



INVESTIGANDO EL CÁNCER DE PIEL: NUEVAS HERRAMIENTAS

Las mutaciones ocurren en nuestras células durante toda la vida. Aunque la mayoría de las mutaciones son inofensivas, se acumulan en número en nuestros tejidos a medida que envejecemos y, si surgen en genes clave, pueden alterar el comportamiento celular y encaminar a las células hacia el cáncer. También se especula que las mutaciones somáticas (aquellas en tejidos no reproductivos) podrían contribuir al envejecimiento y a enfermedades no relacionadas con el cáncer. Sin embargo, las dificultades técnicas para detectar las mutaciones presentes en un pequeño número de células, o incluso en células individuales, han obstaculizado la investigación y limitado el progreso en la comprensión de los primeros pasos en el desarrollo del cáncer y el impacto de la mutación somática en el envejecimiento y la enfermedad. Escribiendo en *Nature*, Tang y col [(*Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2785-8> (2020))], informan un trabajo que superó algunas de estas limitaciones experimentales

para explorar las mutaciones somáticas y la selección en melanocitos individuales, el tipo de célula de la piel que puede dar lugar al cáncer de melanoma.

La epidermis es la capa más externa de la piel. Con solo 0,1 milímetros de grosor, la epidermis es golpeada por los rayos ultravioleta que promueven la mutación durante la vida de una persona y es el origen de la gran mayoría de los cánceres de piel.

Previa secuenciación de biopsias de epidermis compuestas por miles de células detectó en su mayoría mutaciones en células llamadas **queratinocitos**, que comprenden alrededor del 90% de todas las células de la epidermis [(*McGrath, J. A. Eady, R. A. J. & Pope, F. M. in Rook's Textbook of Dermatology (eds Burns, T., Breathnach, S., Cox, N. & Griffiths, C.) Ch. 3 (Blackwell, 2004)*)]. Estas son las células a partir de las cuales se desarrollan los cánceres de piel comunes, pero normalmente tratables, que no son melanomas. Los orígenes

del melanoma, una forma más rara pero más letal de cáncer de piel, se encuentran en células individuales diseminadas por toda la piel, llamadas **melanocitos**. Sin embargo, estudiar mutaciones en estas células es difícil porque las células son raras en comparación con los queratinocitos.

Los autores del estudio obtuvieron muestras de biopsia de piel humana y aislaron células de melanocitos individuales de individuos sanos y de personas con cáncer de piel. Después de cultivar células individuales *in vitro* para obtener colonias de células, Tang y sus colegas utilizaron el método de amplificación del genoma completo y secuenciaron el ADN. Para determinar si las posibles mutaciones identificadas eran genuinas o el resultado de errores de secuenciación, los autores compararon los resultados de secuenciación de ADN y ARN correspondientes a la misma región genética, para verificar si los resultados coincidían.

Es importante señalar que se han utilizado dos enfoques principales para secuenciar otros tipos de células: secuenciación unicelular, que se basa en la amplificación del genoma completo propensa a errores [(*Lodato, MA y col. Science 348 , 880-886 (2015)*); y el crecimiento de células individuales en colonias de miles de células en una placa, lo que permite el uso de métodos de secuenciación más fiables [(*Welch, JS y col. Cell 150 , 264-278 (2012)*; *Blokzijl, F. et al. Nature 538 , 260-264 (2016)*)]. El primer método introduce muchos errores por célula que pueden confundirse con mutaciones genuinas, mientras que el último método está restringido a las células que crecen bien *in vitro*. Los melanocitos son difíciles de convertir en grandes colonias de células *in vitro*, por lo que los autores combinaron los dos enfoques, haciendo crecer melanocitos individuales *in vitro* en colonias de decenas a cientos de células; solo entonces emprendieron el paso de amplificación del genoma completo, minimizando así los errores de secuenciación del ADN.

Los investigadores secuenciaron partes claves de los genomas de colonias celulares derivadas de 133

Figura. Metodología usada para la identificación de mutaciones en células cutáneas humanas.

melanocitos individuales, recolectados de 19 sitios corporales en 6 donantes fallecidos. Los donantes incluyeron a dos personas con cáncer de piel, así como a individuos sin cáncer. Todos eran de ascendencia europea y sus edades oscilaban entre los 63 y los 85 años.

Como era de esperar, los melanocitos protegidos contra el sol tenían menos mutaciones que los melanocitos expuestos al sol. Sin embargo, los melanocitos de la piel expuesta al sol de forma crónica (por ejemplo, la cara) tenían una carga de mutación más baja que los melanocitos de la piel expuesta al sol de forma intermitente (por ejemplo, la espalda). Los melanocitos ubicados adyacentes a un cáncer de piel tenían cargas de mutación más altas que los melanocitos de donantes sin cáncer de piel, lo que implica que la carga de mutaciones de la piel normal puede usarse para medir el daño solar acumulativo y el riesgo de cáncer de piel. Además, los melanocitos de la piel sana comúnmente contenían mutaciones patógenas, aunque estas mutaciones tendían a ser débilmente oncogénicas, probablemente explicando por qué no dieron lugar a lesiones perceptibles. Los análisis filogenéticos identificaron grupos de melanocitos relacionados, lo que sugiere que los melanocitos se diseminan por la piel como campos de células relacionadas con la clonación que son invisibles a simple vista. En general, nuestros resultados descubren los escenarios genómicos de los melanocitos individuales, lo que proporciona información clave sobre las causas y los orígenes del melanoma.

