fuente de big data, con información muy útil para la toma de decisiones de las empresas aseguradoras.

Otro aspecto de gran relevancia que cae en el campo de la ética; ¿Quién podrá costear los altos precios de estos exámenes genómicos? Nuevamente serán las clases sociales más pudientes que mediante sus riquezas ejercerán presión en la selección natural para obtener "los hijos más sanos e inteligentes" que el resto de la humanidad (¿?).



Células cancerosas. Institucional Nacional del Cáncer (EEUU). (<https://www.bluradio.com/salud/un-amplio-estudio-permite-adentrarse-en-los-secretos-geneticos-del-cancer-240824-ie6223584>)

Finalmente, podemos concluir que no podemos negar las maravillas sorprendentes que cada vez más la ciencia arranca los secretos de la naturaleza, hacernos comprender mucho mejor nuestro mundo externo e interno. Pero tampoco podemos negar que se establecen cada vez disyuntivas más controversiales, éticas, difíciles de resolución.

¿Seguiremos jugando a tirar los dados para ver nuestras probabilidades de sobrevivencia o se lo dejamos todo a la ciencia, a la informática y a la genómica para que tomen nuestras decisiones? Pregunta cuya respuesta debe ser reflexionada muy bien para responderla.

1. The ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. Nature. Vol 578. (2020).

2. Bray, F., Ren, J.-S., Masuyer, E. & Ferlay, J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int. J. Cancer 132, 1133-1145 (2013).

3. Tarver, T. Cancer Facts & Figures 2012. American Cancer Society (ACS). J. Consum. HealthInternet 16, 366-367 (2012).