

El cáncer de mama en la era posgenómica

Los avances extraordinarios conseguidos en los últimos años en la biología molecular del cáncer han permitido descubrir nuevos mecanismos implicados en la iniciación y en la progresión de la enfermedad y sentar las bases para mejorar la detección precoz, el pronóstico y las estrategias terapéuticas preventivas y curativas. Aunque no cabe duda que resulta imprescindible desarrollar al máximo la investigación que ponga en manos del clínico los avances conseguidos por la biología molecular, no es menos cierto que aún resulta más crítica la necesidad de adquirir nuevos conocimientos. Nuestra visión es aún muy parcial y no podemos, deslumbrados por el espejismo de la supuesta culminación del proyecto genoma humano, disimular nuestra ignorancia. Del genoma humano tenemos tan sólo una disección avanzada. A partir de la anatomía del genoma, tal como sucedió en el Renacimiento, cuando la anatomía abrió las puertas al desarrollo ulterior de la fisiología, se está desarrollando de forma muy activa la investigación de la expresión génica. La fisiología de la expresión génica progresa en tres frentes estrechamente relacionados: el genoma, el transcriptoma y el proteoma.

El proteoma, el conjunto de proteínas de un organismo, es el ejecutor principal de todas sus funciones. La síntesis de las proteínas (traducción) se realiza a partir de la información contenida en los RNA mensajeros (transcritos). El conjunto de los transcritos se denomina transcriptoma. Los transcritos, más que meros intermediarios entre el archivo central de información, el genoma y las proteínas, constituyen un archivo periférico de información en el que se toman importantes decisiones biológicas. La síntesis de los transcritos (transcripción) tiene lugar a partir de la información contenida en los genes. El proceso global que permite la síntesis de proteínas a partir de los genes se denomina expresión génica. En el proceso de expresión génica se produce una notable diversificación de la información contenida en el genoma, de modo que, a partir de un solo gen, pueden sintetizarse un gran número de transcritos y de proteínas. Los procesos de transcripción, traducción y las modificaciones postraduccionales de las proteínas, incluida su destrucción, se encuentran sometidos a complejos programas de regulación. La curación del cáncer no implicará necesariamente la restauración de la integridad perdida del genoma, sino que podrá conseguirse mediante la reprogramación de las células tumorales, modificando los mecanismos de regulación en sus dis-

tintos niveles: genoma, transcriptoma y proteoma. Por otra parte, no basta conocer el perfil molecular y funcional de las células tumorales, sino que este conocimiento debe extenderse a las células del estroma, particularmente a las células de los vasos que participan de forma esencial en el crecimiento y diseminación de los tumores. Sólo un análisis molecular exhaustivo del tumor, a nivel del genoma, transcriptoma y proteoma y el conocimiento de los mecanismos de expresión génica en las diferentes células implicadas permitirá apreciar diferencias ahora ignoradas entre tumores de mama que son muy semejantes desde el punto de vista clínico y anatomopatológico.

Sabemos actualmente que en un tercio de los tumores de mama se observa la sobreexpresión del receptor ERBB2 (HER-2). La proteína MYC y la ciclina D también se sobreexpresan en los tumores de mama. Por el contrario, dejan de expresarse las formas funcionales de una serie de proteínas supresoras como la p53, p16, E-cadherina y algunas proteínas implicadas en la reparación del DNA, como la BRCA-1. Los cambios de expresión no son siempre debidos a modificaciones genéticas, sino que pueden producirse por cambios epigenéticos como la metilación del DNA. Un gen supresor puede estar intacto y aun así dejar de expresarse porque se encuentra hipermetilado. Por este motivo resulta esencial analizar la expresión génica (Gray, 2001).

Una visión panorámica global de la expresión génica puede conseguirse utilizando los denominados "cDNA microarrays" o "micromatrices de cDNA", más popularmente llamados "chips de expresión génica". Si se analiza la expresión génica de un linfocito, podemos hablar de un "linfocchip" y si se trata de la glándula mamaria, de un "mamochip". Los chips de expresión génica se han comparado a pinturas de Mondrian en miniatura, a base de pequeños rectángulos coloreados. Cada rectángulo representa un transcrito particular. El color indica la cantidad expresada: el color rojo indica sobreexpresión; el color verde, expresión disminuida. En una plaquita pueden analizarse miles de transcritos. El análisis nos permite obtener un perfil molecular de la expresión génica de un proceso fisiológico o patológico; en el caso de un tumor el perfil molecular del tumor.

