

Genética y Cáncer de Mama

Universidad de Cantabria

J. Schneider



Salud El cáncer es una enfermedad genética que no se parece a ninguna otra. Implica muchas mutaciones y se desarrolla a muy largo plazo. Pero por primera vez empieza a tenerse una visión global de los cambios que se producen en los genes, lo que permitirá diseñar fármacos capaces de cortar las células cancerosas como si fueran navajas genéticas.

Los genes del cáncer muestran sus secretos

Los científicos creen posible desenmarañar la genética de la célula enferma y evitar que prolifere

JGINA KOLATA
 ay Weinstein descubrió que padecía leucemia mieloide crónica en 1996, dos semanas antes de su boda. Era bombero en Nueva York, y creía tener una salud de hierro. Pero descubrió que sus opciones de curación eran escasas. El único tratamiento que podía salvarlo era el trasplante de médula ósea, pero para eso necesitaba un donante, y él no lo tenía. En 1999, su enfermedad se acercaba a la fase terminal. Tal vez le quedaran semanas de vida. Entonces tuvo un golpe de suerte. Consiguió convertirse en uno de los últimos pacientes que entraron en el estudio preliminar de la Universidad de Salud y Ciencias de Oregón para probar un fármaco experimental. Weinstein sigue vivo y sigue tomando el medicamento imatinib, comercializado con el nombre de Gleevec. Su fabricante, Novartis, se lo proporciona gratuitamente por haber participado en el ensayo clínico.

Brian Druker, del Instituto Oncológico de la universidad que dirigió el estudio del Gleevec, considera a Weinstein pionero en una nueva frontera de la ciencia. Su



La historia de los genes y el cáncer, como la mayoría de las historias en ciencia, supone muchos descubrimientos a lo largo de muchos años. Pero en cierto sentido, tiene sus raíces en la década de 1980, con la audaz decisión de Bert Vogelstein, de la Universidad Johns Hopkins, de reunir las trayectorias moleculares que conducen al cáncer. Para ello se centraron en el cáncer de colon hasta descubrir que aunque hay cientos de mutaciones, y supresiones y reconfiguraciones generalizadas, resulta que los cambios cruciales que convierten una célula del colon en cancerosa siguen sólo cinco trayectorias. Hay docenas de maneras de desactivar esas trayectorias, pero son meramente medios diferentes para llegar al mismo fin. Las personas con predisposición heredada al cáncer de

drio o de nailon que se pueden revestir con todos los genes humanos conocidos), los científicos pueden ahora descubrir cada gen activo en una célula cancerosa, y qué porciones de los genes están ampliadas o suprimidas. Con otro método, denominado interferencia del ARN, los investigadores pueden eliminar cualquier gen y ver qué le ocurre a una célula. Y los nuevos métodos de secuenciación del ADN permiten empezar a preguntar qué cambios se han producido en un gen.

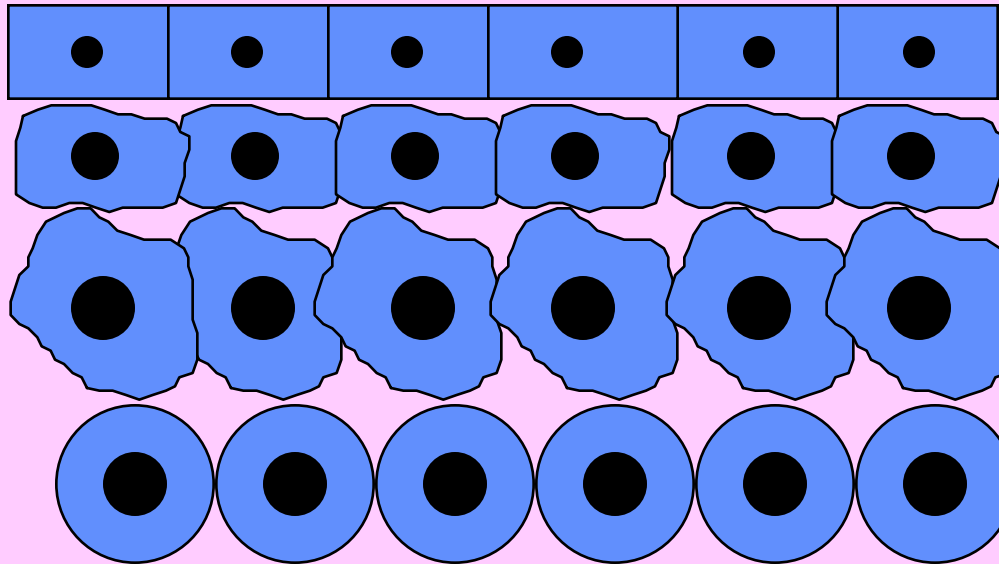
El Instituto Nacional del Cáncer y Instituto Nacional para la Investigación del Genoma Humano de EE UU anunciaron recientemente un proyecto piloto de tres años para seguir las aberraciones genéticas de las células cancerosas. El proyecto, explica Druker, es "el primer paso para identificar

Los cánceres se van a curar uno a uno cuando se ataquen sus anomalías genéticas

- **No existen genes que “produzcan”
cáncer**
- **Sí existen genes reguladores del
crecimiento y la vida normales de la
célula que se pueden “averiar”**

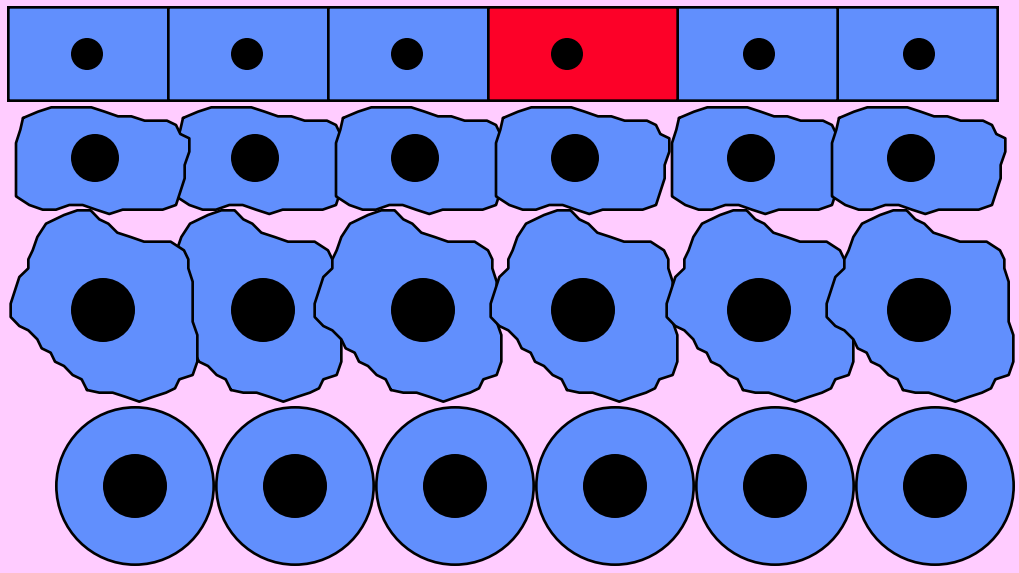
**Muerte
Celular
(apoptosis)**

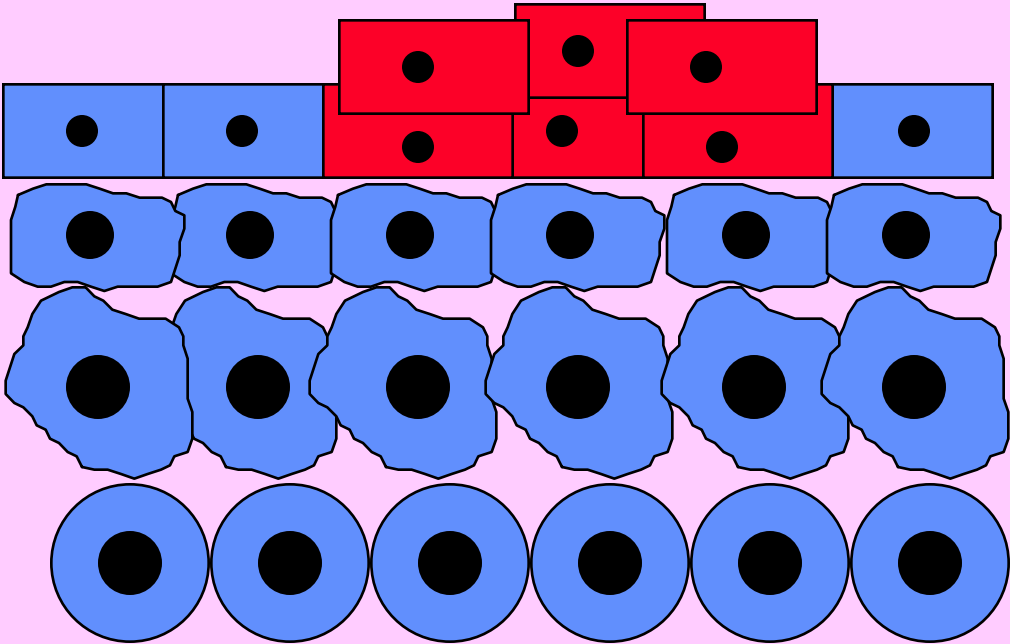
**células normales
diferenciadas**

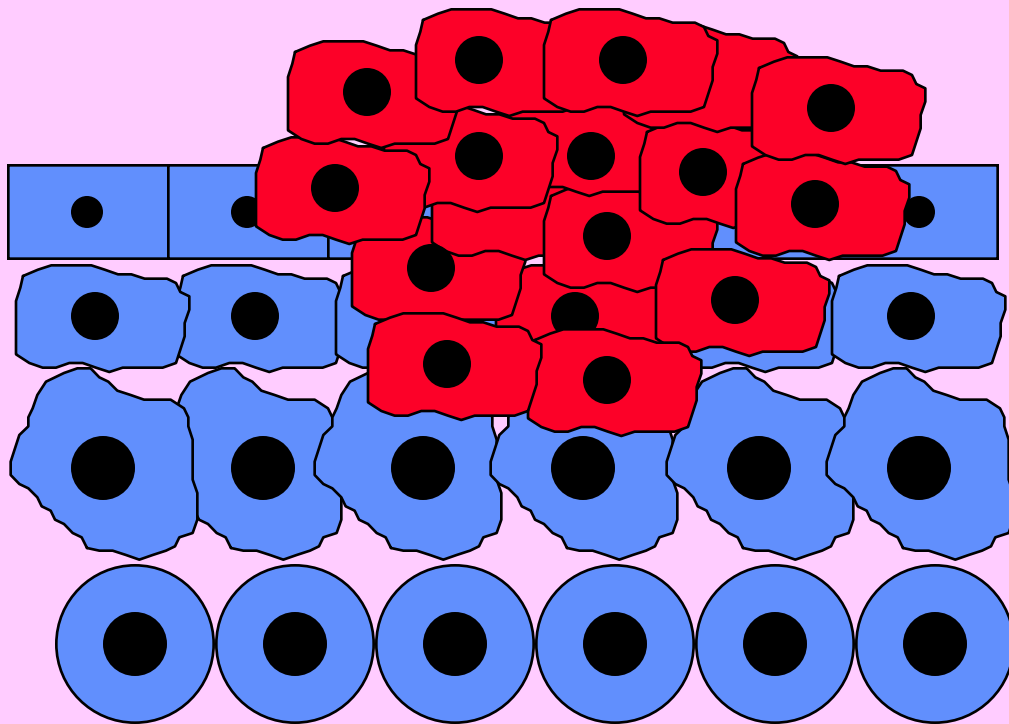


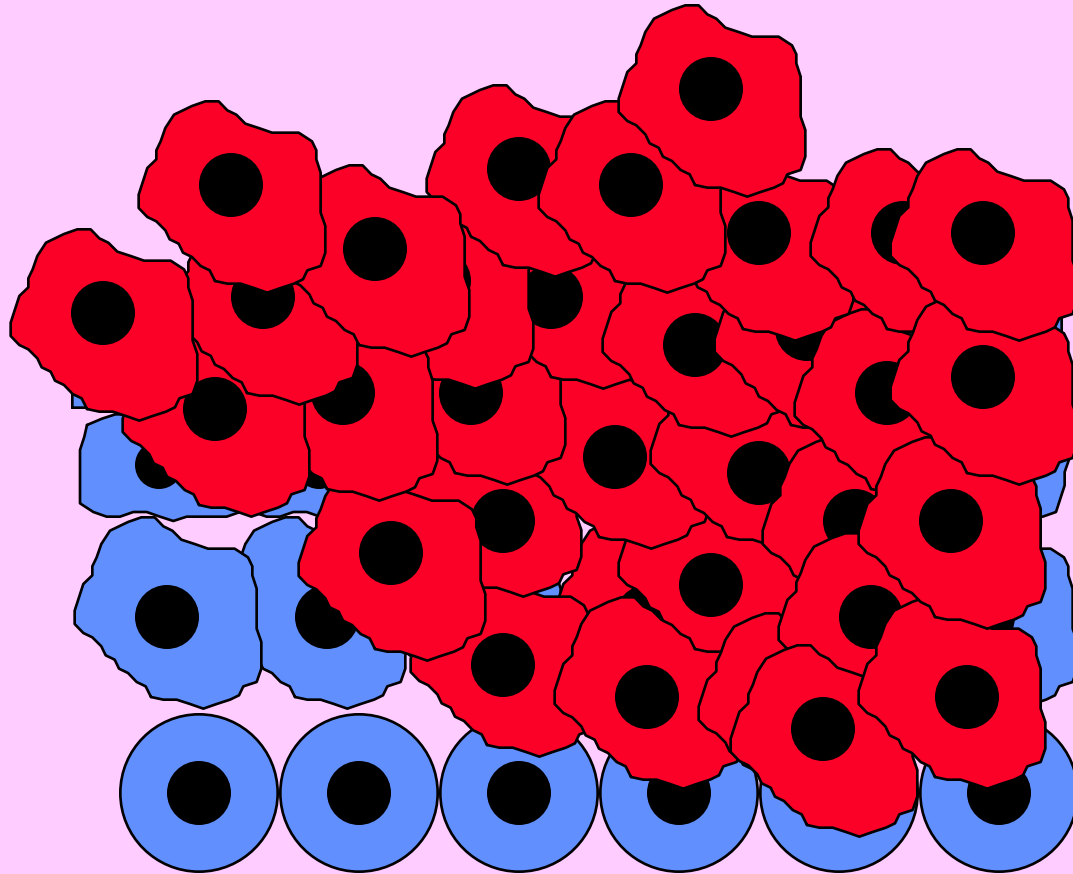
stem cells

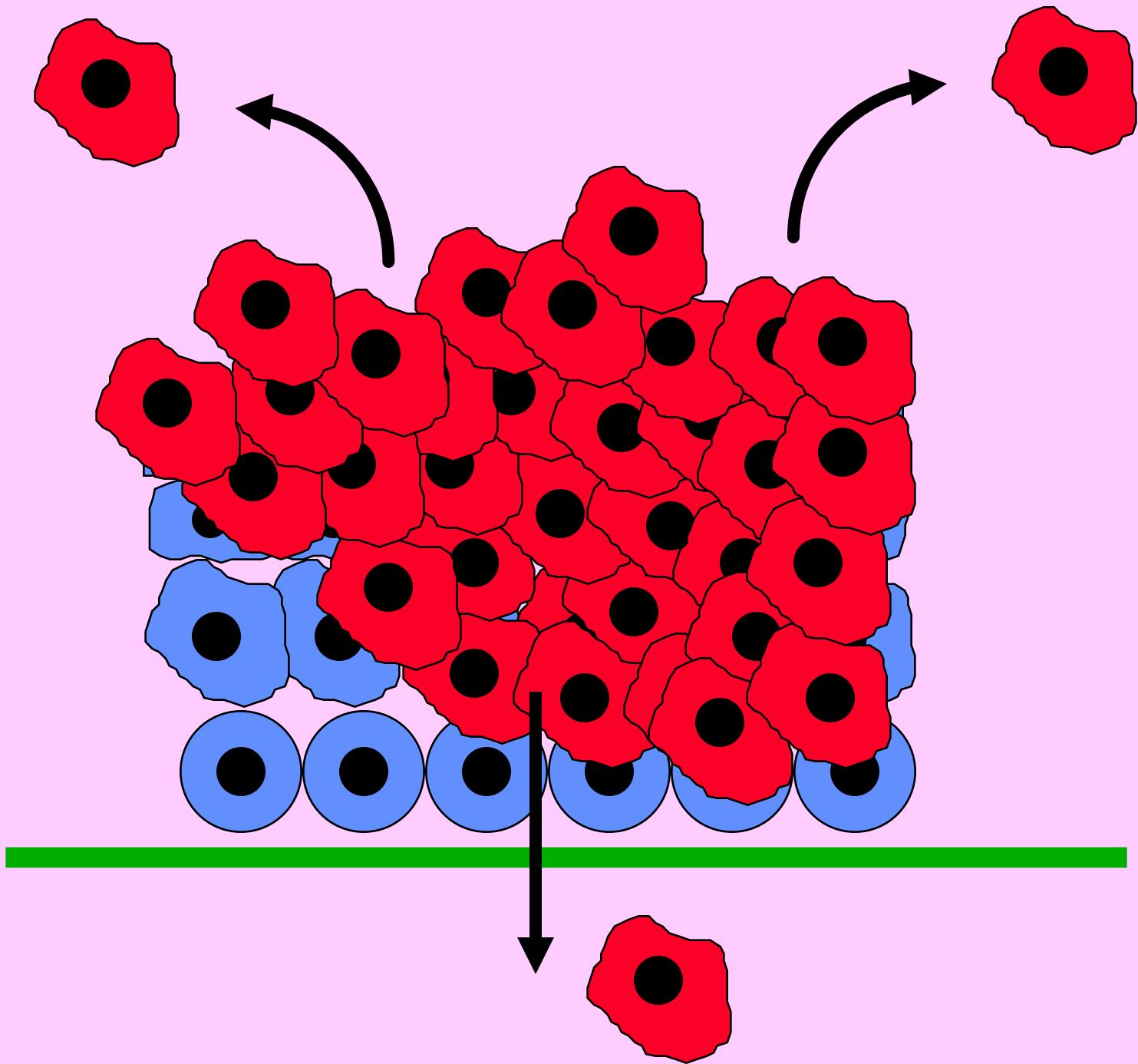
**r
e
g
e
n
e
r
a
c
i
ó
n**











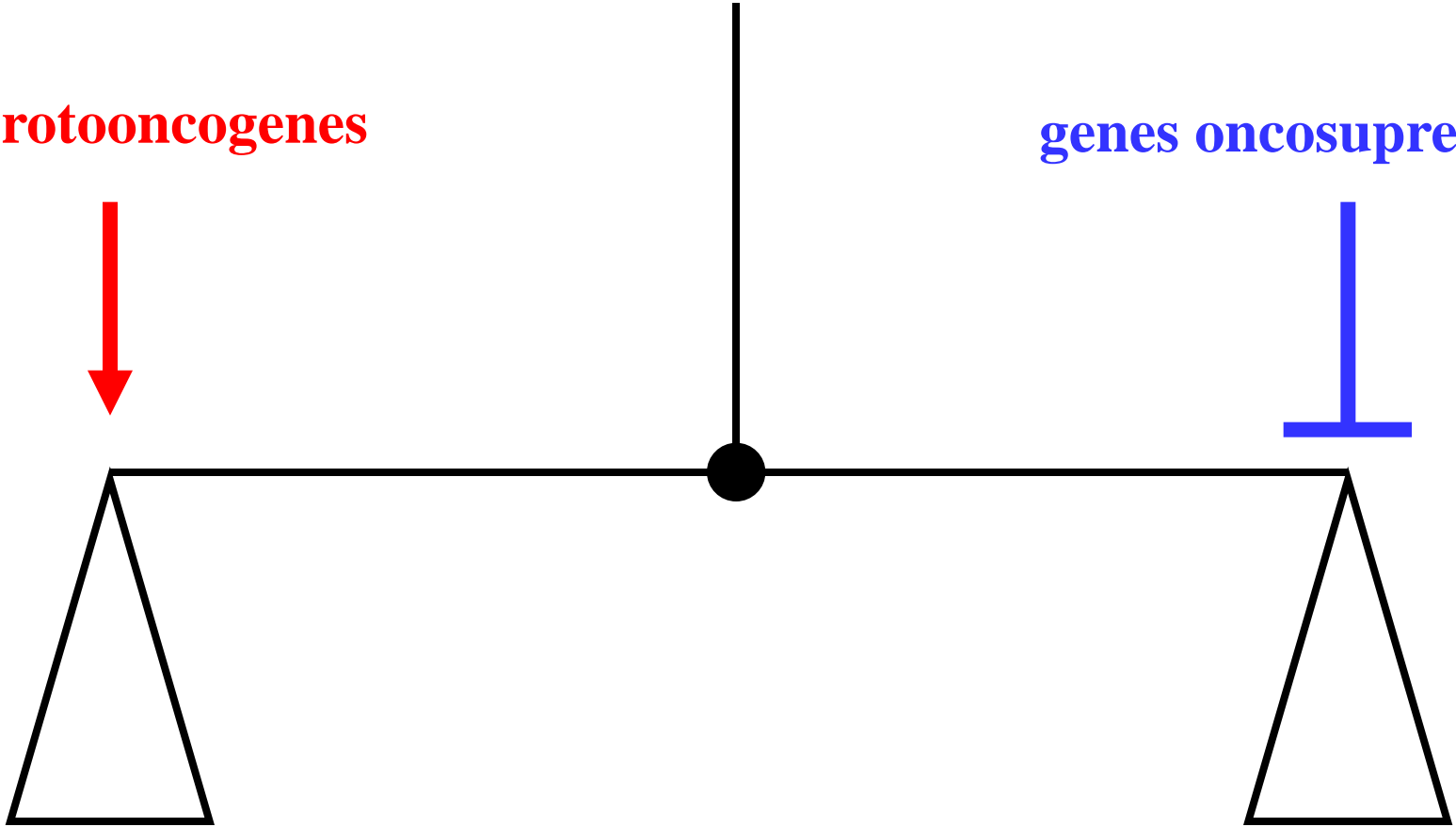
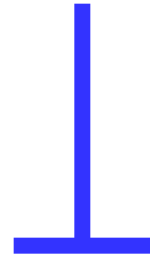
Células tumorales: 2 cualidades hereditarias

- **Ellas y su progenie se reproducen desafiando los mecanismos de control normales**
- **Tienen la capacidad de invadir y colonizar territorios reservados a otro tipo de células**

protooncogenes

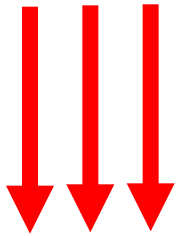


genes oncosupresores

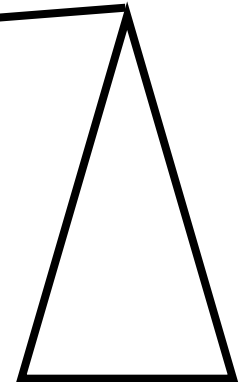
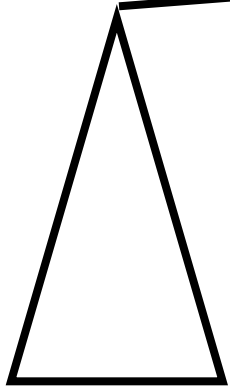
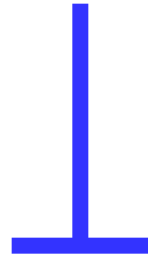


**crecimiento
celular normal**

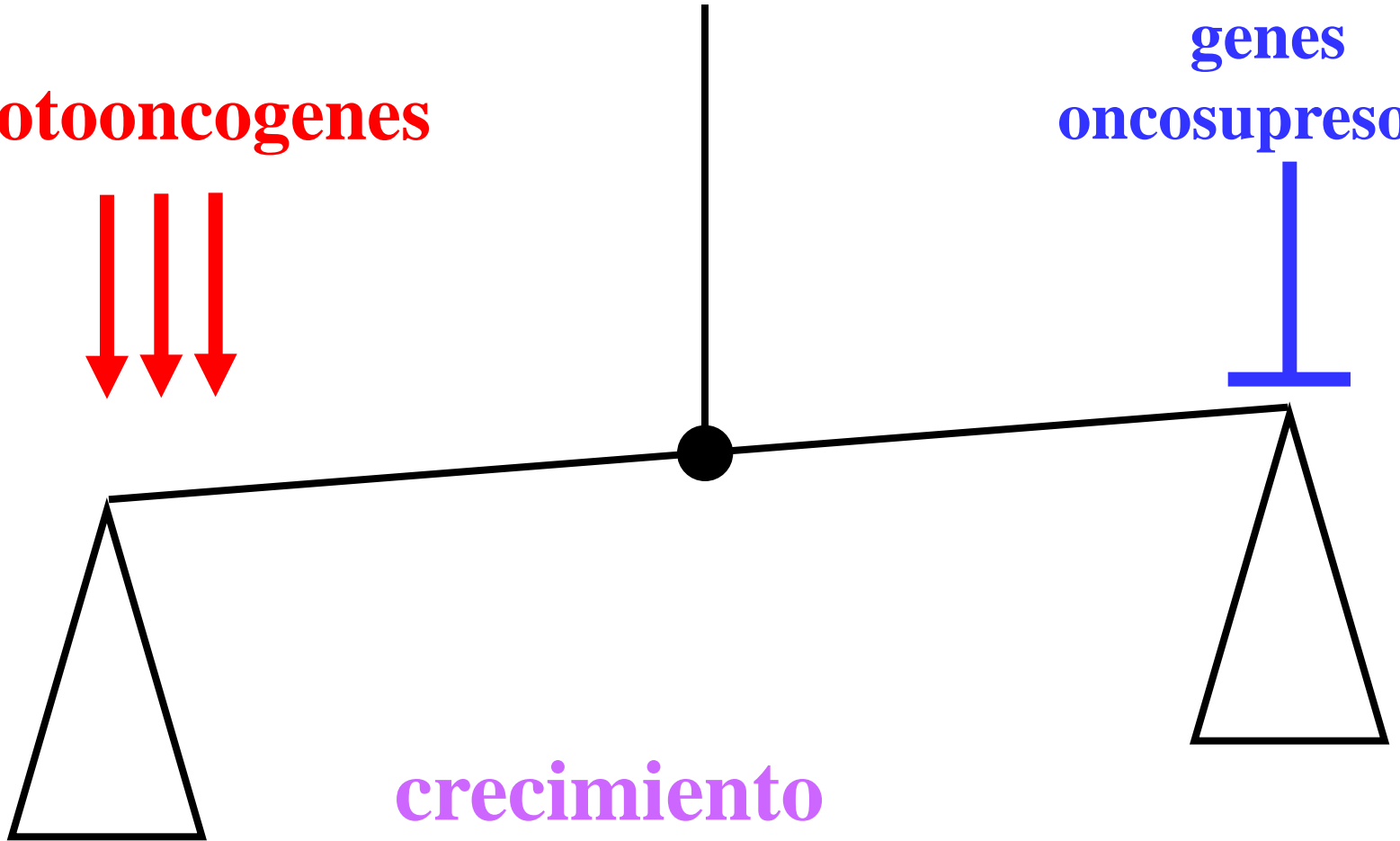
protooncogenes



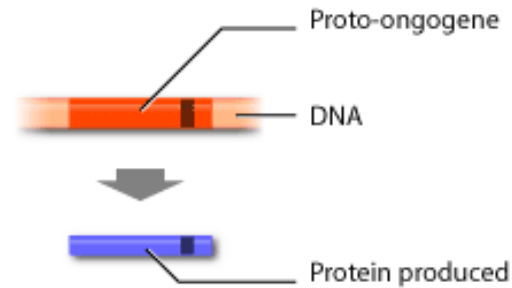
**genes
oncosupresores**



**crecimiento
celular aumentado**



1. Deletion or Point Mutation in Coding Sequence: constitutively active protein produced in normal amounts



2. Gene Amplification: normal protein produced in much higher amounts



3. Chromosome Rearrangement:

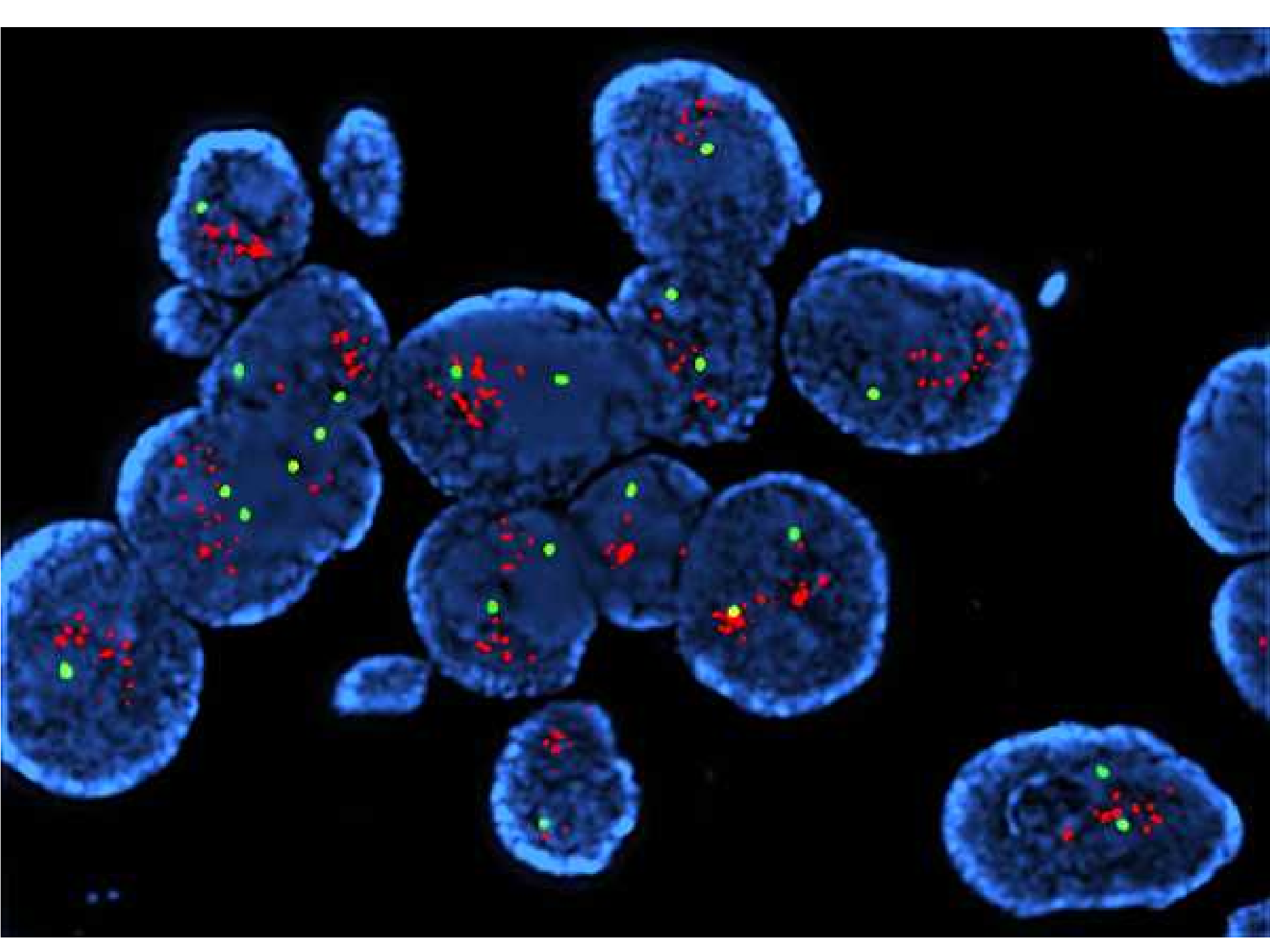
a) placement of strong enhancer nearby causes overproduction of normal protein

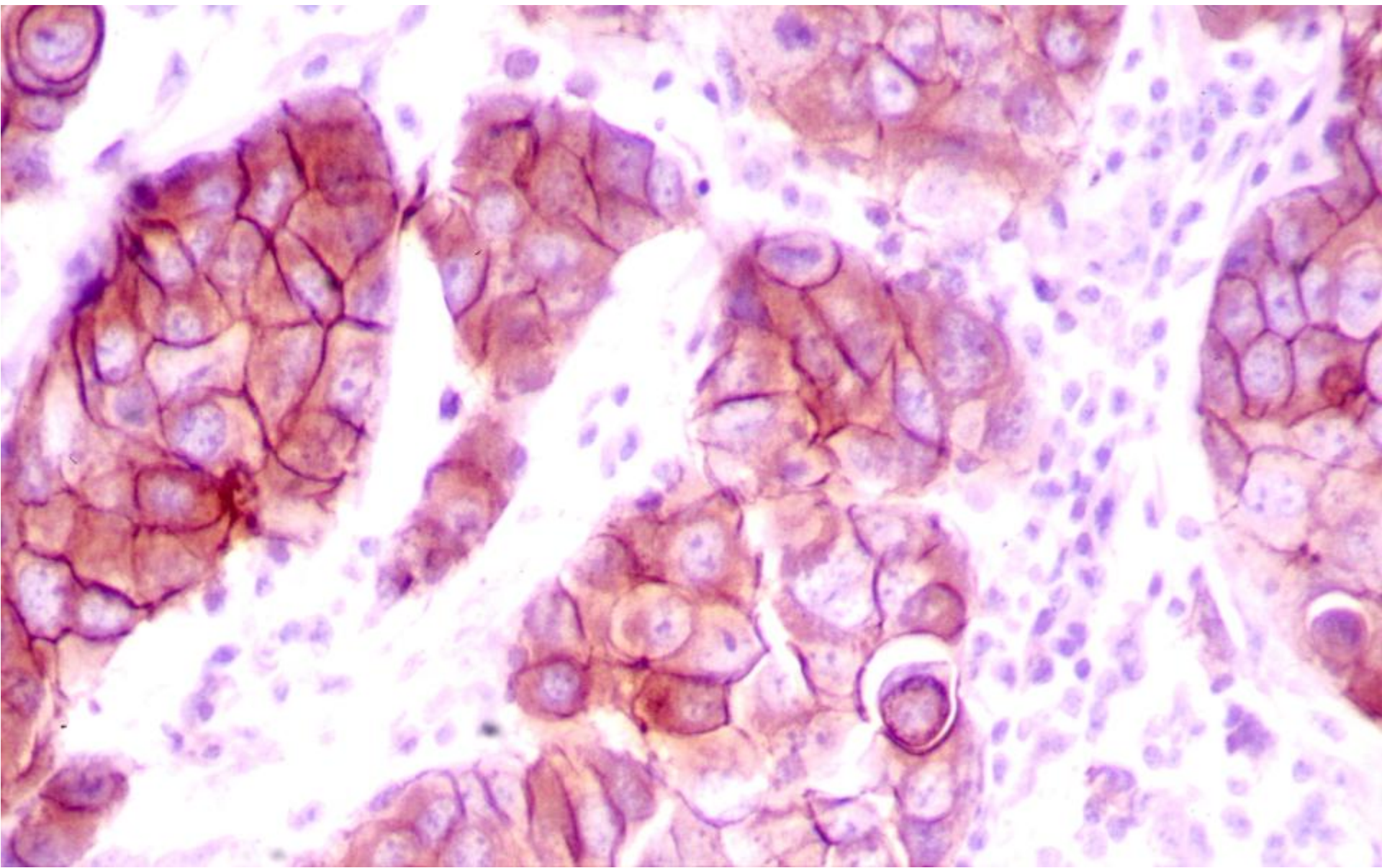


OR

b) fusion to another actively transcribed gene results in either increased levels of the fusion product (normal activity overproduced) or the fusion protein is hyperactive (increased activity in normal amounts)

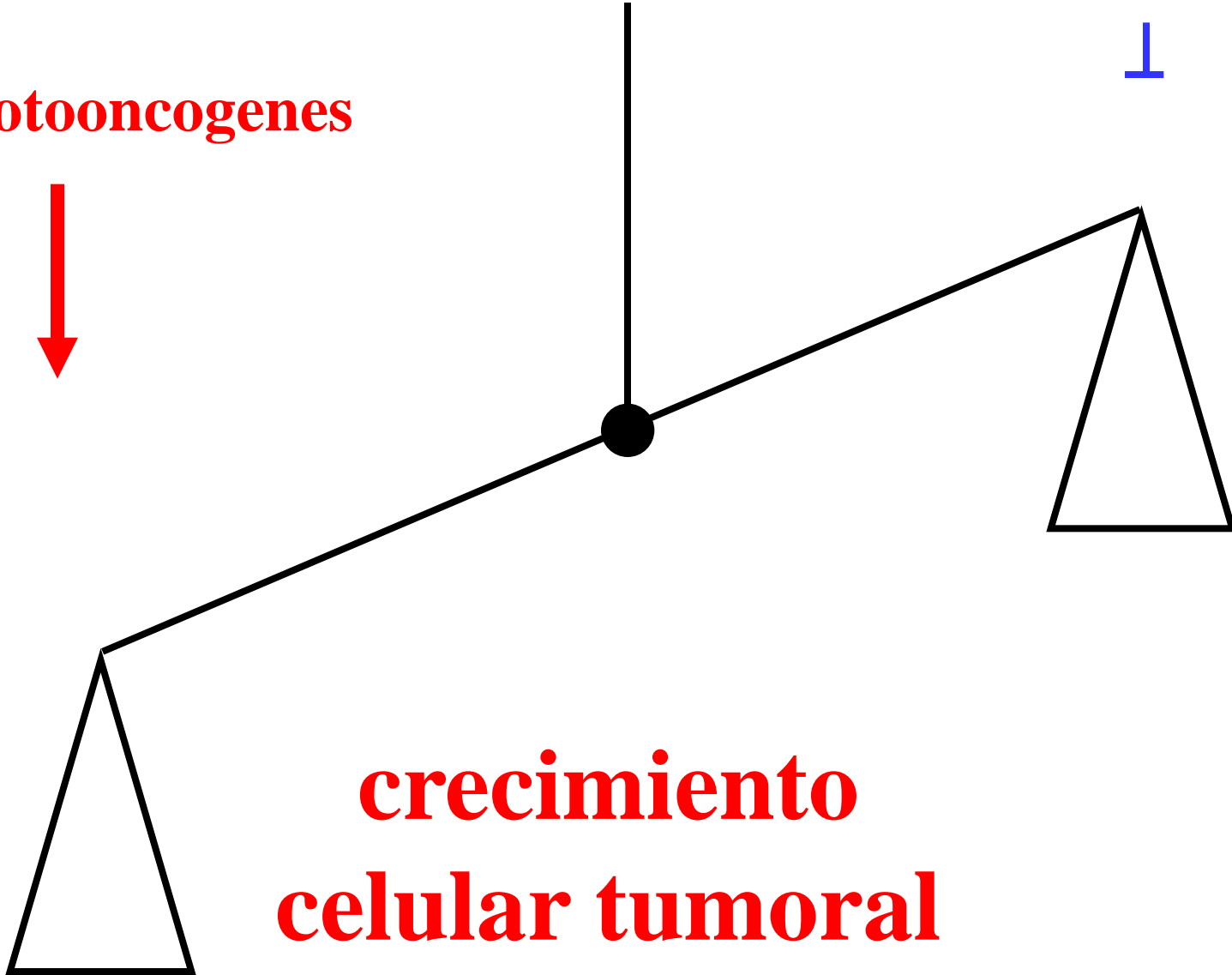




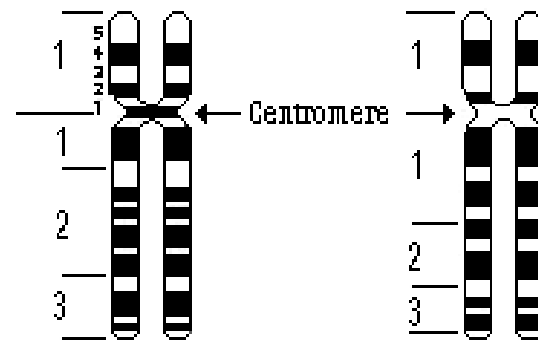
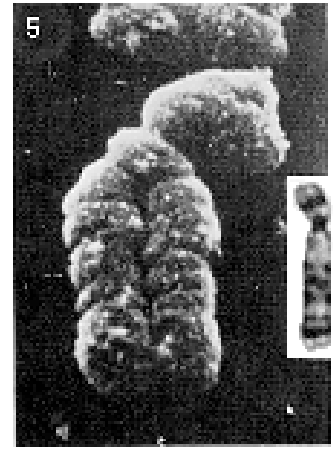
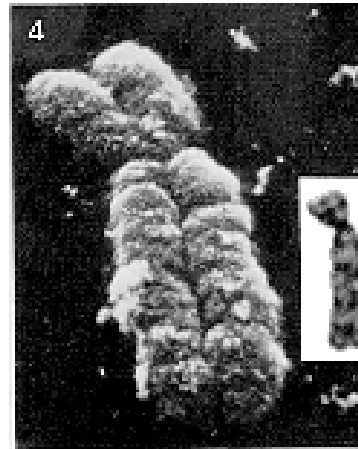


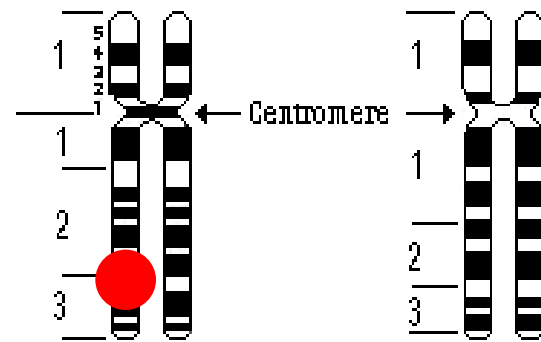
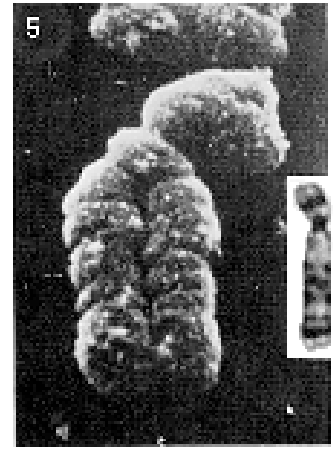
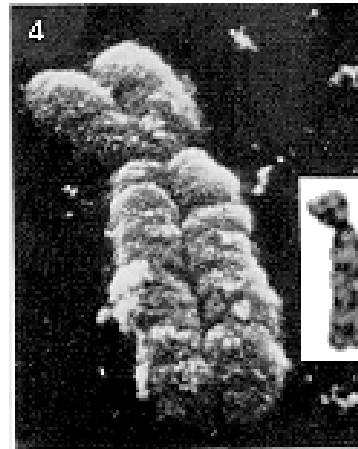
genes oncosupresores

protooncogenes

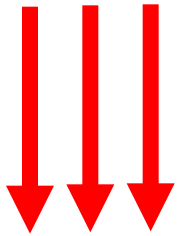


**crecimiento
celular tumoral**

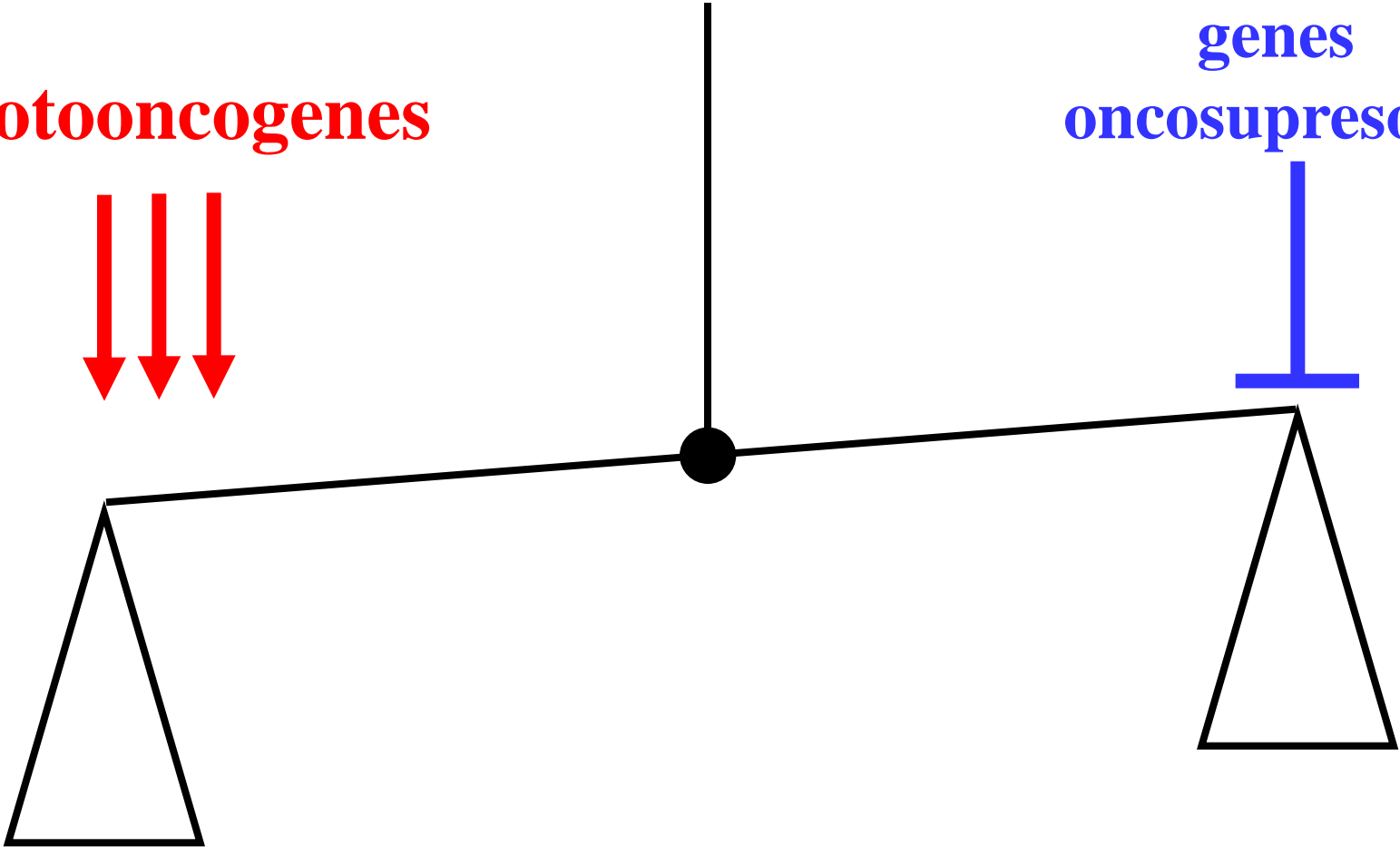
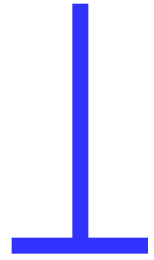




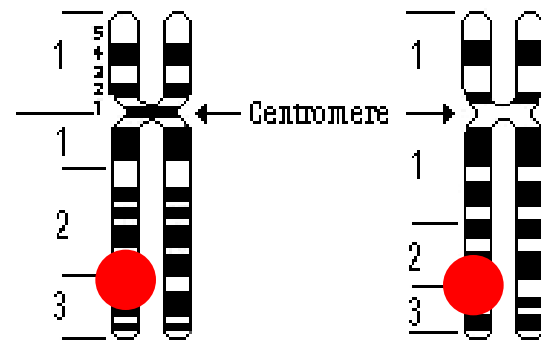
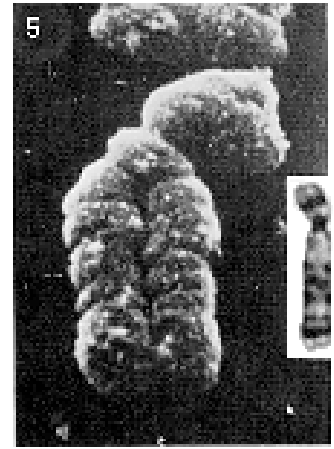
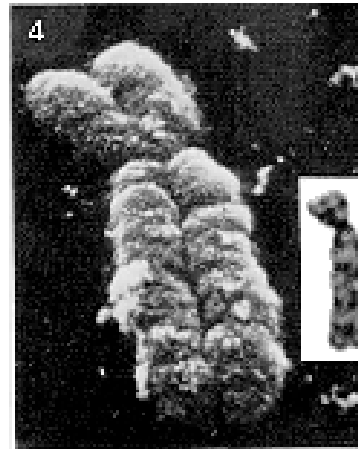
protooncogenes



**genes
oncosupresores**

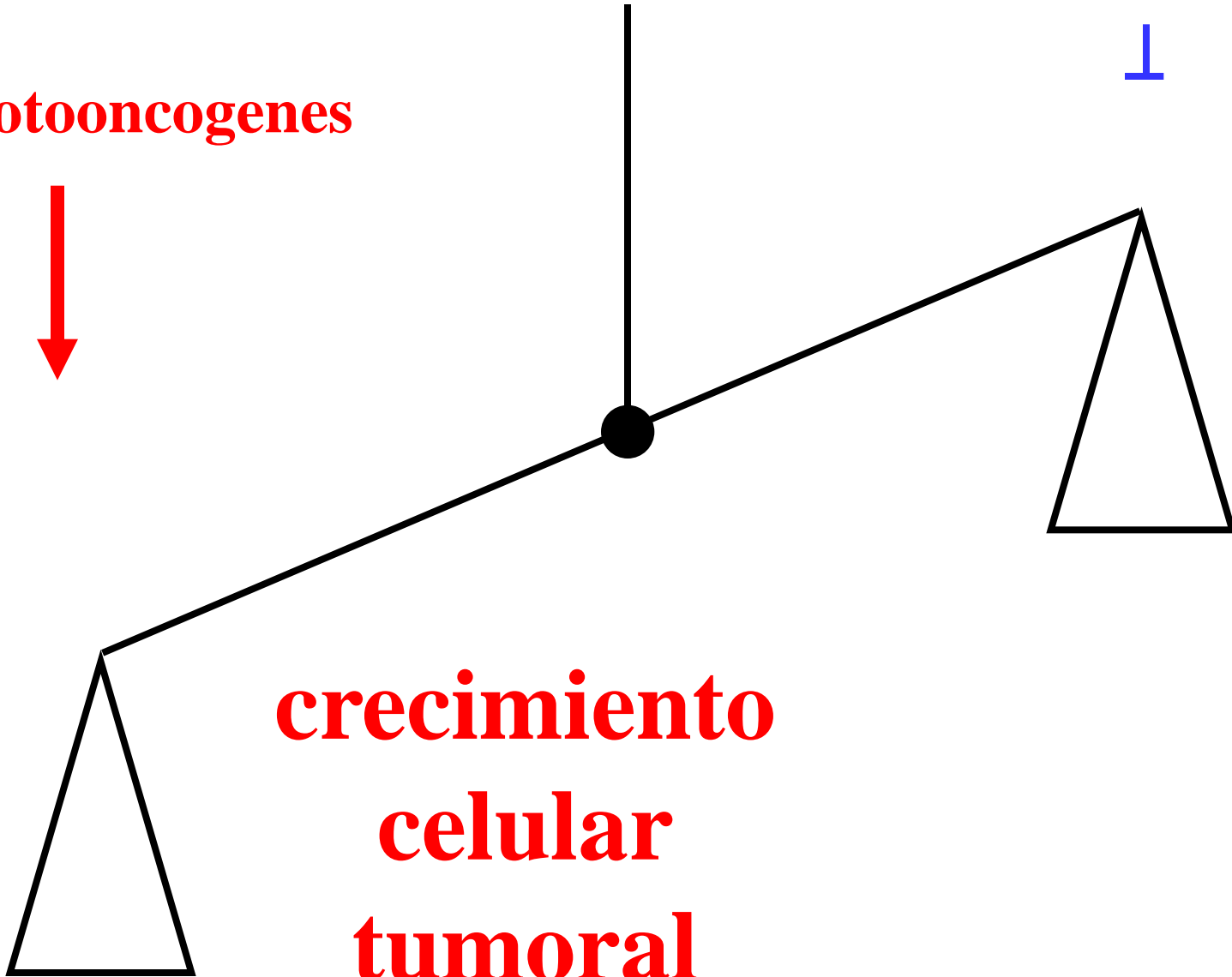


**crecimiento
celular**

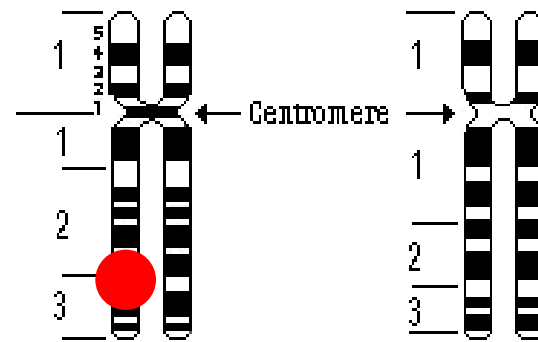
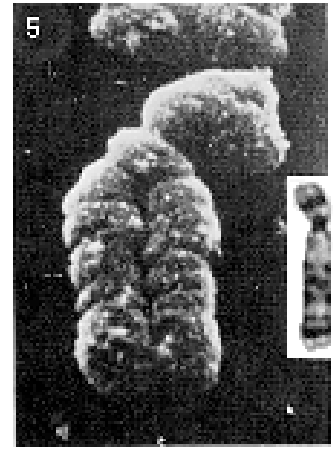
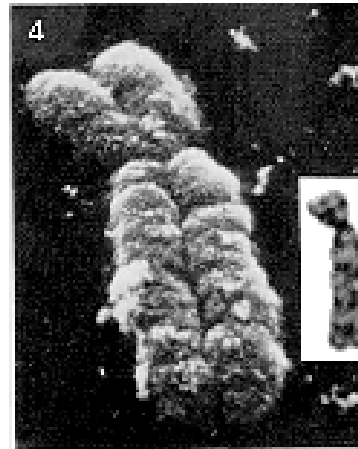


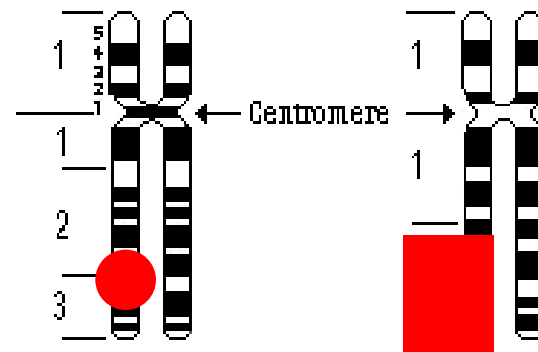
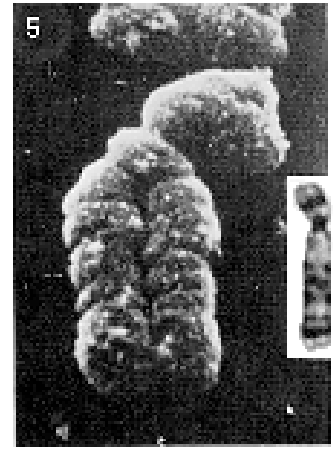
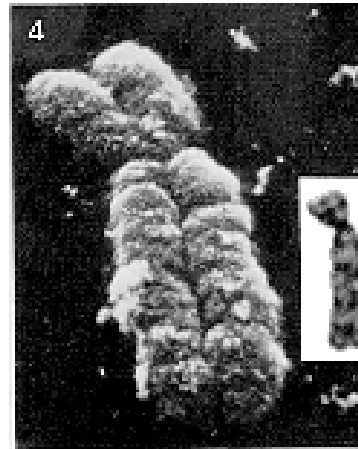
genes oncosupresores

protooncogenes



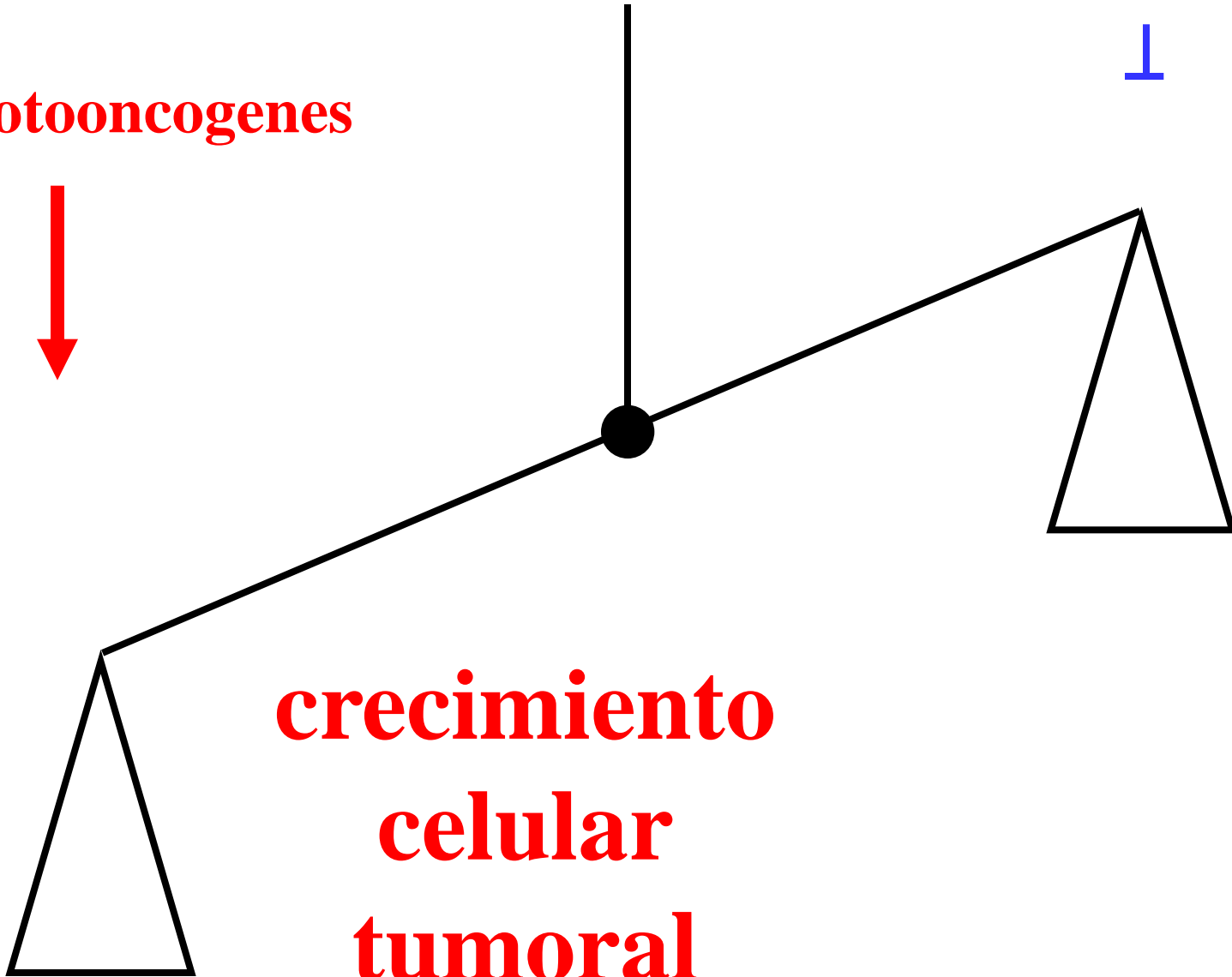
**crecimiento
celular
tumoral**



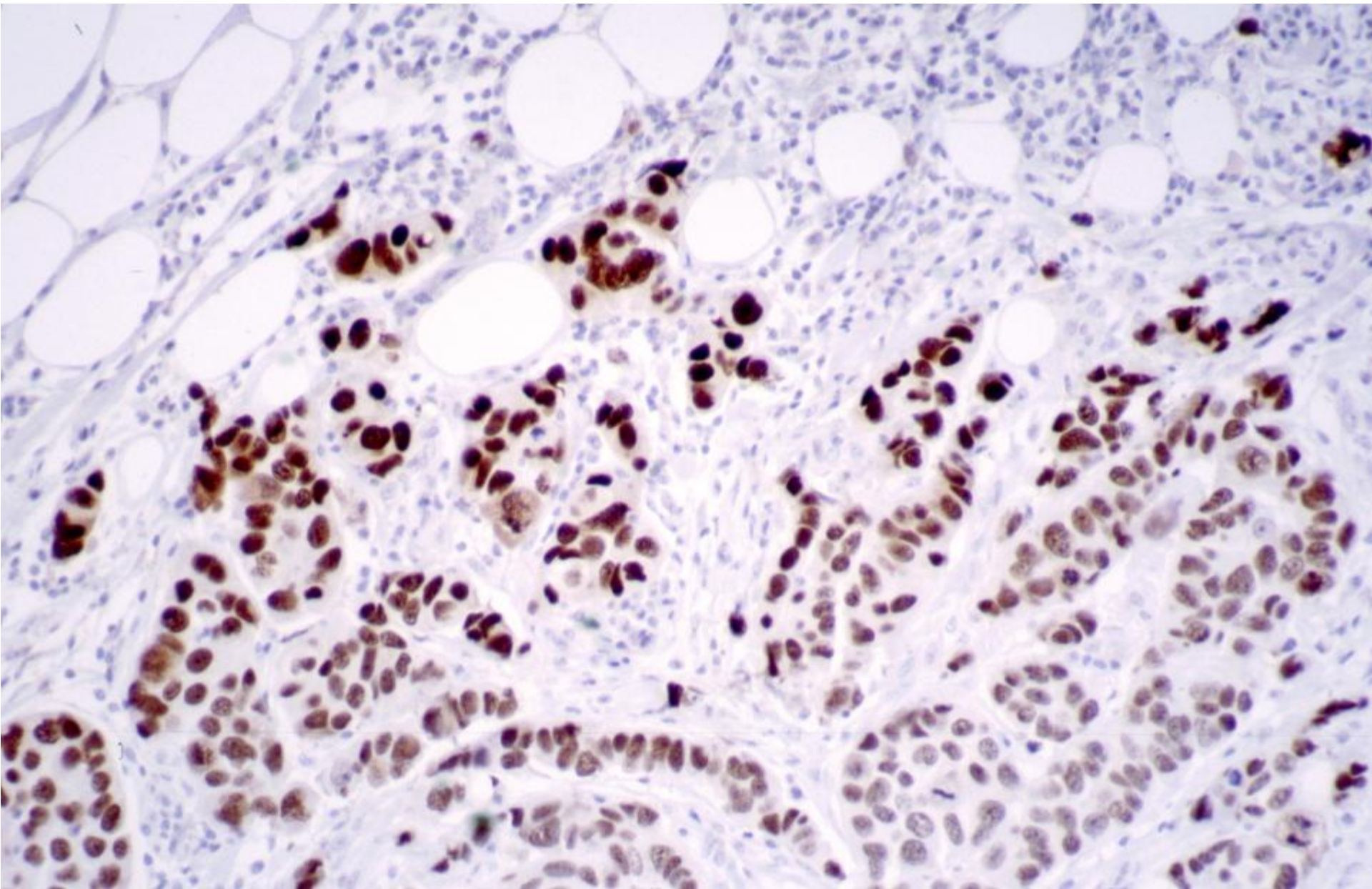


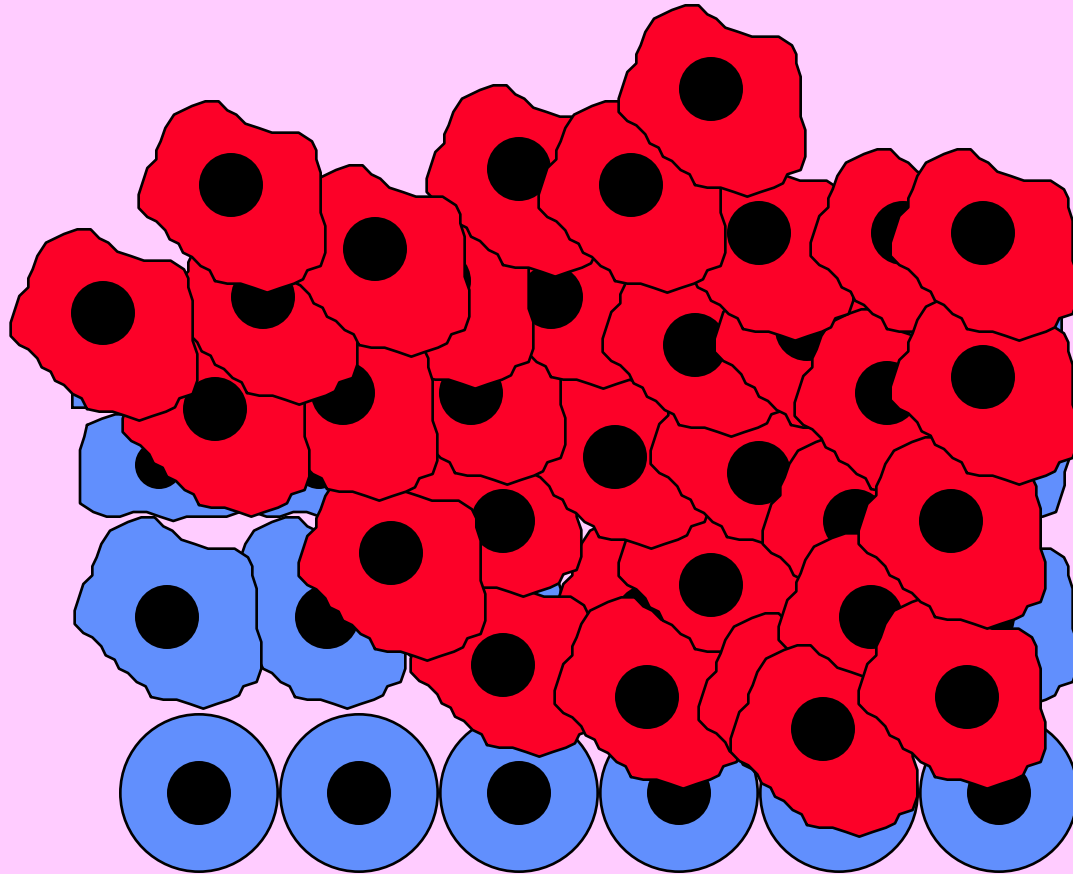
genes oncosupresores

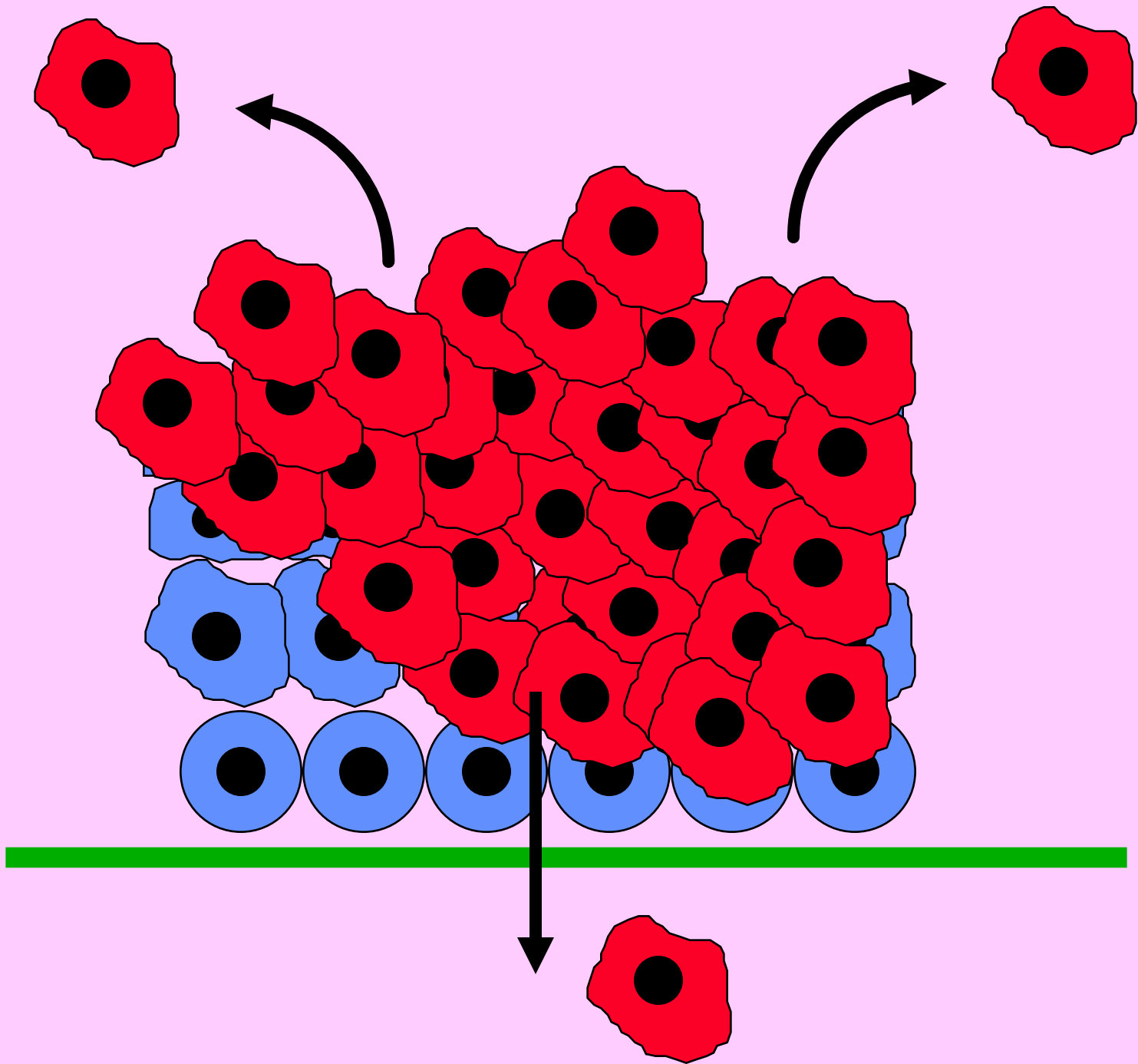
protooncogenes



**crecimiento
celular
tumoral**





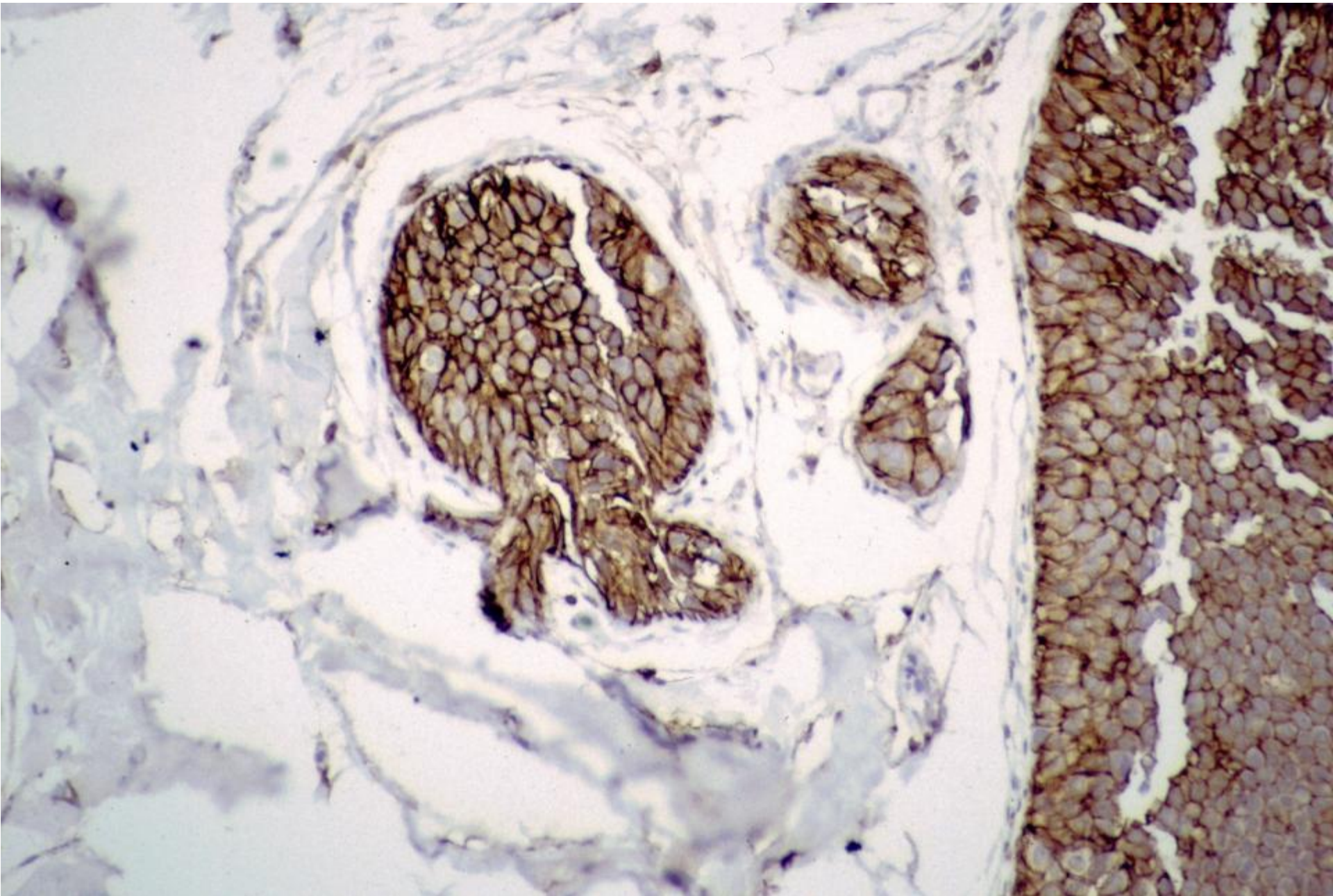


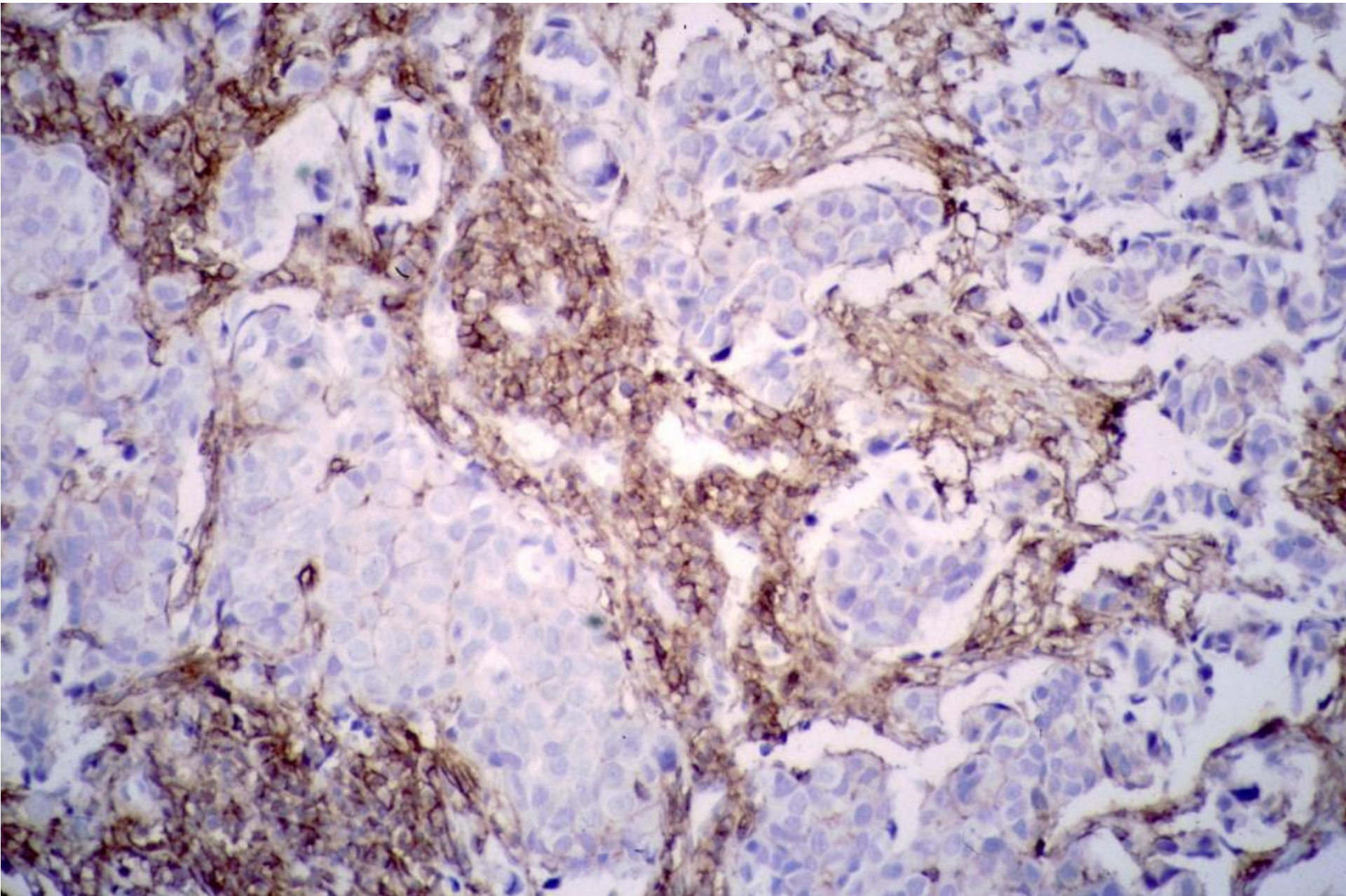
Para invadir y colonizar, las células tumorales deben...

- **Desanclarse de las células vecinas**
- **Atravesar la matriz extracelular**
- **Entrar en el torrente vascular y linfático**
- **Anclarse en tejidos extraños y proliferar (angiogénesis!)**
- **Anular los mecanismos de apoptosis**
- **Hacerse resistentes a los tratamientos**

Para invadir y colonizar, las células tumorales deben...

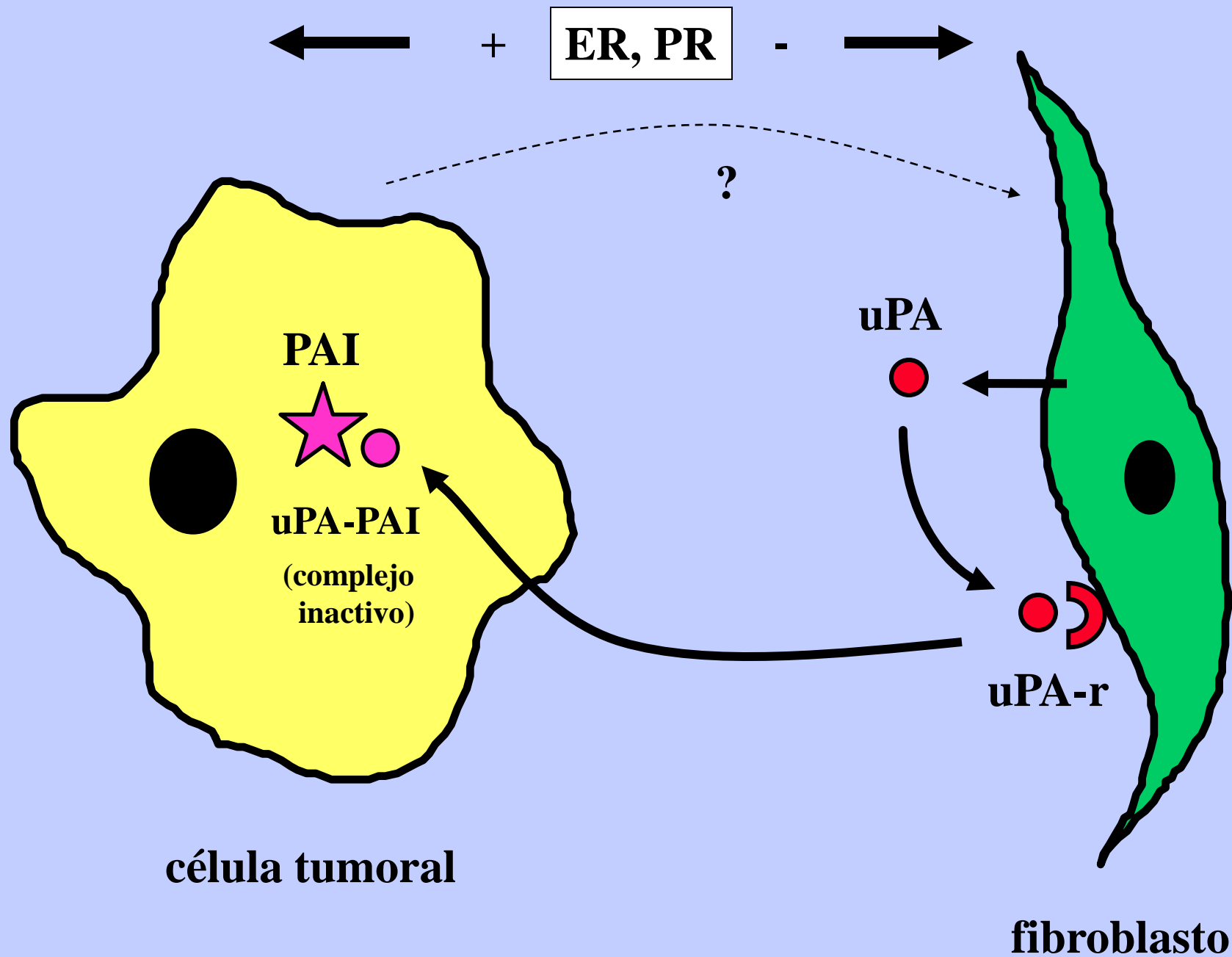
- *Desanclarse de las células vecinas*
- **Atravesar la matriz extracelular**
- **Entrar en el torrente vascular y linfático**
- **Anclarse en tejidos extraños y proliferar (angiogénesis!)**
- **Anular los mecanismos de apoptosis**
- **Hacerse resistentes a los tratamientos**

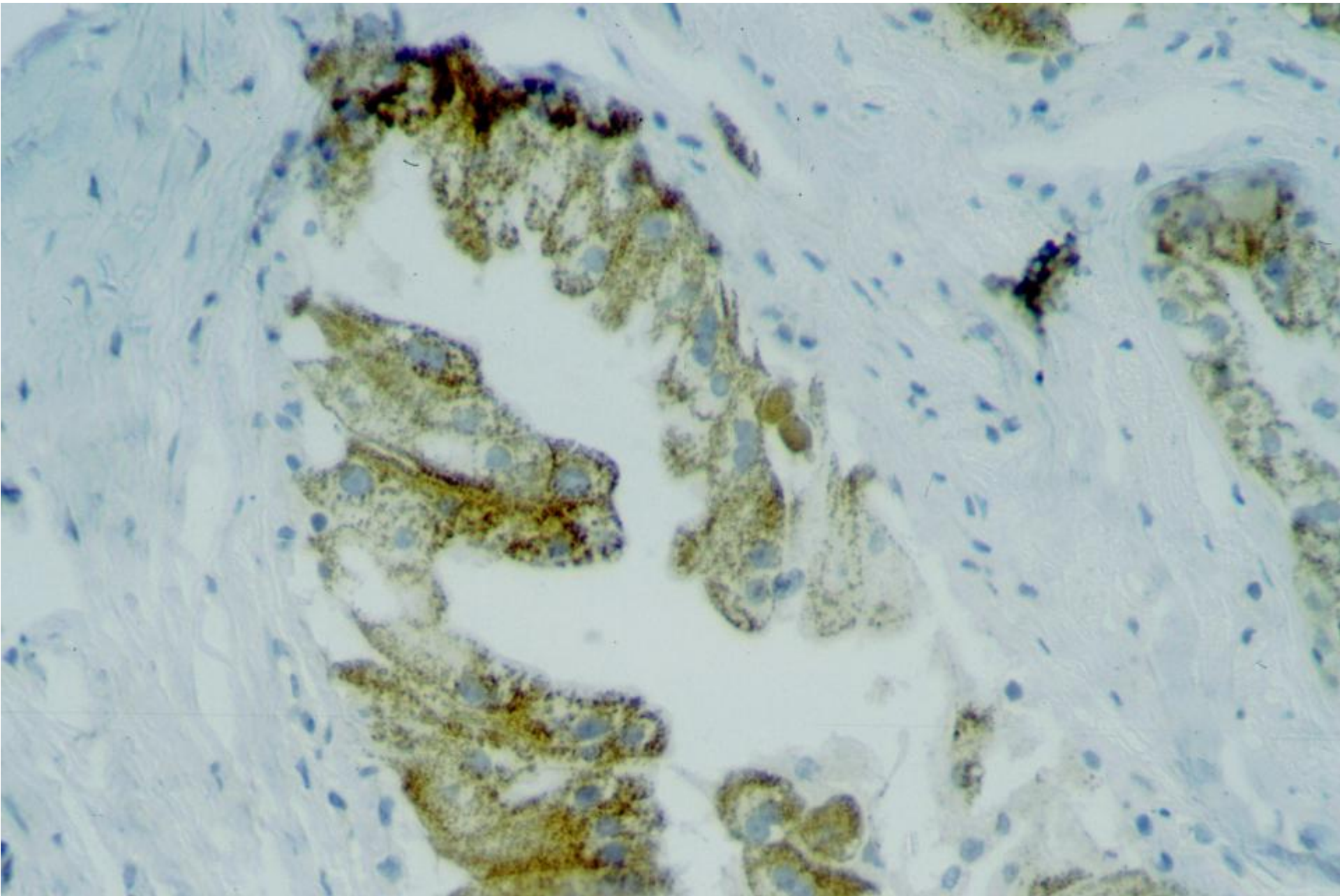




Para invadir y colonizar, las células tumorales deben...

- Desanclarse de las células vecinas
- *Atravesar la matriz extracelular*
- Entrar en el torrente vascular y linfático
- Anclarse en tejidos extraños y proliferar (angiogénesis!)
- Anular los mecanismos de apoptosis
- Hacerse resistentes a los tratamientos

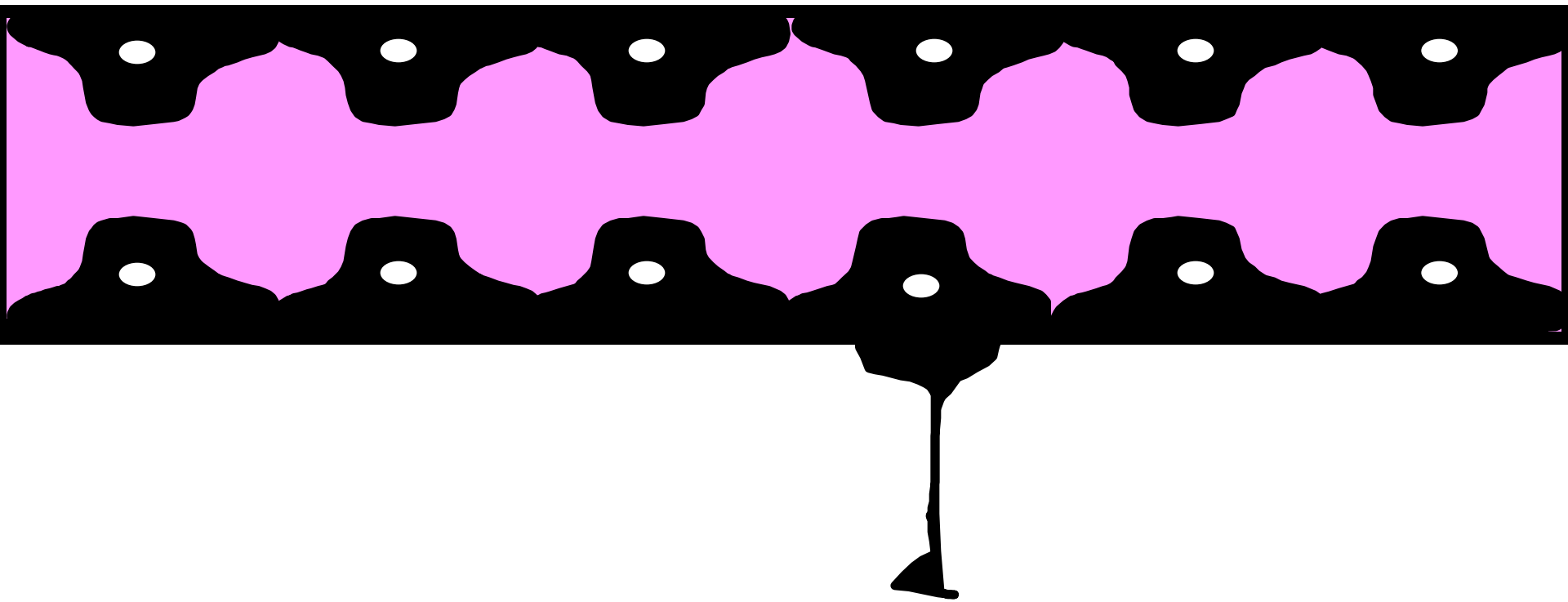


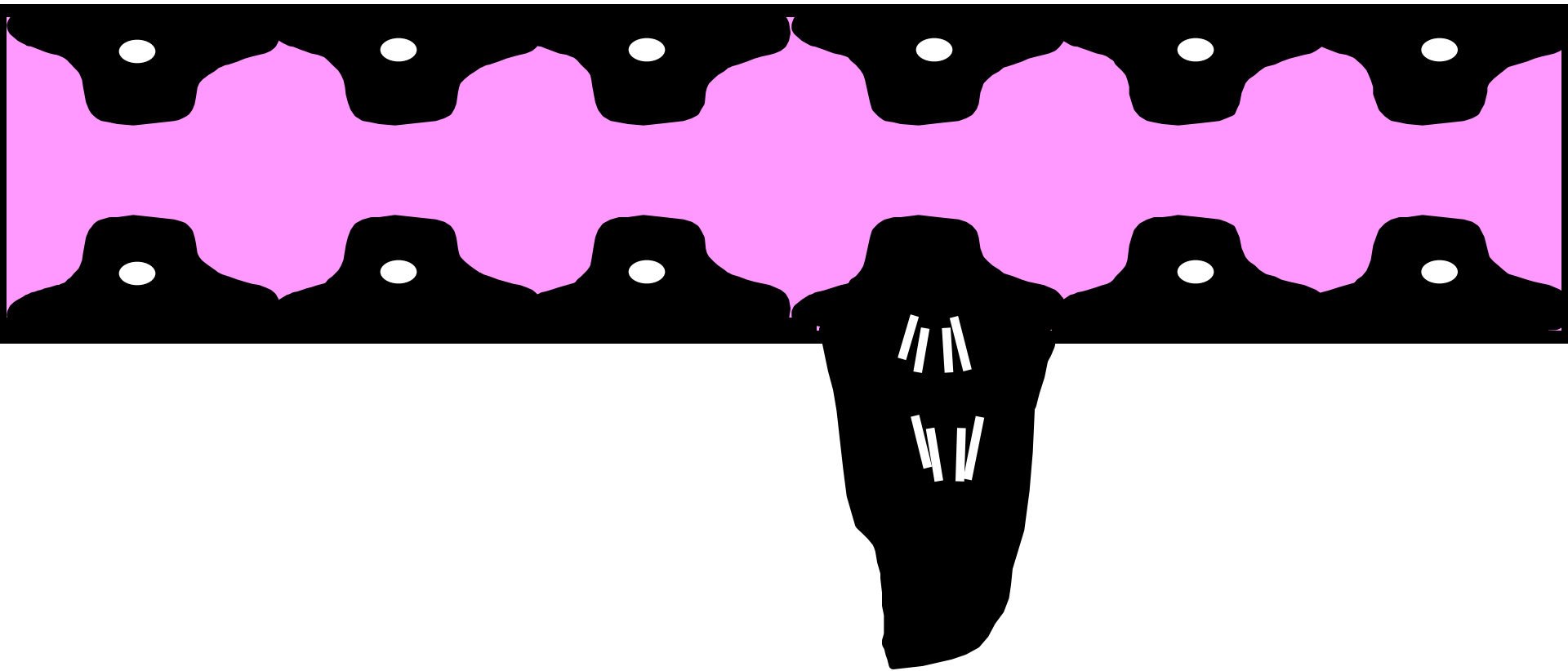


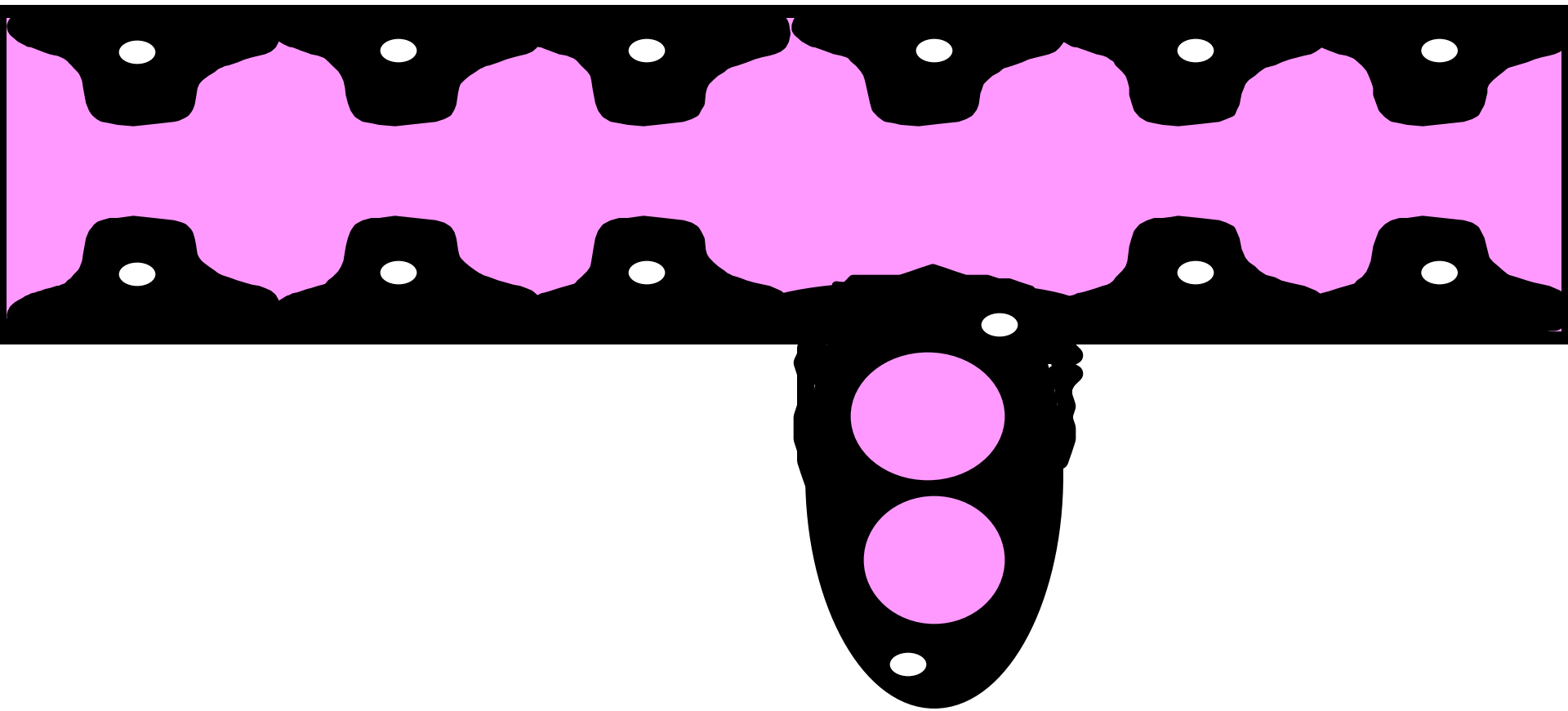
(In Vivo 14:507-12, 2000)

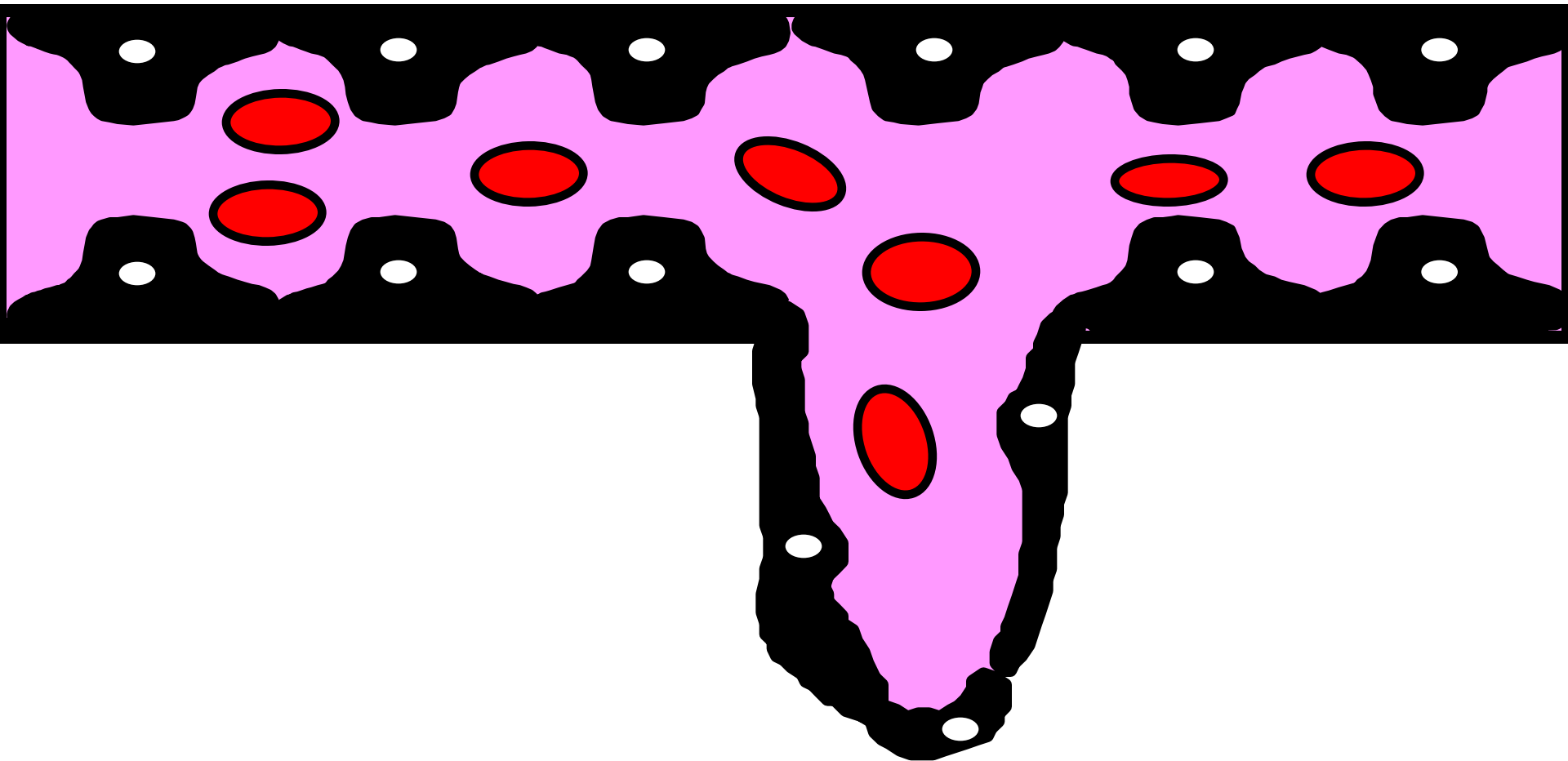
Para invadir y colonizar, las células tumorales deben...

- Desanclarse de las células vecinas
- Atravesar la matriz extracelular
- Entrar en el torrente vascular y linfático
- *Anclarse en tejidos extraños y proliferar (angiogénesis!)*
- Anular los mecanismos de apoptosis
- Hacerse resistentes a los tratamientos





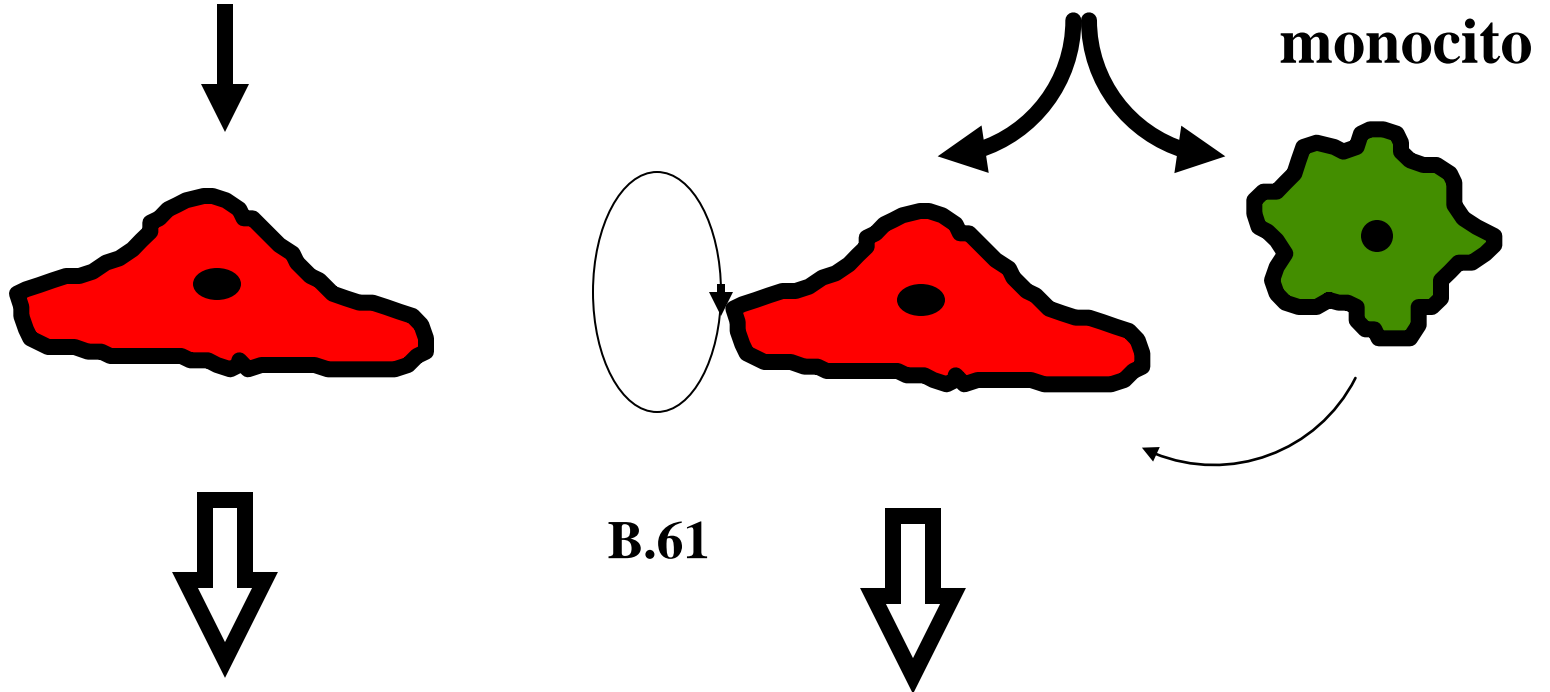




Hipoxia

**moléculas angiogénicas
directas (ej.: VEGF-A)**

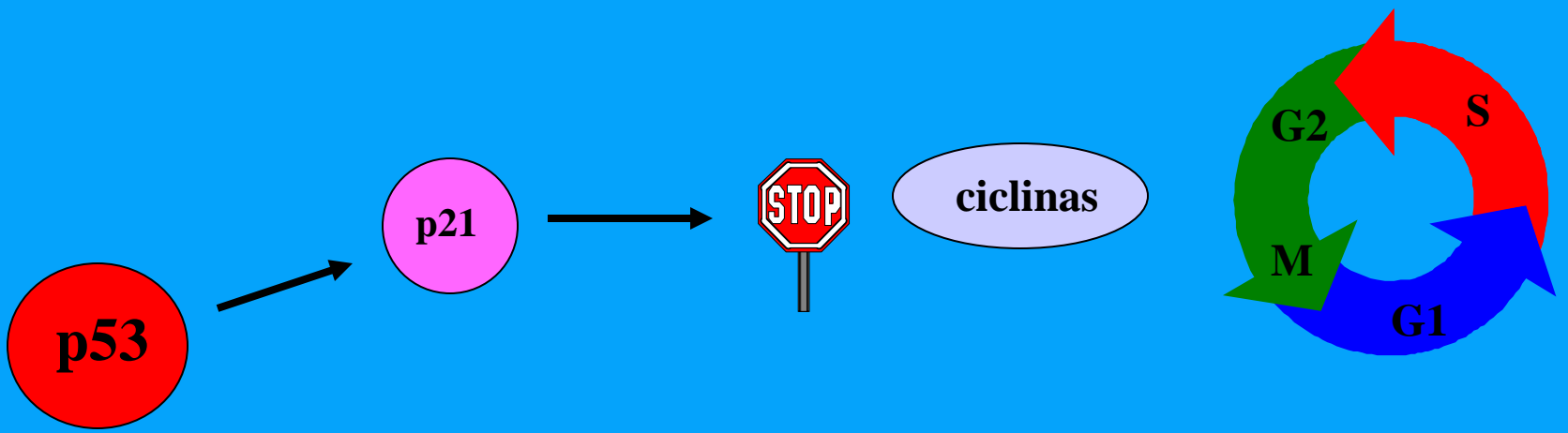
**moléculas angiogénicas
indirectas (ej.: TNF- α)**

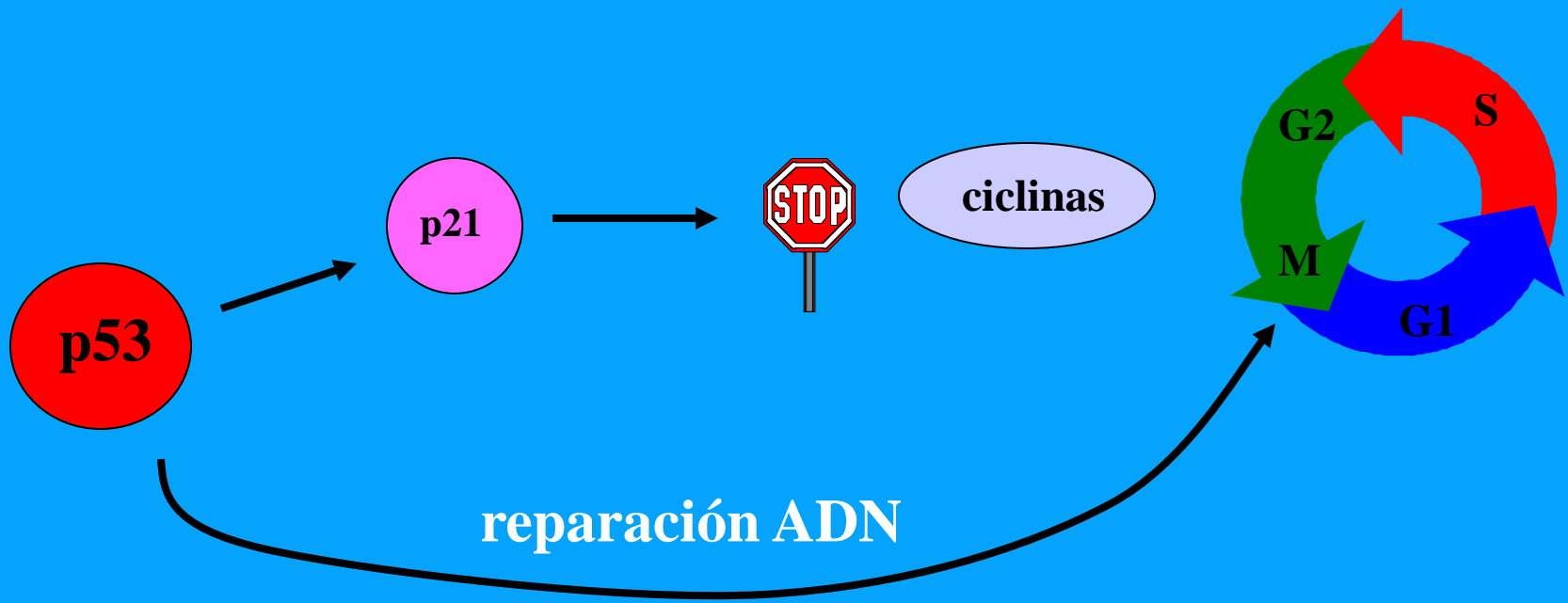


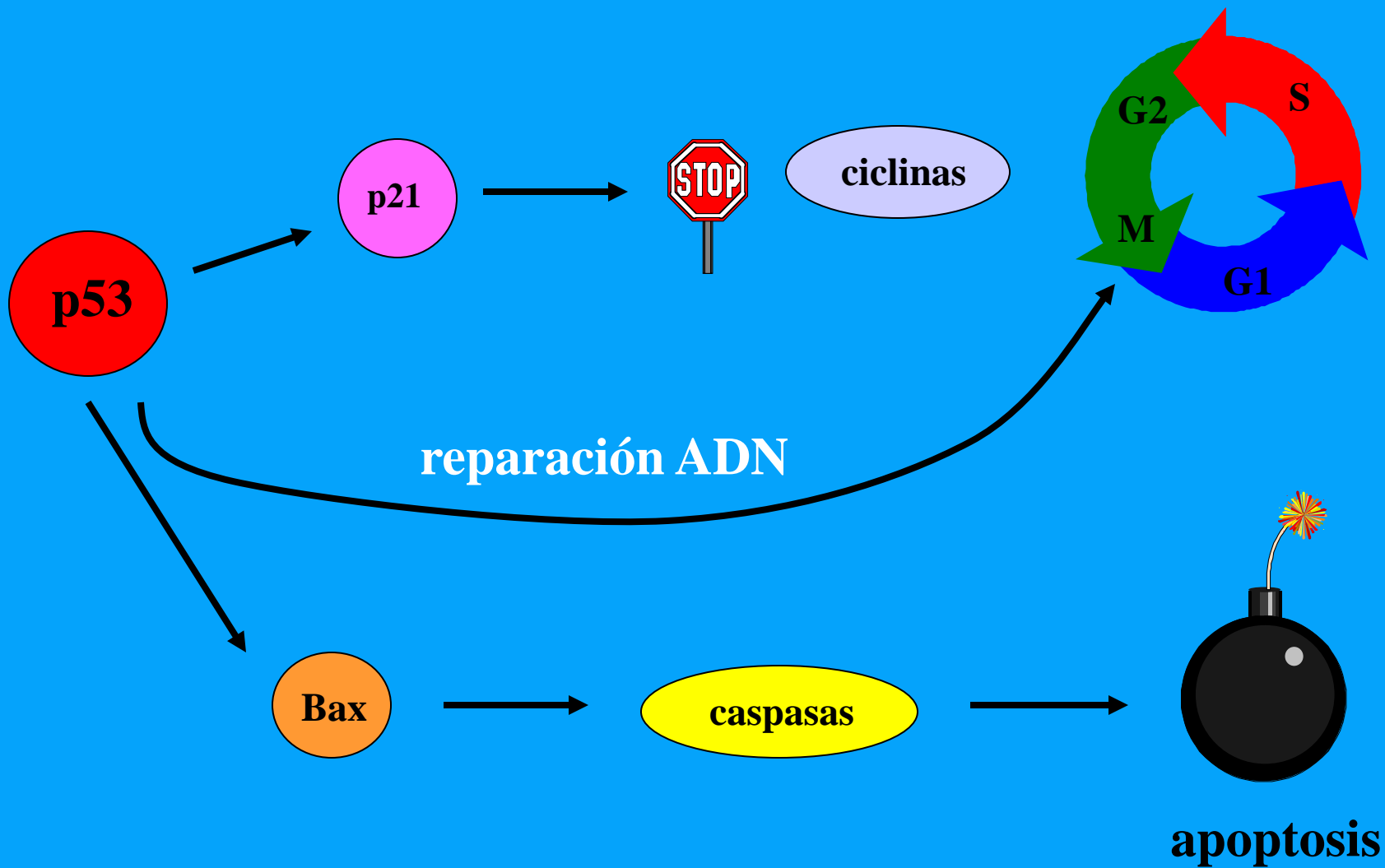
**programa genético de angiogénesis:
iniciación, progresión, diferenciación, estabilización**

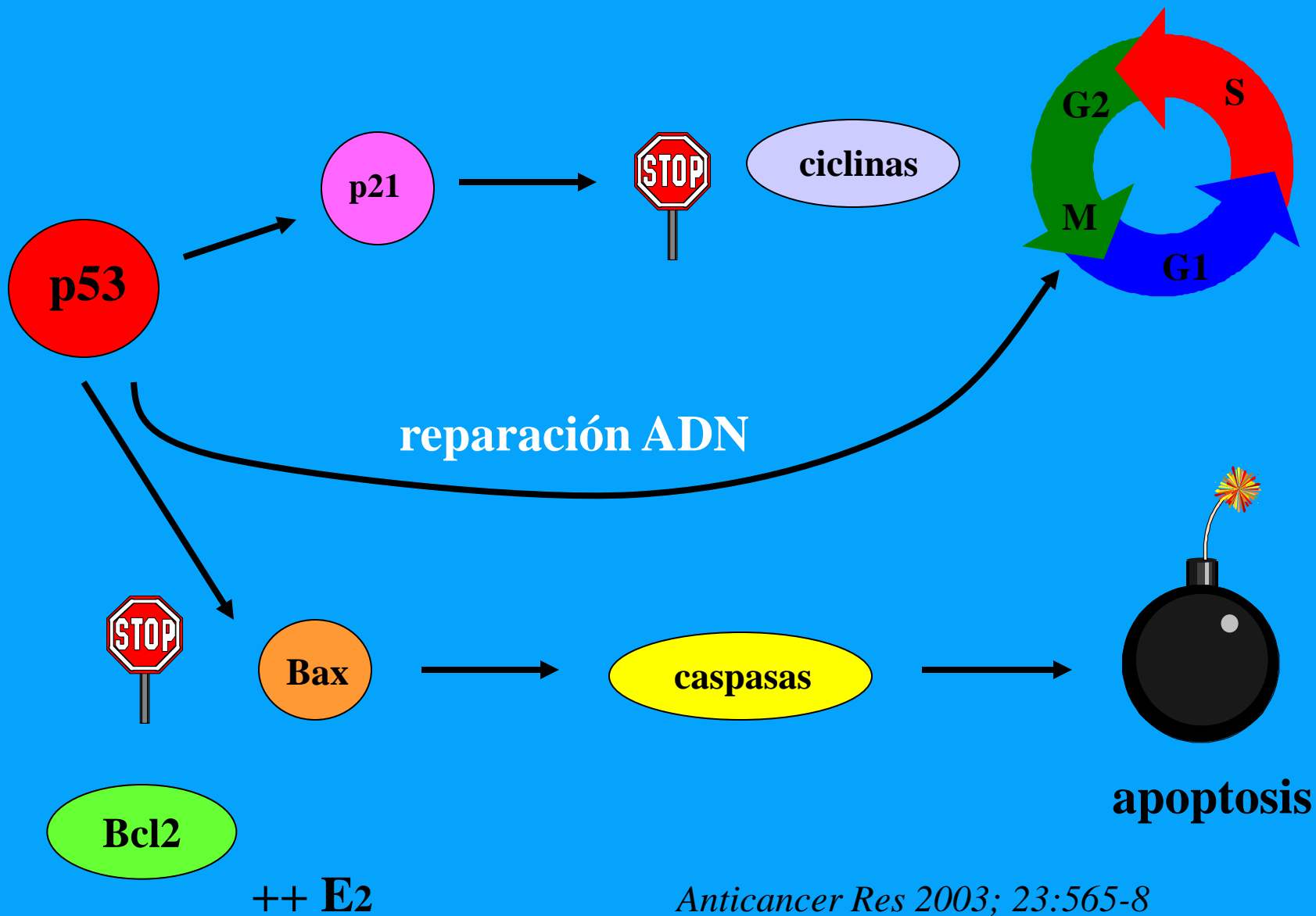
Para invadir y colonizar, las células tumorales deben...

- Desanclarse de las células vecinas
- Atravesar la matriz extracelular
- Entrar en el torrente vascular y linfático
- Anclarse en tejidos extraños y proliferar (angiogénesis!)
- *Anular los mecanismos de apoptosis*
- Hacerse resistentes a los tratamientos



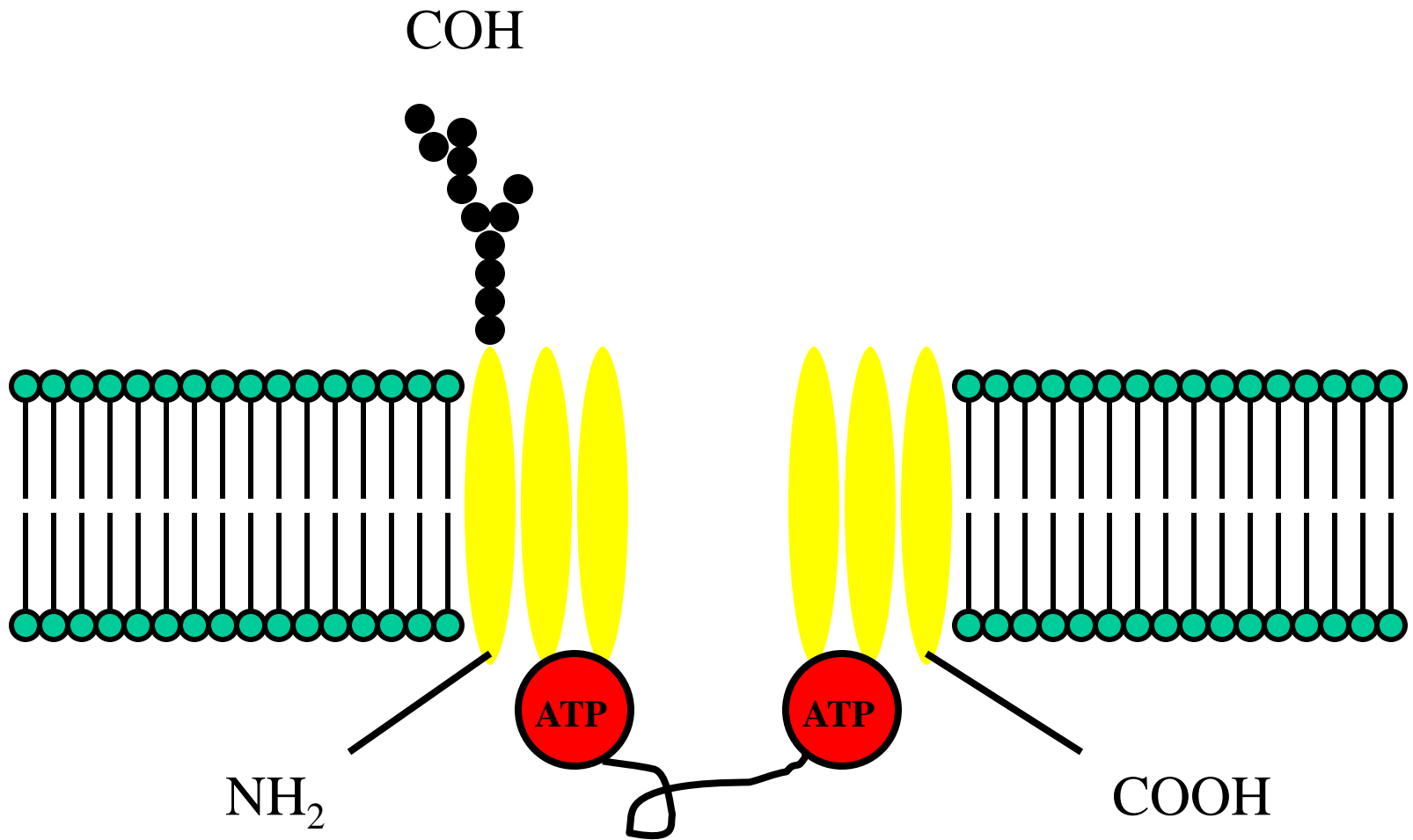




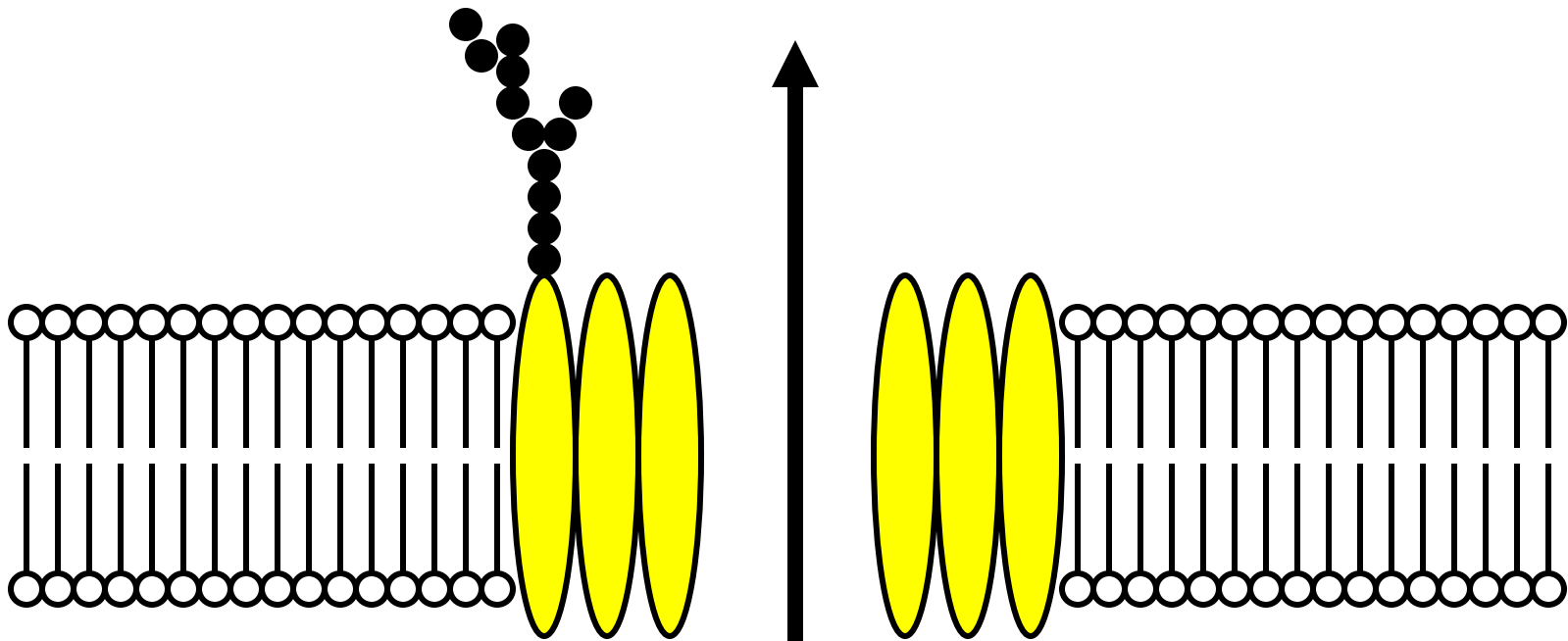


Para invadir y colonizar, las células tumorales deben...

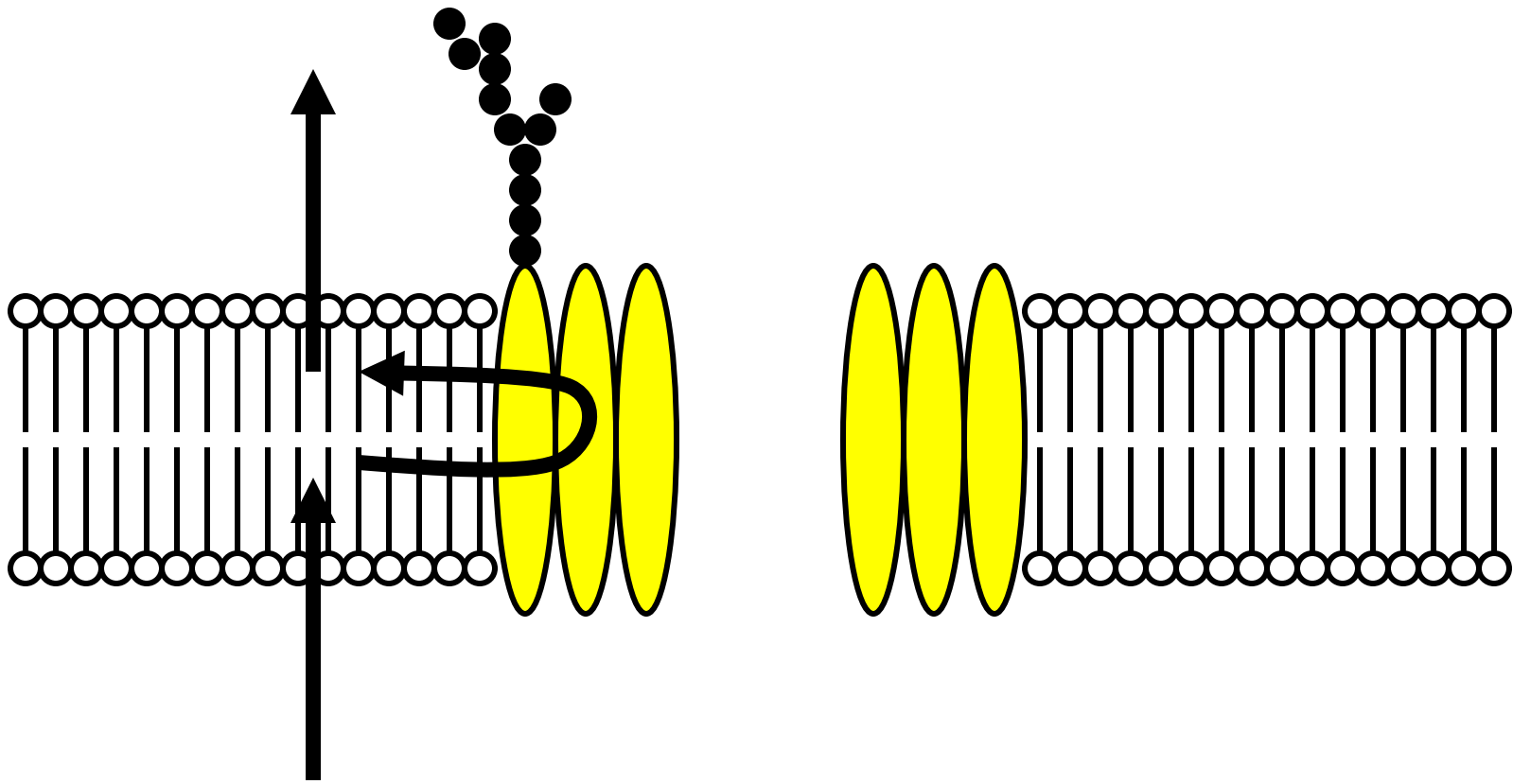
- Desanclarse de las células vecinas
- Atravesar la matriz extracelular
- Entrar en el torrente vascular y linfático
- Anclarse en tejidos extraños y proliferar (angiogénesis!)
- Anular los mecanismos de apoptosis
- *Hacerse resistentes a los tratamientos*



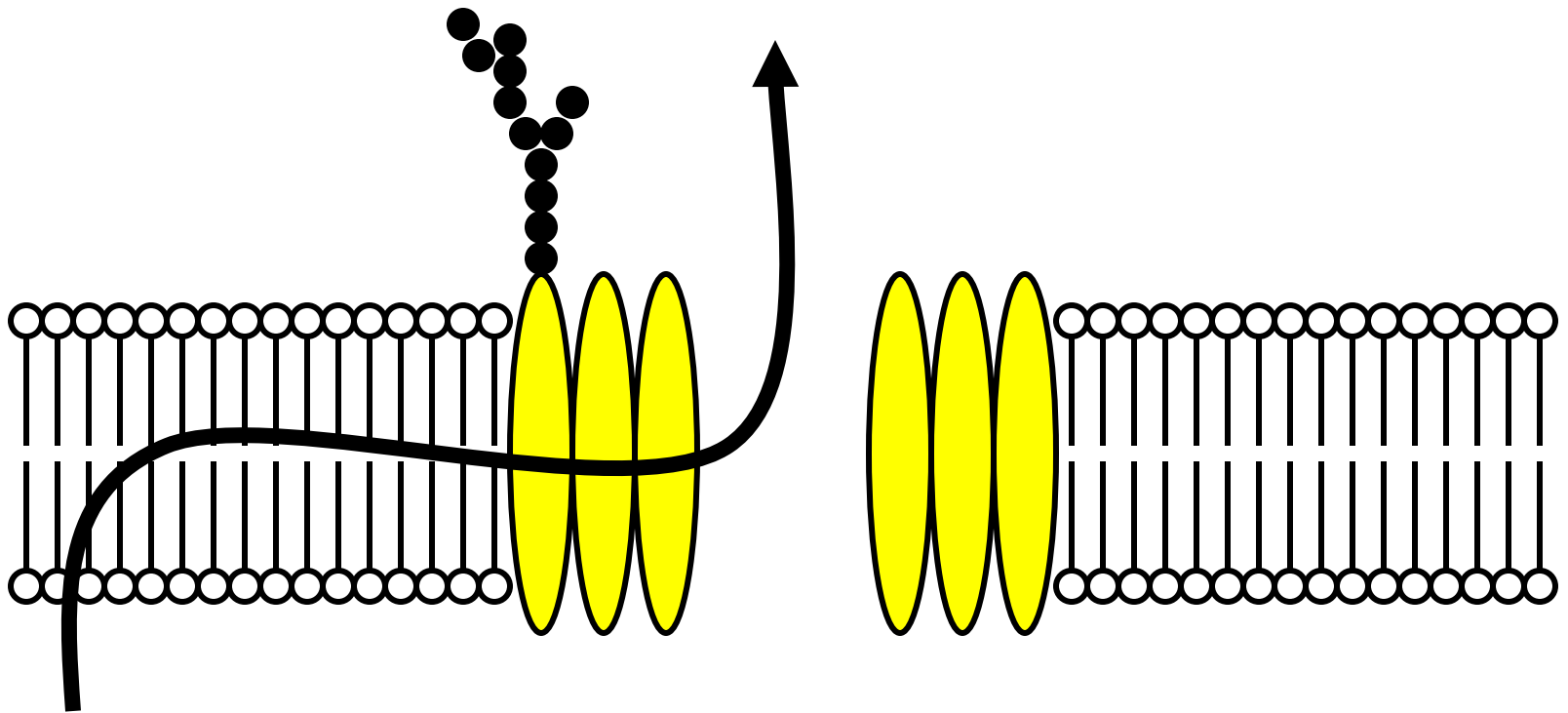
INTERIOR DE LA CELULA



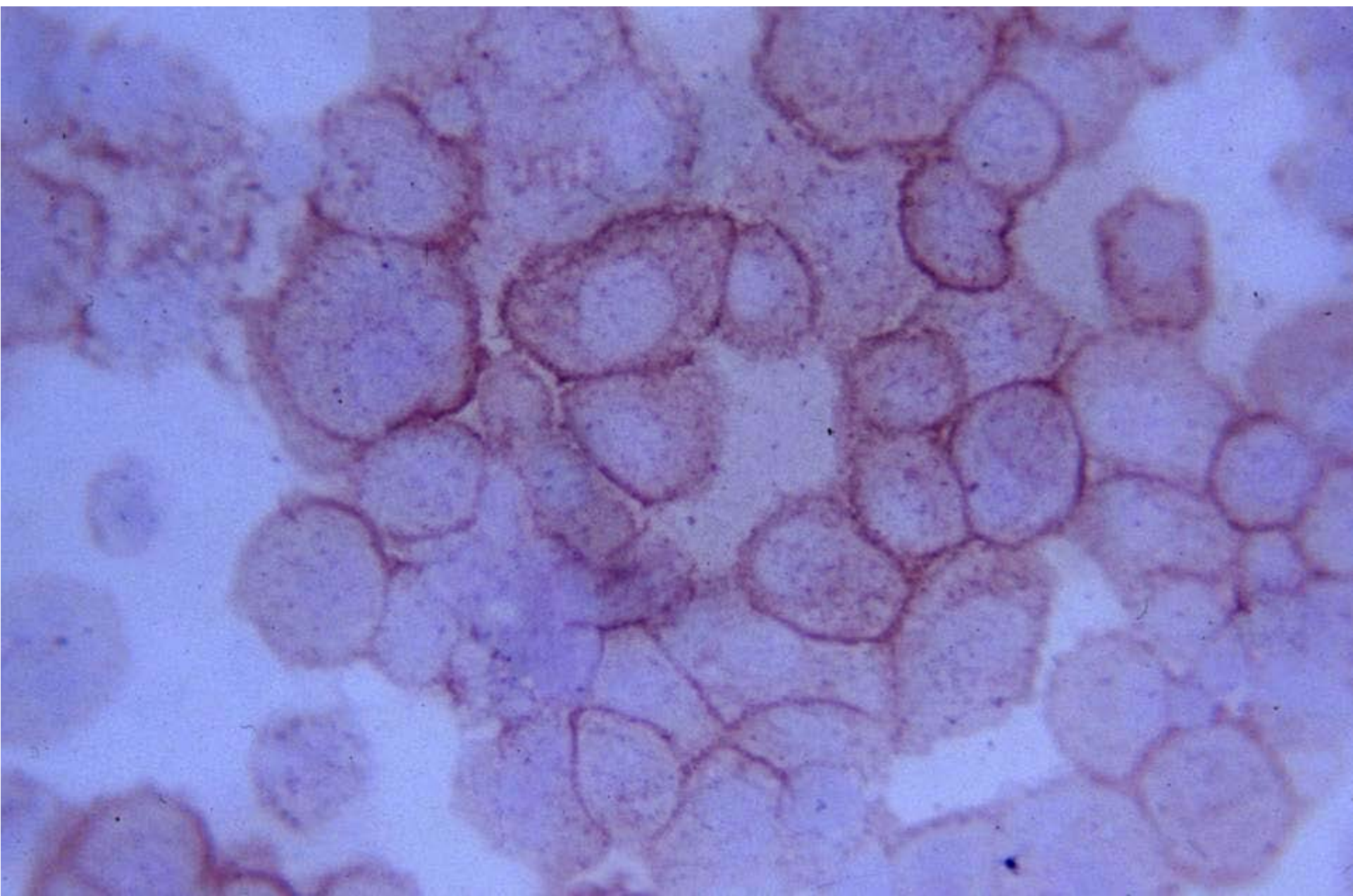
PORO

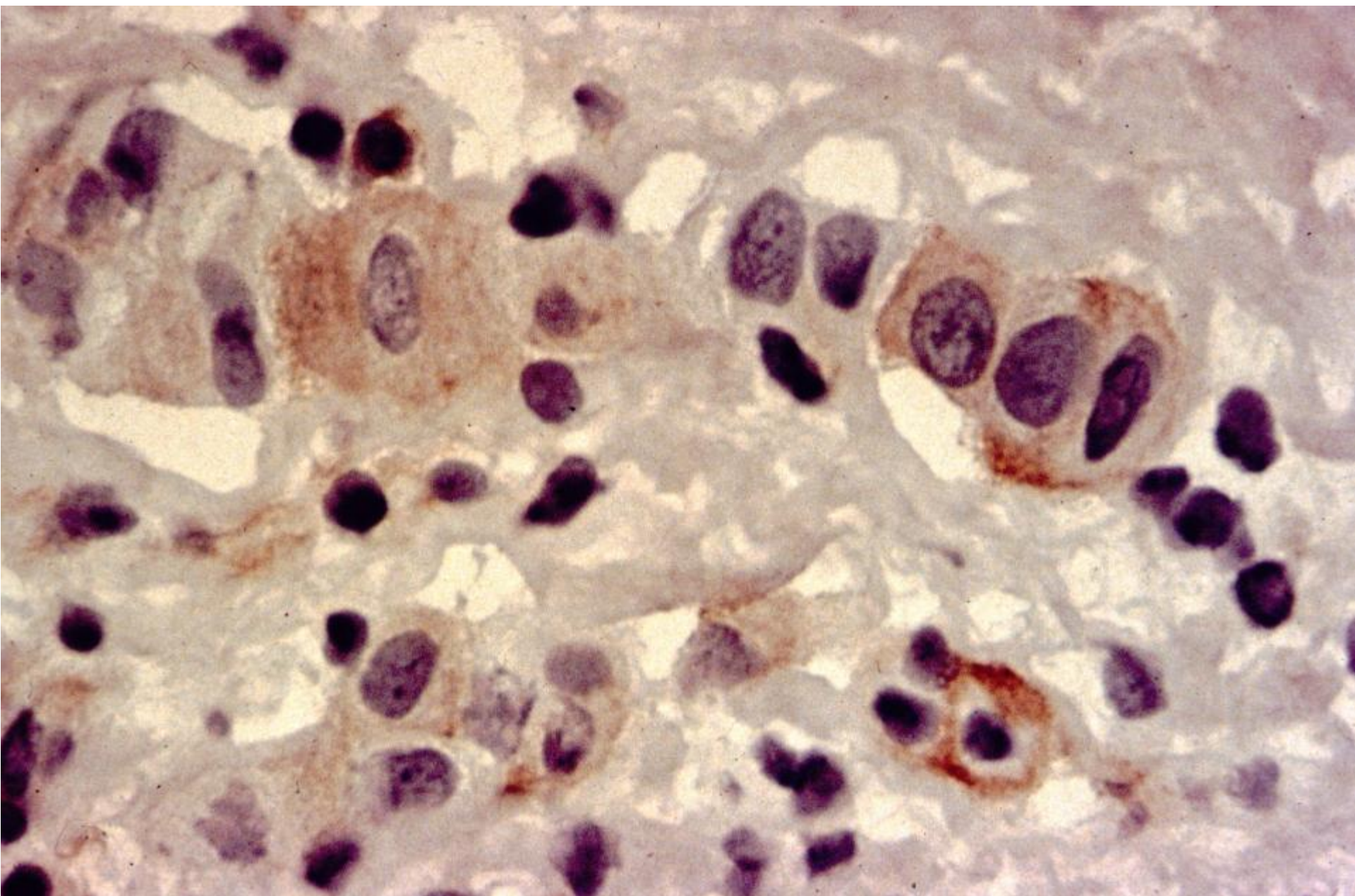


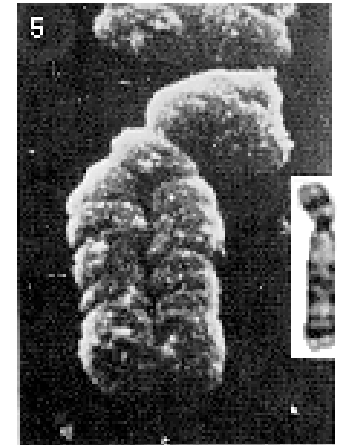
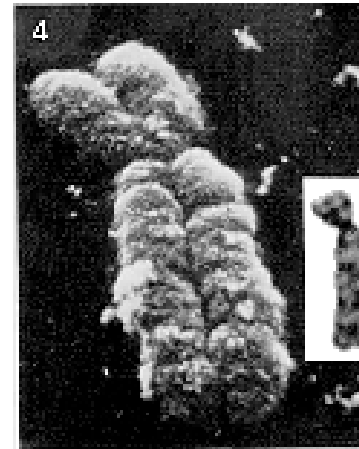
FLIPASA



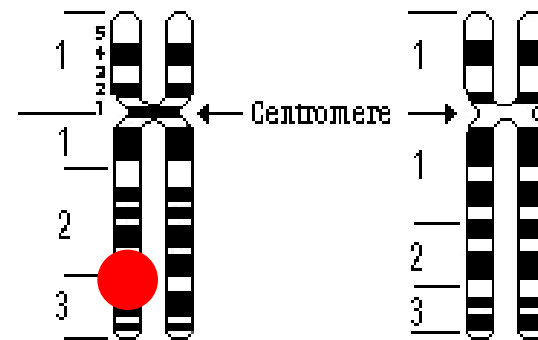
“ASPIRADORA” DE MEMBRANA

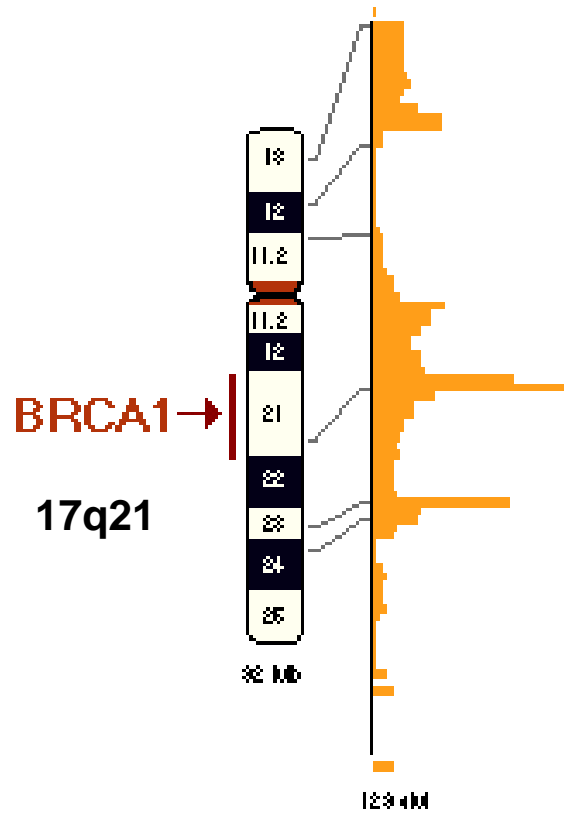




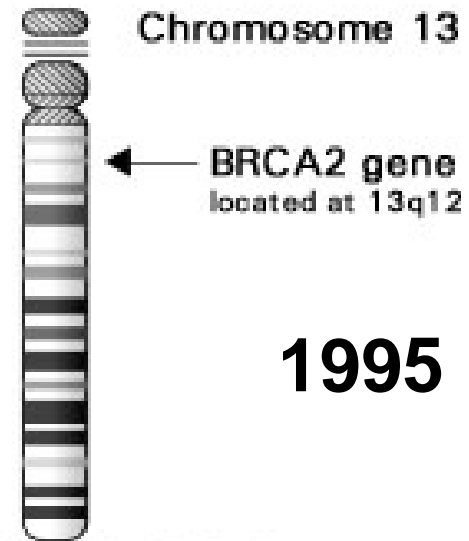


**Copia defectuosa
al nacimiento =
cáncer hereditario**





1994



1995

Penetrancia a los 70 a.

1995 **100%**

1997 (*Whittemore et al., Am J Hum Genet 60:496-504, 1997*)

– **ca. mama:** **73.5%**

– **ca ovario:** **27.8%**

1997 (*Struewing et al., N Engl J Med 336:1401, 1997*)

– **ca. mama:** **56%**

– **ca ovario:** **16%**

2002 (*Antoniou et al., Br J Cancer 86:76, 2002*)

– **ca. mama:** **35.3% (50.3% BRCA2)**

– **ca ovario:** **25.9% (9.1% BRCA2)**

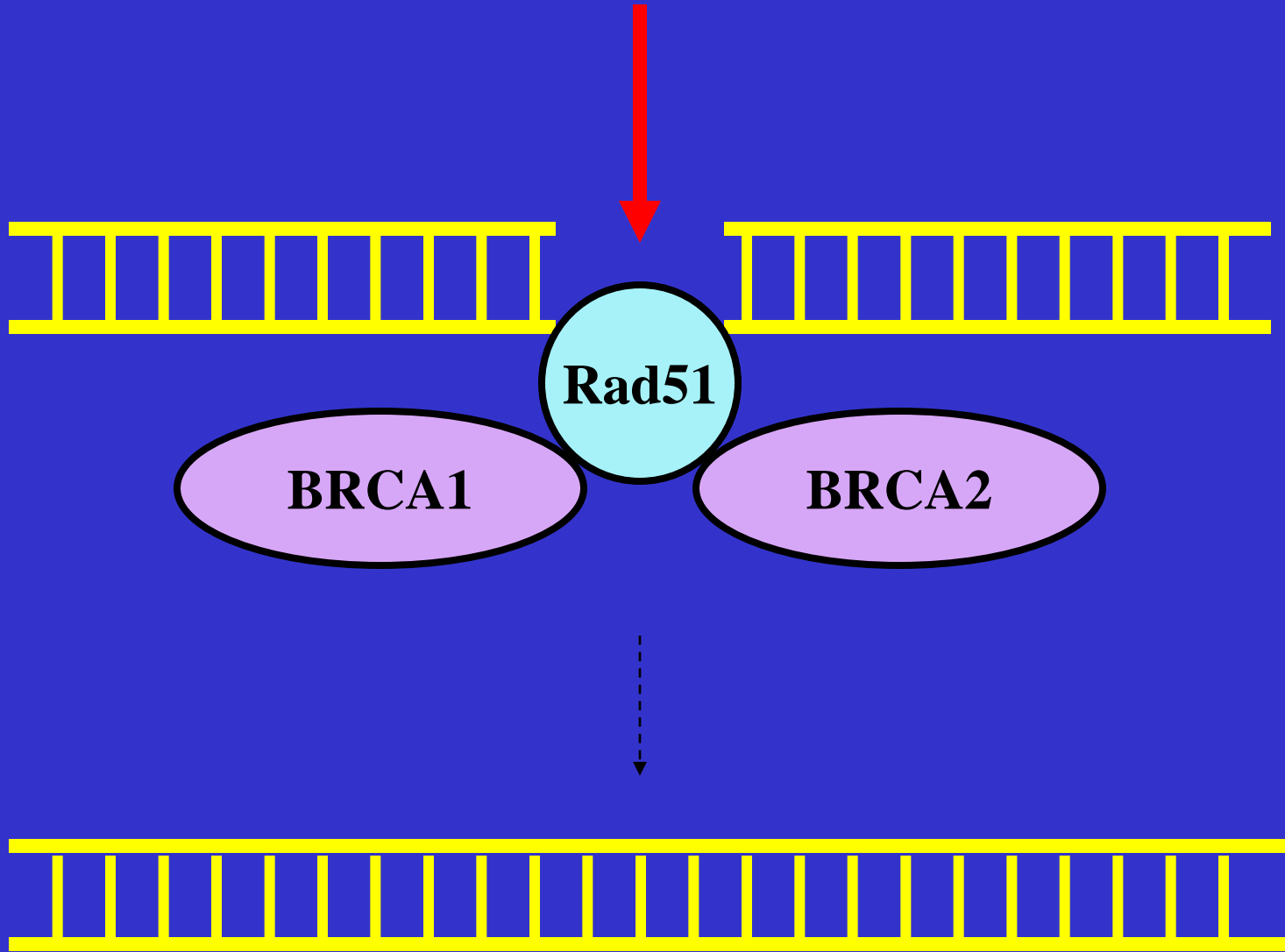
Síndromes heredofamiliares monogénicos de cáncer de mama

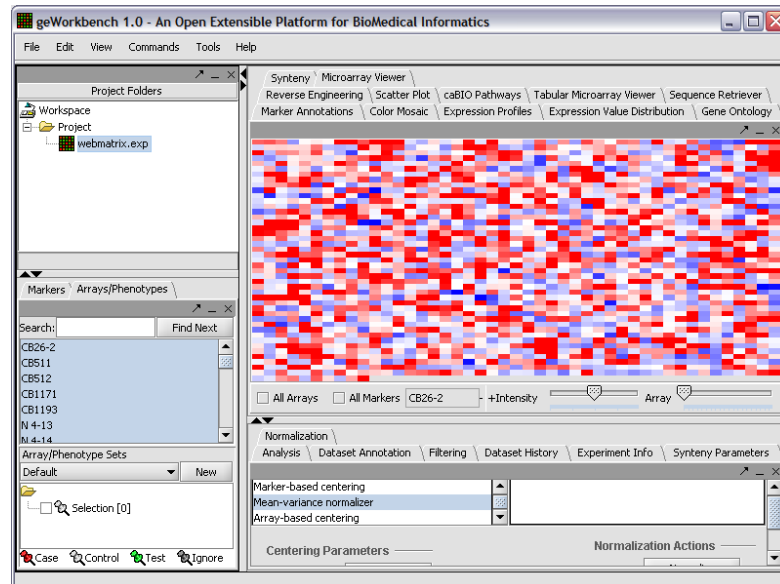
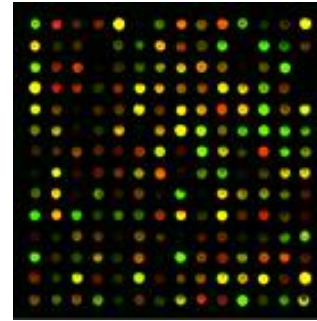
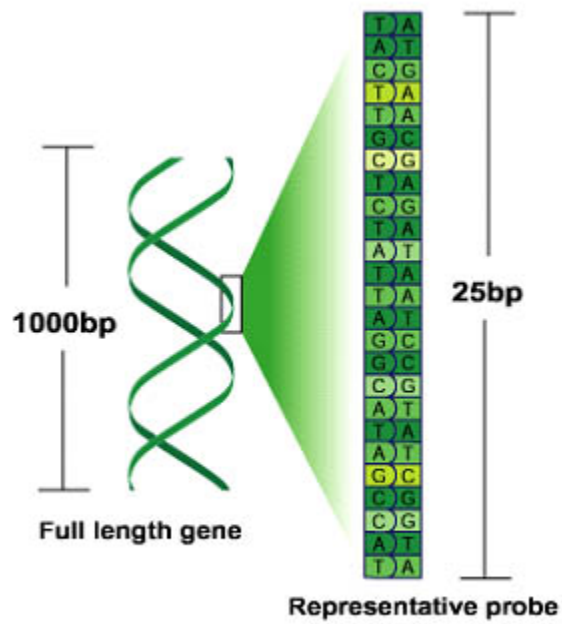
- Sínd. ca. de mama y ovario hereditarios (*BRCA1/2*) 30% – 50%

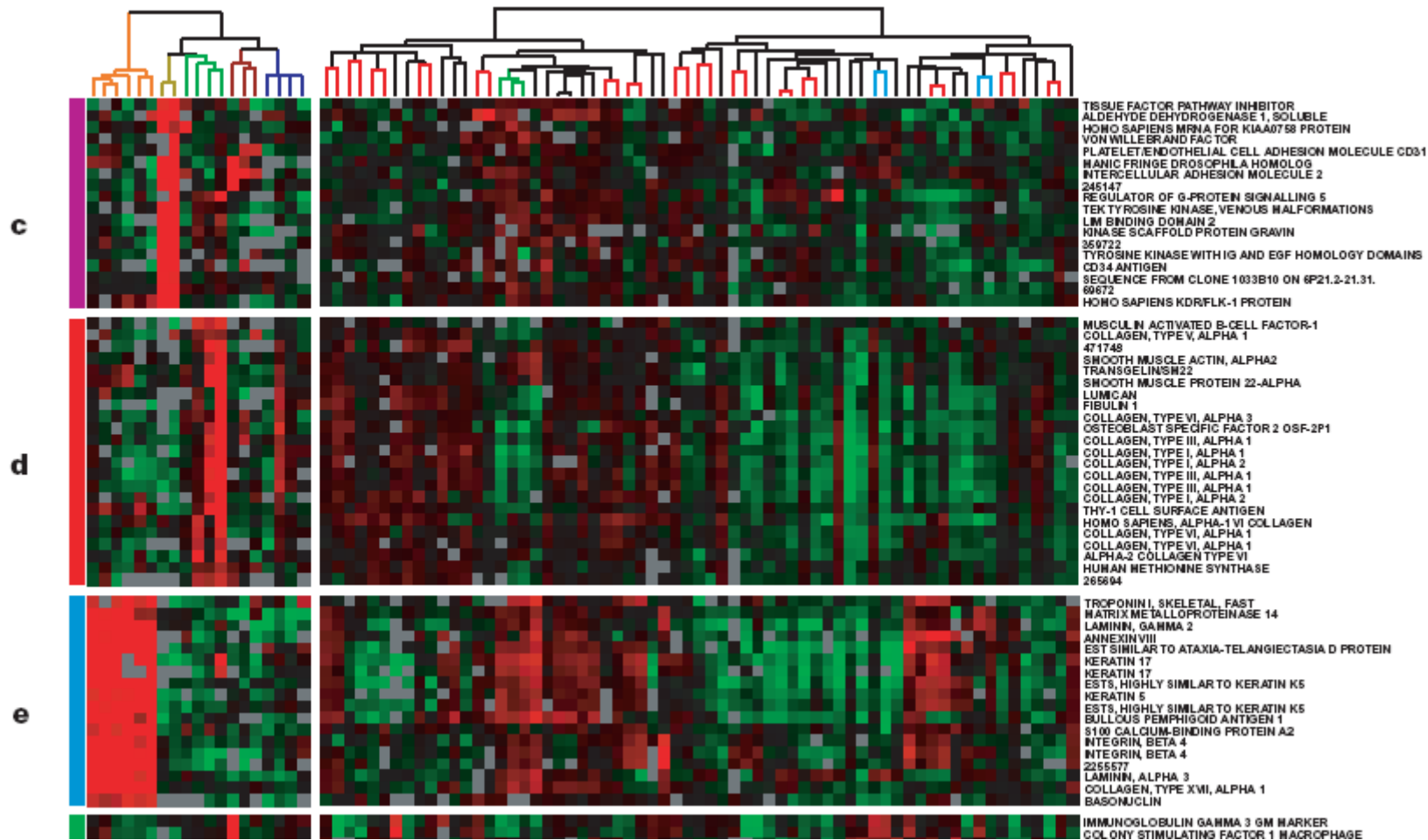
?

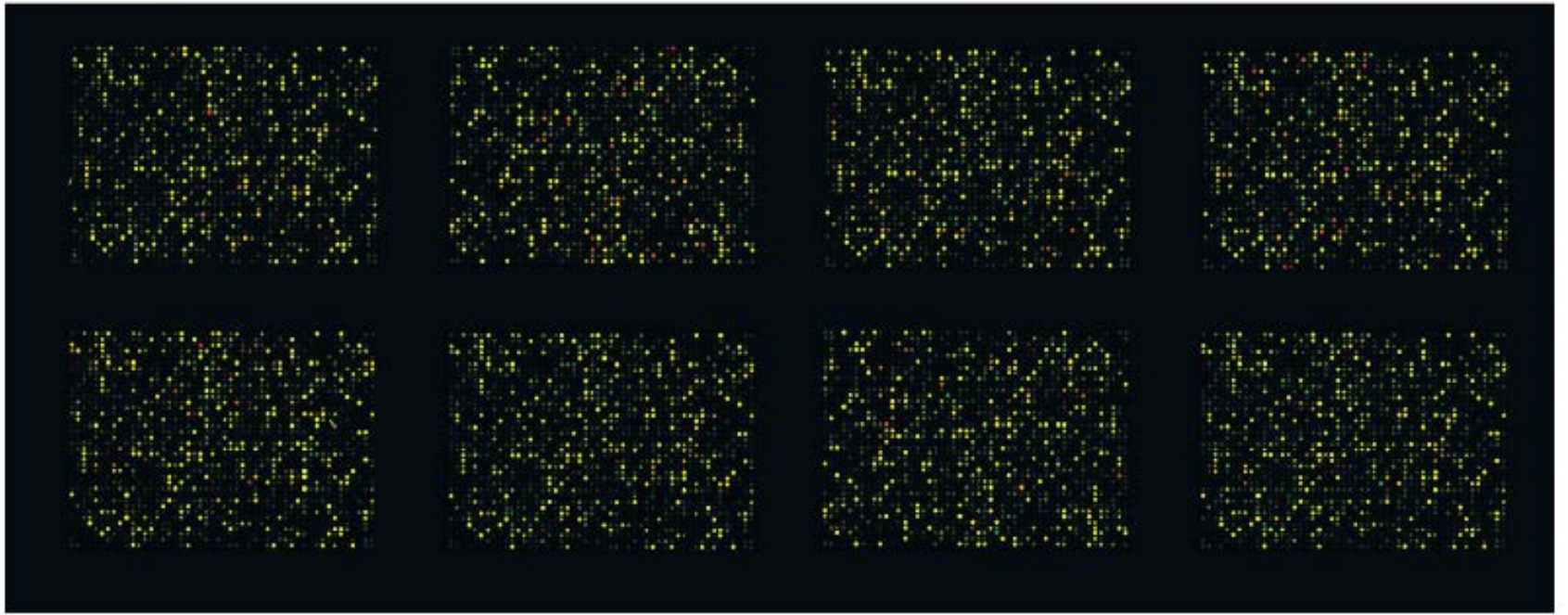
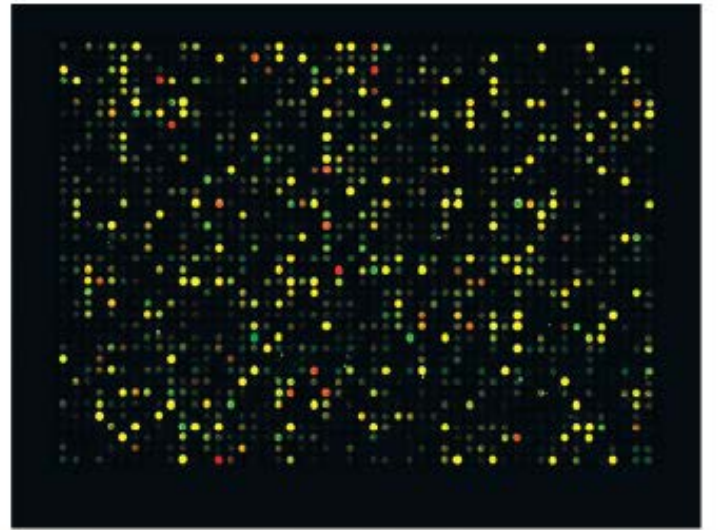
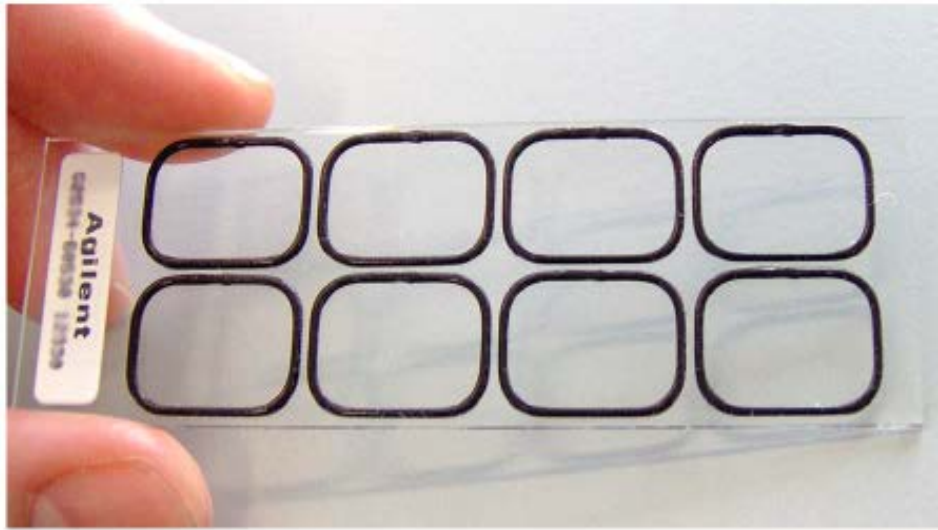
- Cowden (*PTEN/MMAC*)
- Li-Fraumeini (*p53*)
- Peutz-Jeghers (*STK11*)
- Ataxia-teleangiectasia (*ATM*)

1%









The New England Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 347

DECEMBER 19, 2002

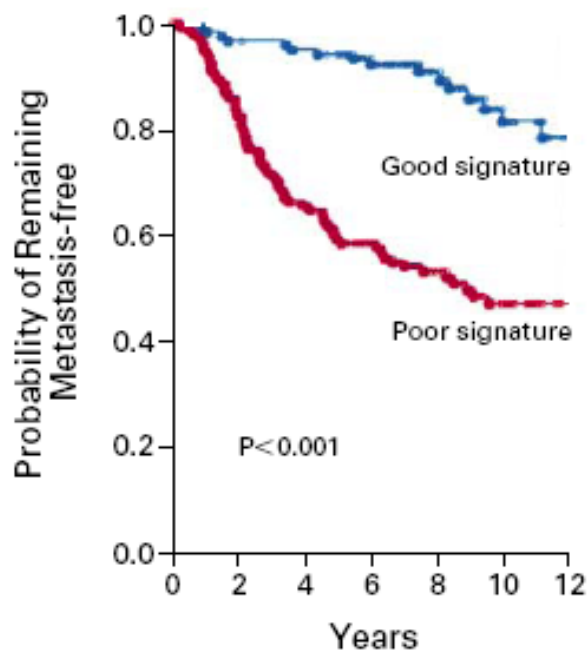
NUMBER 25



A GENE-EXPRESSION SIGNATURE AS A PREDICTOR OF SURVIVAL IN BREAST CANCER

MARC J. VAN DE VIJVER, M.D., PH.D., YUDONG D. HE, PH.D., LAURA J. VAN 'T VEER, PH.D., HONGYUE DAI, PH.D.,
AUGUSTINUS A.M. HART, M.Sc., DOREN W. VOSKUIL, PH.D., GEORGE J. SCHREIBER, M.Sc., JOHANNES L. PETERSE, M.D.,
CHRIS ROBERTS, PH.D., MATTHEW J. MARTON, PH.D., MARK PARRISH, DOUWE ATSMAN, ANKE WITTEVEEN,
ANNUSKA GLAS, PH.D., LEONIE DELAHAYE, TONY VAN DER VELDE, HARRY BARTELINK, M.D., PH.D.,
SJOERD RODENHUIS, M.D., PH.D., EMIEL T. RUTGERS, M.D., PH.D., STEPHEN H. FRIEND, M.D., PH.D.,
AND RENÉ BERNARDS, PH.D.

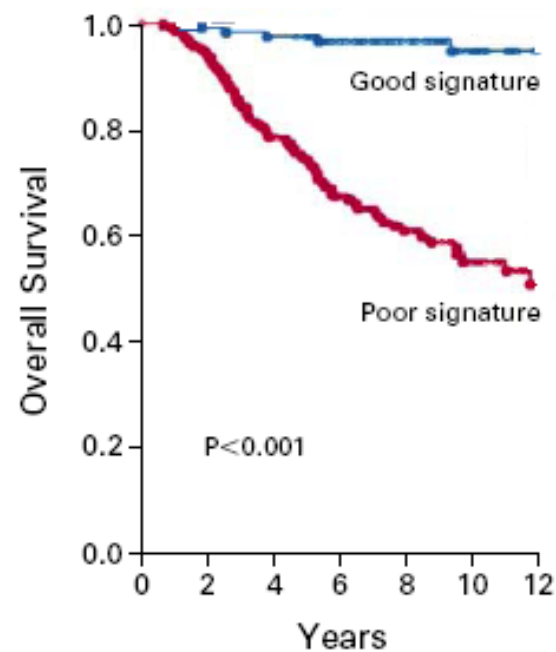
A All Patients



No. AT Risk

Good signature	115	111	107	87	59	36	19
Poor signature	180	146	111	84	52	33	17

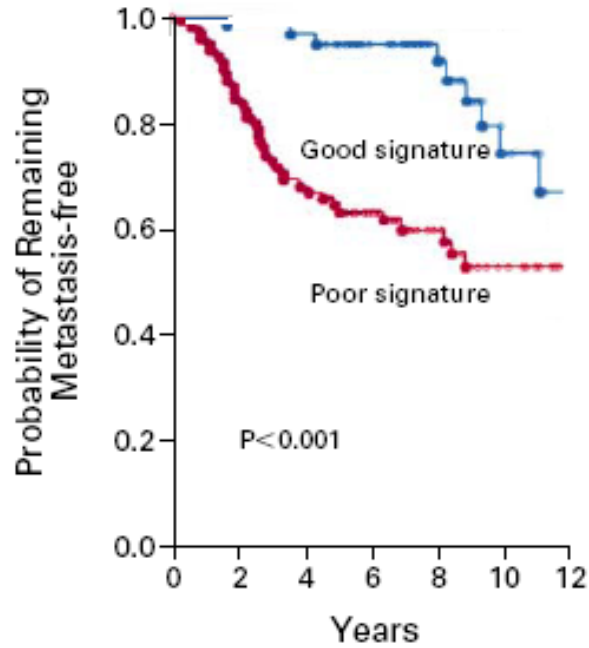
B All Patients



No. AT Risk

Low risk	115	114	112	91	65	43	23
High risk	180	167	134	100	62	40	19

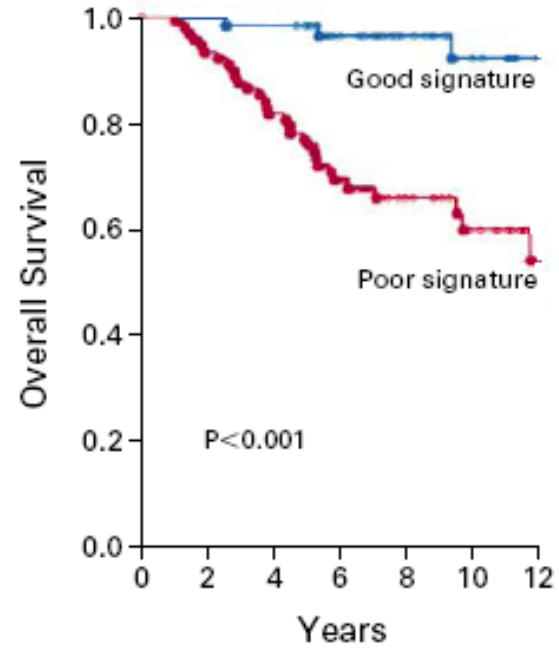
E Lymph-Node-Positive Patients



No. AT RISK

Good signature	55	54	53	42	28	14	7
Poor signature	89	74	56	43	26	16	8

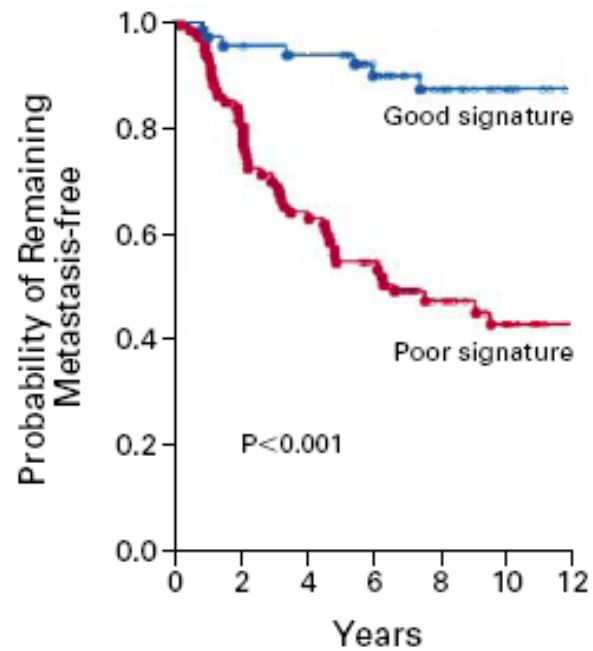
F Lymph-Node-Positive Patients



No. AT RISK

Good signature	55	55	54	43	30	19	11
Poor signature	89	81	68	50	29	19	9

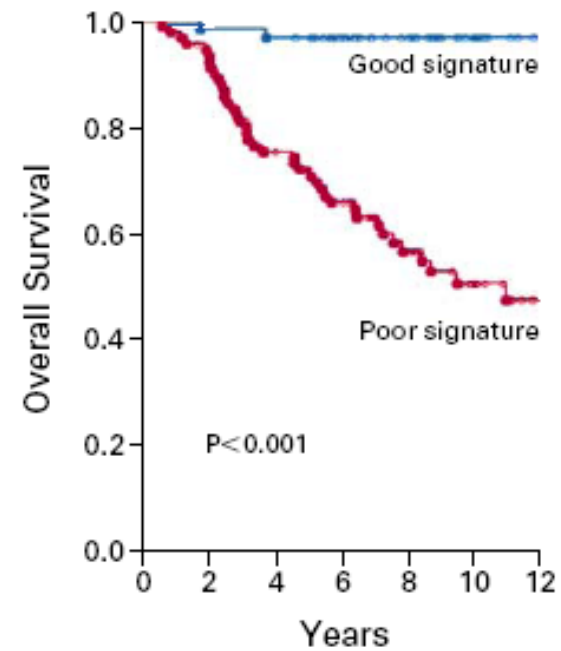
C Lymph-Node–Negative Patients



No. AT RISK

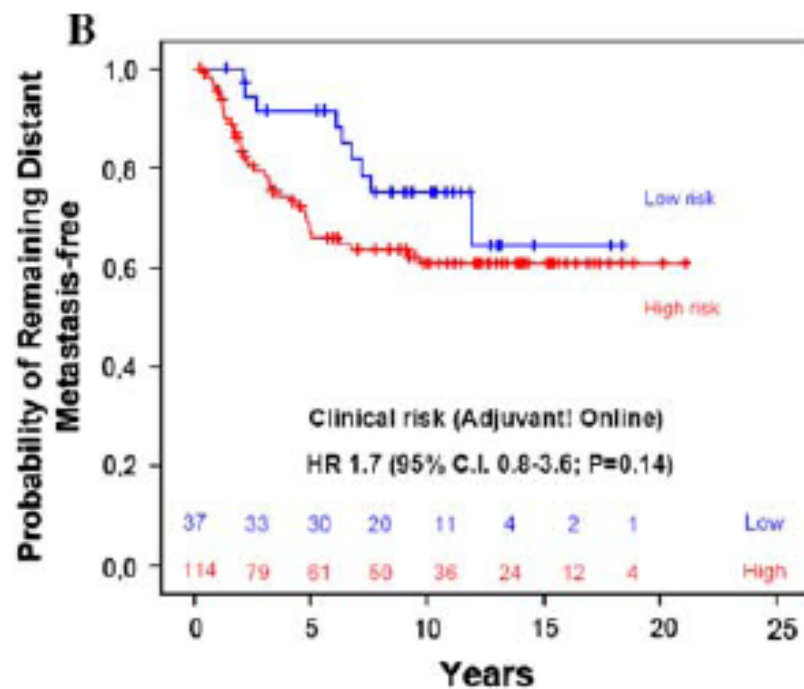
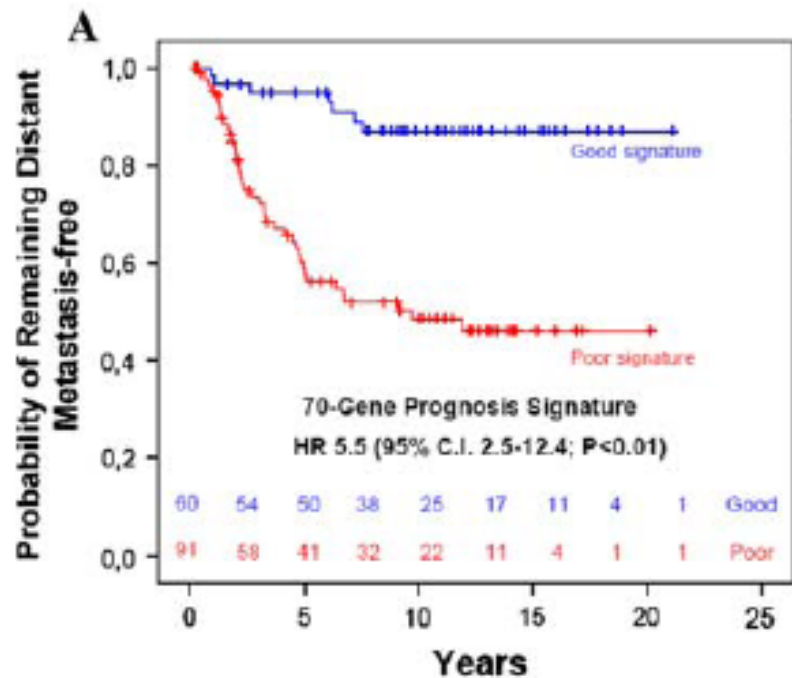
Good signature	60	57	54	45	31	22	12
Poor signature	91	72	55	41	26	17	9

D Lymph-Node–Negative Patients

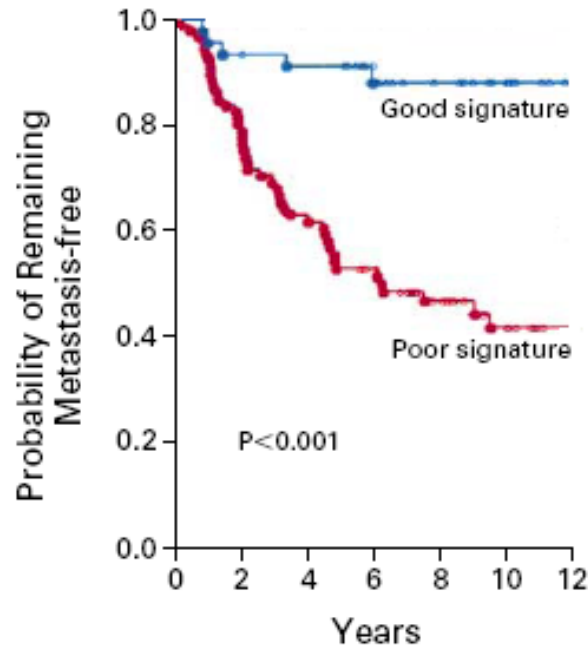


No. AT RISK

Good signature	60	59	58	48	35	24	12
Poor signature	91	86	66	50	33	21	10

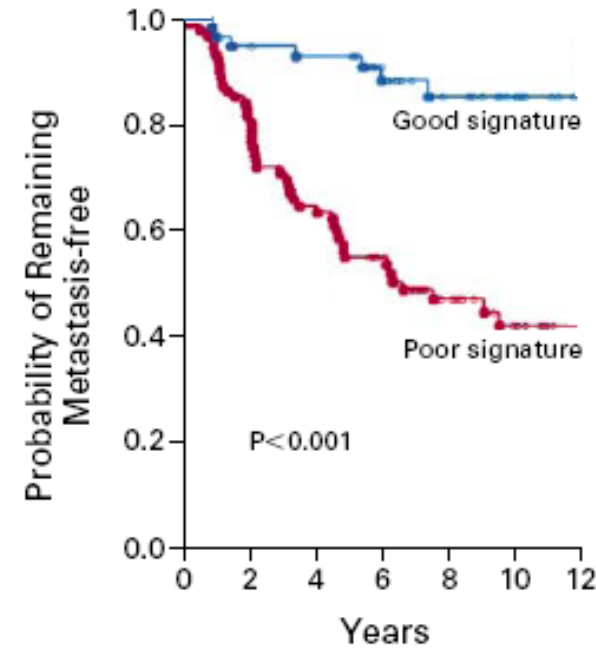


D St. Gallen, High Risk

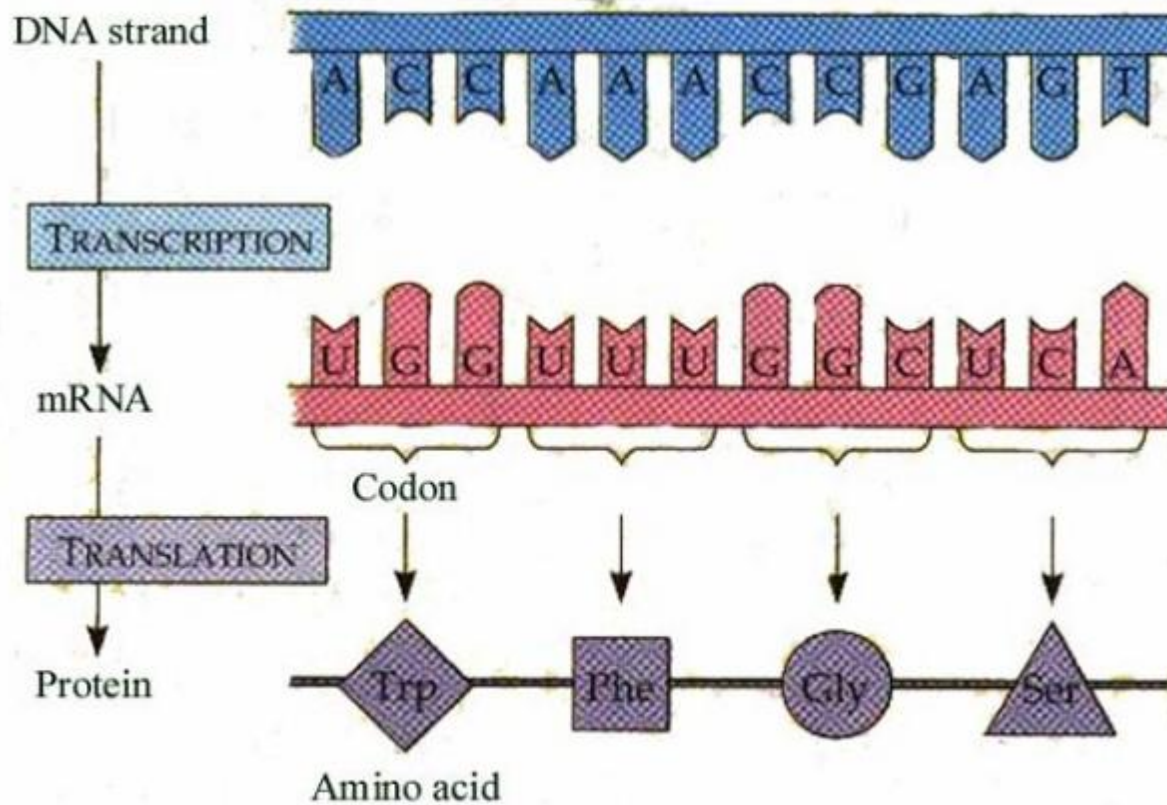
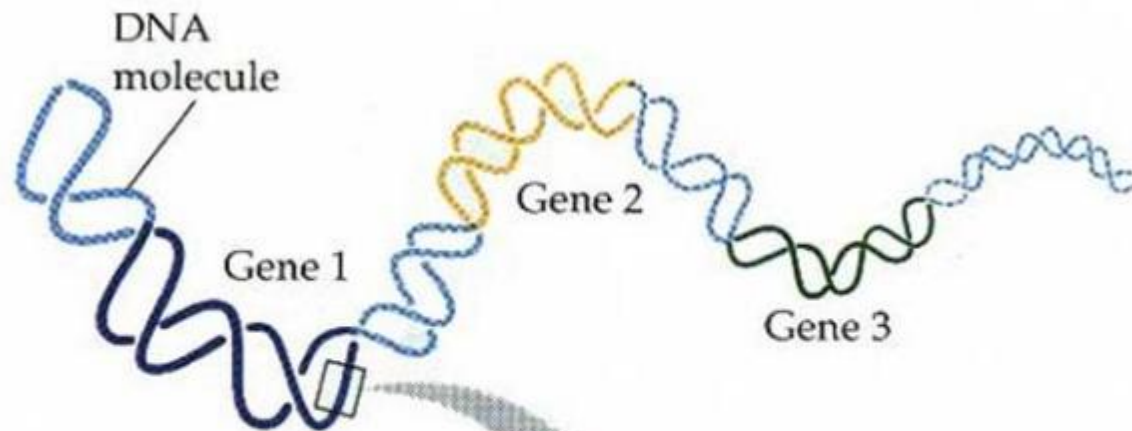


No. AT Risk	0	2	4	6	8	10	12
Good signature	43	40	37	31	23	18	10
Poor signature	86	67	51	38	25	16	9

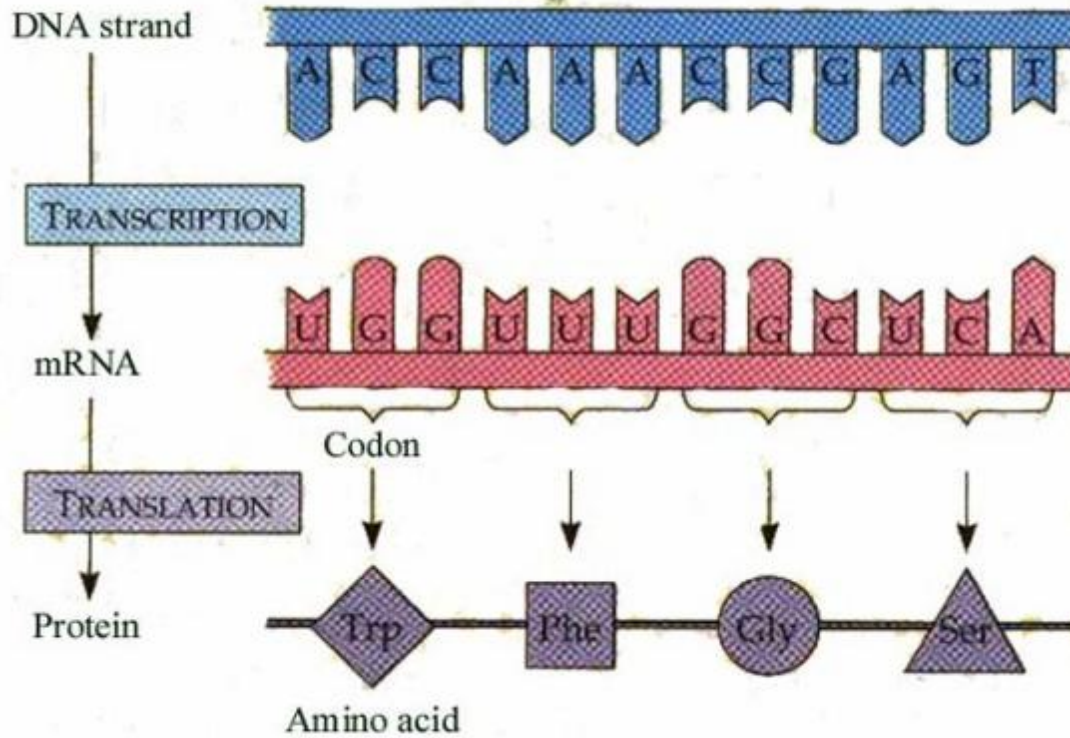
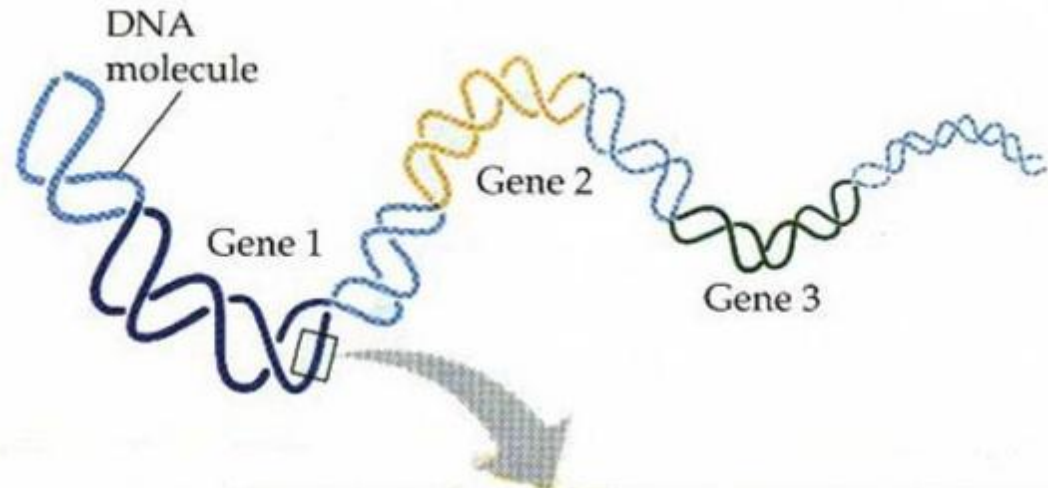
E NIH, High Risk



No. AT Risk	0	2	4	6	8	10	12
Good signature	53	50	47	38	27	21	12
Poor signature	87	69	53	39	24	16	9



EPIGENETICA



PROTEOMICA

Mensajes finales

- **No existen genes individuales “responsables” del cáncer de mama**
- **Algunos genes juegan un papel importante (p53, ER, PR, c-erb-B2...)**
- **Las acciones de muchos genes están estrechamente vinculadas entre sí**
 - p53-proliferación-apoptosis
 - ER-apoptosis
 - apoptosis-angiogénesis
 - MDR-c-erb-B2
 - etc, etc, etc
- **La tecnología de “microarrays” está expandiendo nuestro conocimiento de la Biología Molecular del cáncer de mama**
- **La proteómica jugará un papel principal en este campo en un futuro inmediato**