Los resultados de los primeros "mamochips" (Perou, Sorlie et al, 2000) proporcionan información sobre la expresión de 8.102 transcritos en 20 tumores de mama y en la glándula normal. Los transcritos analizados pro-

ceden de los distintos tipos celulares que constituyen la glándula normal y los tumores: células epiteliales (luminales y basales), endotelio y otras células vasculares, células adiposas, células del tejido conectivo, macrófagos y linfocitos. Aunque el número de análisis es aún muy limitado para obtener conclusiones generalizables, cabe destacar algunas de las observaciones realizadas. En los "mamochips" de la glándula mamaria normal destacan los mensajeros expresados en las células epiteliales basales y en las células del tejido adiposo, mientras que es baja la expresión de mensajeros característicos de las células epiteliales luminales. En los "mamochips" de un grupo de tumores se detecta la sobreexpresión del mensajero del receptor de los estrógenos y de un conjunto de mensajeros que se expresan con el mismo. Este grupo de tumores muestra mensajeros característicos de las células epiteliales luminales y no sobreexpresa el mensajero del receptor de membrana Erb-B2. En un segundo grupo de tumores no se detecta el mensajero del receptor de los estrógenos ni el grupo de mensajeros coexpresados con el mismo y se detecta la sobreexpresión de los mensajeros característicos de las células epiteliales basales. Los "mamochips" de un tercer grupo de tumores no detectan, como en el caso anterior, el mensajero del receptor de los estrógenos, ni el grupo de mensajeros coexpresados con el mismo, pero detectan, sin embargo, la sobreexpresión del mensajero del receptor de membrana Erb-B2 y de otros mensajeros que se expresan con este último.

Los patrones de expresión de los tumores de mama son muy variados. Dos muestras del mismo tumor obtenidas en diferentes momentos (p. ej., antes y después del tratamiento quimioterápico), son más parecidas que las muestras de dos tumores distintos. El patrón de expresión génica del tumor primario y sus metástasis es similar. El número de perfiles moleculares obtenidos a partir de un número escaso de muestras nos indica que estamos aún muy lejos de conocer la diversidad de tumores de mama existentes para poder clasificarlos y tra-

tarlos de forma diferencial. Habrá que analizar muchos más tumores para establecer correlaciones entre los perfiles moleculares y la evolución clínica de los tumores.

Se avecina una gran avalancha de información molecular a partir de la tecnología de los "chips". Para integrar esta información resulta más necesario que nunca reforzar el marco conceptual de la fisiología y la patología molecular de la glándula mamaria. Aunque la nueva tecnología abre posibilidades insospechadas, no debe olvidarse que la única información que proporcionan las micromatrices de expresión génica son las variaciones cuantitativas de un conjunto de transcritos que aumentan, disminuyen o no varían de concentración en los tumores. Se trata esencialmente de la anatomía del transcriptoma. De igual forma, el análisis exhaustivo de los cambios del proteoma, sin minimizar su interés, constituye tan sólo un perfil molecular, un paso previo necesario en la adquisición del conocimiento funcional. Sólo este último constituye el verdadero hilo de Ariadna que nos permitirá avanzar en el laberinto de los circuitos que controlan la expresión génica y que proporcionará, en definitiva, los nuevos criterios para el diagnóstico precoz y la terapia preventiva y curativa del cáncer de mama.

REFERENCIAS

- Gray JW. Translational breast cancer research in the post-genomic world. *Nature Medicine*, 2001; DOI: 10.1038/20000258. Disponible en: http://www.nature.com/nm/special_focus/bc/index2.html
- Mezquita C. Desarrollo e Involución de la Mama Normal. Fisiología y Patología Mamaria en un Chip, 2000. Disponible en: <http://www.fisiologia.net/senol/BMGM.htm>
- Perou CM, Sorlie T et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52.

Cristóbal Mezquita Pla

Fisiología Humana: Genética Molecular.
Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona