

Científics espanyols presenten el genoma de la leucèmia més comuna

L'avenç aclareix com s'origina la malaltia i obre la via per millorar les teràpies

JOSEP CORBELLA
Barcelona

Les persones amb leucèmia que tenen un gen mutat anomenat NOTCHI a les seves cèl·lules tumorals solen tenir una evolució pitjor que les que no tenen mutacions en aquest gen. Per tant, analitzar el gen NOTCHI pot indicar si un pacient té a priori un pronòstic més bo o més dolent. I, encara més important, permetrà oferir-li en el futur fàrmacs que contrarestin les mutacions del gen NOTCHI per millorar el tractament de la leucèmia.

Aquesta és una de les primeres conclusions que es desprenen de l'anàlisi del genoma de les cèl·lules de la leucèmia, que va presentar ahir en línia la revista *Nature*. La investigació suposa la principal contribució espanyola al Consorci Internacional del Genoma del Càncer. Hi han participat tretze institucions científiques espanyoles i una britànica sota la direcció d'Elias Campo, de l'institut de recerca IdIBaps de l'hospital Clínic, i de Carlos López-Otín, de la Universitat d'Oviedo.

Els investigadors s'han centrat en la leucèmia limfàtica crònica, el tipus més comú de leucè-



Carlos López-Otín i Elias Campo, directores de la investigació

mia, del qual a Espanya es diagnostiquen més de mil casos nous cada any. L'objectiu és seqüenciar el genoma sencer de les cèl·lules tumorals de 500 pacients. Ara per ara només han seqüenciat els de quatre.

A partir d'aquests quatre primers pacients, s'han identificat 46 mutacions genètiques sospi-

tosos de tenir un paper important en l'origen o la progressió de la leucèmia. Per saber quines podien ser importants, els investigadors han fet una ronda de reconeixement de sospitosos amb cèl·lules de 363 pacients més. És a dir, han agafat cèl·lules d'aquests pacients i han mirat si hi reconeixien les mateixes muta-

Investigació dels 50 càncers més freqüents

■ El projecte Genoma de la leucèmia s'emmarca en el Consorci Internacional del Genoma del Càncer. Aquesta iniciativa, que es va posar en marxa el 2008 i de la qual formen part vint països, preveu seqüenciar els genomes de les cèl·lules tumorals de 500 pacients de cadascuna de les 50 menes de càncer més freqüents. El de la leucèmia és l'únic dels cinquanta genomes liderat des d'Espanya.

cions. No han analitzat el genoma sencer d'aquests pacients, sinó només les 46 mutacions possibles.

La gran majoria d'aquestes mutacions han resultat ser esporàdiques. Però n'hi ha quatre que s'han trobat de manera recurrent en cèl·lules de diferents pacients. La més freqüent

és la del gen NOTCHI, que s'ha trobat en un 12% dels pacients. Hi ha tres mutacions més que s'han trobat en més del 3% de pacients.

"És evident que encara no hem trobat totes les mutacions importants, perquè hi ha prop d'un 80% de pacients en els quals no hem trobat cap de les quatre", admet Elias Campo. "El que veiem és que la leucèmia és una malaltia genèticament molt heterogènia, s'hi poden produir moltes mutacions diferents i cadascuna afecta un percentatge relativament baix de pacients". L'esperança dels investigadors és que, encara que les mutacions siguin molt variades, conflueixin en uns quants mecanismes bàsics de funcionament de les cèl·lules. Així, amb un únic tractament que reparés un d'aquests mecanismes n'hi podria haver prou per contrarestar desenes de mutacions diferents.

L'objectiu final de la investigació és traslladar els resultats obtinguts a fi de millorar el tractament dels pacients, destaca Elias Campo. Amb només vuit genomes seqüenciats fins ara -els quatre presentats a *Nature* i uns altres quatre que s'han completat posteriorment-, "caldrà esperar a analitzar més genomes per tenir una visió que sigui més àmplia", adverteix Carlos López-Otín.

Però "el temps d'espera serà curt", afegeix. Els investigadors van necessitar vuit mesos per seqüenciar els dos primers genomes, quatre mesos per als dos següents i preveuen haver-ne acabat 50 a finals d'any. ●

Luz sobre el origen de la leucemia

Científicos españoles descubren cuatro genes implicados en la enfermedad

ALICIA RIVERA
Madrid

Los mecanismos profundos de la leucemia linfática crónica, la más común en adultos en países occidentales y que se diagnostica a más de 1.000 pacientes nuevos cada año en España, empiezan a desvelarse con el descubrimiento de cuatro genes que deben estar implicados en la enfermedad. Los han descubierto científicos españoles y para ello han secuenciado —deletreado— y analizado los genomas completos de células de cuatro pacientes afectados por este cáncer. Además, han contrastado sus resultados con otros 363 enfermos del mismo tipo de leucemia. Es el resultado del trabajo internacional de secuenciación de genomas de cánceres y el hallazgo se da a conocer esta semana en la revista *Nature*, que adelanta ahora su publicación.

"Este es, que sepamos, el primer análisis completo de leucemia linfática crónica combinando secuenciación completa del genoma con características e implicaciones clínicas", afirman en su artículo los investigadores, liderados por Carlos López-Otín y Elias Campo, de la Universidad de Oviedo y del Hospital Clínico de Barcelona, respectivamente.

Estos destacan el gran potencial de estas técnicas genéticas en la lucha contra el cáncer, pero advierten de que son necesarias más investigaciones para convertir estos avances en aplicaciones clínicas. El objetivo sería desarrollar terapias personalizadas y efectivas para tratar a los pacientes.

Se sabe que la leucemia linfática crónica se debe a la proliferación incontrolada de los linfocitos B (células esenciales del sistema inmunológico) de los pacientes, explica Campo en un comunica-

do del Ministerio de Ciencia e Innovación. La sufre alrededor de uno de cada 10.000 adultos. "Sin embargo, se desconoce qué mutaciones la provocan", añade.

Los equipos españoles, mediante análisis comparativos de los genomas, han identificado cuatro genes que están recurrentemente mutados en los casos de esta forma común de leucemia. Se trata de los genes NOTCH1, MYD88, XPO1 y KLHL6, "y las mutaciones en los tres primeros parecen ser probables cambios onco-

génicos que contribuyen a la evolución clínica de la enfermedad", explica *Nature*.

Los científicos han secuenciado los más de 3.000 millones de nucleótidos, las unidades químicas del genoma, y cada uno lo han leído al menos 30 veces para evitar errores. Para identificar las mutaciones, han secuenciado los genomas completos de las células tumorales de los cuatro pacientes y los han comparado con los genomas de las células sanas de los mismos individuos.

"Esta aproximación nos ha permitido comprobar que cada tumor ha sufrido unas 1.000 mutaciones en su genoma. El posterior análisis de los genes mutados en un grupo de más de 300 pacientes permitió identificar cuatro genes cuyas mutaciones provocan el desarrollo de este tipo de leucemia", comenta López-Otín.

Una docena de instituciones de investigación integran el consorcio Español para el Estudio del Genoma de la Leucemia Linfática Crónica que ahora presenta estos resultados de su trabajo. Este trabajo "podría reestructurar nuestra comprensión de la biología del cáncer, con directas aplicaciones en aplicaciones clínicas", escriben los investigadores en *Nature*.

38 proyectos, 11 países

El Consorcio Internacional de Genomas del Cáncer (ICGC, en sus siglas en inglés) se puso en marcha a finales de 2008 con la participación de ocho equipos internacionales de investigación, incluido el español dedicado a la leucemia linfática crónica, explica el Ministerio de Ciencia e Innovación, que financia el consorcio español con 10 millones de euros.

Este año están ya en marcha 38 proyectos del ICGC en 11 países. El objetivo es obtener la des-

cripción genómica de 50 tipos o subtipos de tumores.

Diferentes consorcios se están ocupando de los tumores de vejiga, sangre, huesos, cerebro, cáncer de mama y cervical, colon, cabeza y cuello, riñones, hígado, pulmones, cavidad bucal, ovarios, páncreas, próstata, piel, tejidos blandos, estómago y útero. El compromiso es "poner los datos que se obtienen a disposición de toda la comunidad científica lo más rápidamente posible".

Desxifren el genoma d'un tipus de leucèmia

Redacció
MADRID

Científics catalans i espanyols han seqüenciat el genoma complet de pacients amb leucèmia limfàtica crònica i han identificat mutacions que aporten noves claus sobre aquesta malaltia. Es tracta del tipus de leucèmia més comú en països occidentals, amb més de mil nous casos diagnosticats cada any a l'Estat espanyol.

L'estudi, que va publicar ahir la revista *Nature*, està dirigit pels investigadors Elias Campo, de l'hospital Clínic i la Universitat de Barcelona, i Carlos López-Otín, de la Universitat d'Oviedo, i suposa una "fita" en la investigació a l'Estat espanyol, i un important avenç en la lluita contra el càncer, segons el Ministeri de Ciència i Innovació en un comunicat. En el treball han participat més de 60 investigadors del Consorci Espanyol del Genoma de la Leucèmia Limfàtica Crònica. Representa la primera contribució de l'Estat espanyol al Consorci Internacional del Genoma del Càncer, en el qual participen científics d'onze països. ■

NUÑO DOMÍNGUEZ
MADRID

Un gran consorcio de investigadores españoles aporta hoy el retrato más detallado que se ha tenido hasta ahora de la leucemia linfocítica crónica (LLC), el tipo de cáncer sanguíneo más común en los países desarrollados.

A pesar de ser tan habitual (en España se diagnostican mil casos al año), aún se ignoran las causas de esta dolencia, que daña los glóbulos blancos de la sangre y debilita el sistema inmune. Los investigadores creen que esta variante de la enfermedad que afecta, en la mayoría de los casos, a personas de edad avanzada se debe a un cúmulo de factores genéticos y externos que aún están muy lejos de ser descifrados.

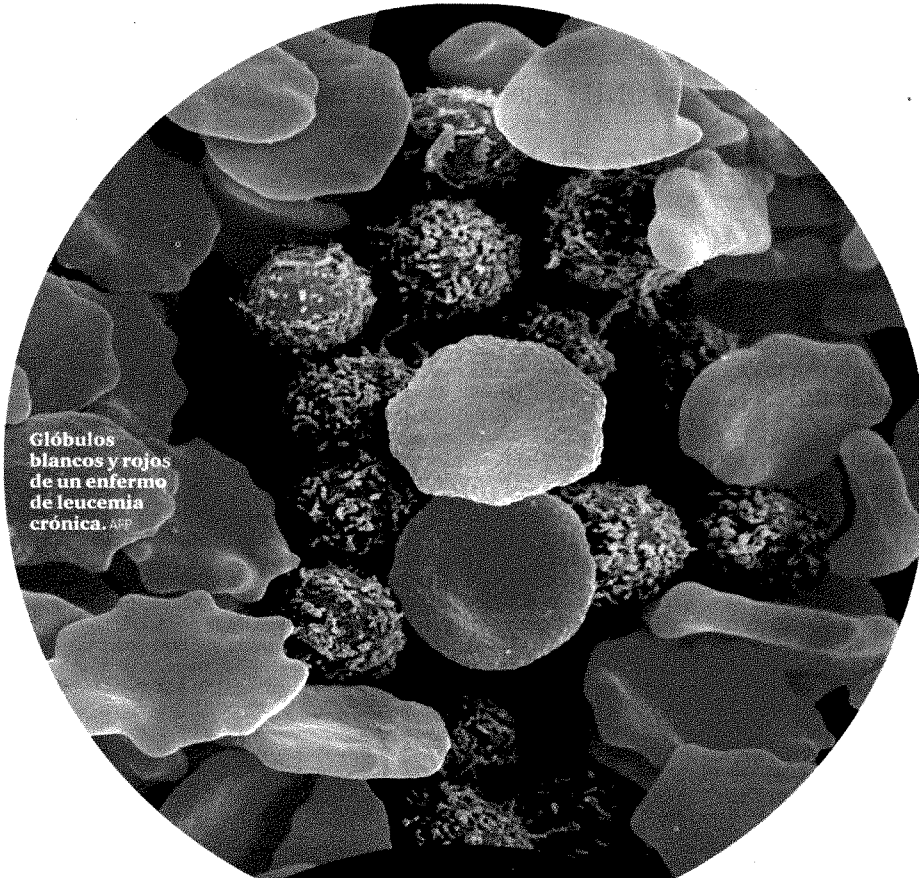
En un estudio publicado hoy en *Nature*, más de 60 investigadores aportan los cuatro primeros genomas completos de tantos otros enfermos de LLC. El ADN de sus células ha permitido identificar cuatro genes que parecen estar involucrados en muchos casos y que podrían ser causantes de la enfermedad.

“Nunca se había hecho un estudio tan global”, señala Carlos López-Otín, investigador de la Universidad de Oviedo y uno de los coordinadores del trabajo. “Seguramente haya muchas más mutaciones involucradas, pero estas cuatro son recurrentes”, resalta.

El trabajo forma parte del Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer (ICGC), el mayor proyecto mundial contra este conjunto de enfermedades. Pretende secuenciar genomas de pacientes que sufren 35 tipos de tumores y en él participan España y otros diez países.

A pesar de la importancia del estudio, la imagen de conjunto sobre la LLC es aún borrosa y será necesario analizar muchos más pacientes para enfocarla. “Seguramente este cáncer sea más complejo y heterogéneo de lo que pensábamos”, reconoce el médico del Hospital Clínic de Barcelona Elías Campo, el otro coordinador del estudio. Las cuatro mutaciones detectadas hasta el momento podrían ser representativas de hasta el 20% de los casos de esta leucemia, apunta Campo. “Aún nos queda descubrir los genes involucrados en el otro 80% de los casos y no sabemos cuántos serán en total”, advierte.

El objetivo final es obtener los genomas de 500 pacientes. Esto podría aclarar cuánto es genético y cuánto ambiental en el desarrollo de esta misteriosa enfermedad y también saber cómo influyen en ella los antecedentes familiares.



Glóbulos blancos y rojos de un enfermo de leucemia crónica. AFP

60 científicos españoles PONEN CERCO A LA LEUCEMIA

Un consorcio de laboratorios secuenciar por primera vez el genoma de cuatro enfermos con la variante crónica de cáncer sanguíneo más frecuente en países desarrollados // Señalan cuatro genes que podrían causar la dolencia

Conocer todos estos detalles permitirá desarrollar una nueva generación de tratamientos. Los métodos actuales para atajar esta dolencia, basados principalmente en la quimioterapia, no son específicos, es decir, que matan tanto células enfermas como sanas. Con un perfil detallado de los genes que causan la LLC, los médicos esperan poder generar medicamentos que acierten en el centro de la diana sin causar daños colaterales.

El estudio, en el que han participado más de una decena de centros de investigación españoles, se basa en una comparación sencilla a simple vista. Primero se secuenció el genoma completo de un paciente tomado de una célula sana de su cuerpo. Después se hace lo mismo con el de una célula enferma. Al poner frente a frente ambas secuencias deben surgir las diferencias que indiquen por qué y cómo se desarrolla la enfermedad. Cuantas más secuencias haya, más detallado será el retrato del cáncer. Según López-Otín, el equipo tiene ya 25 genomas completos, aunque no publicados. Cada una de esas secuencias está compuesta por 3.000 millones de unidades de ADN. Para procesarlas ha sido necesario el *MareNostrum*, el ordenador más potente de España y uno de los más rápidos de Europa. El proyecto ha costado 15 millones de euros, diez de ellos aportados por el Ministerio de Ciencia e Innovación y otros cinco en especie por el Centro Nacional de Análisis Genómico, que ha secuenciado el ADN.

Sin defensas

La leucemia crónica ataca a la médula ósea, el tejido en el interior de los huesos encargado de fabricar todos los componentes de la sangre. Entre sus productos están los glóbulos blancos, claves para el funcionamiento del sistema inmune, y, entre estos, los linfocitos. La LLC produce linfocitos defectuosos que no son capaces de luchar contra infecciones como deberían, dejando al paciente expuesto a infecciones.

El estudio ha abarcado los dos tipos conocidos. Uno es lento y puede desarrollarse sin síntomas durante meses o años. El otro es más rápido y tiene “peor pronóstico”, señala Campo. Ambos tipos estaban representados entre los cuatro pacientes secuenciados, en los que se detectaron decenas de genes mutados. Cuando los investigadores rastrearon esos genes mutados en otros 336 pacientes, cuatro de ellos aparecieron con frecuencia. “Mi intuición es que vamos a encontrar un número importante de genes, pero con

baja frecuencia, de modo que un 10% ya sea una aparición alta", señala López-Otín.

Genes conductores

"Es un estudio muy importante, el primero que ha hecho secuenciación completa de la LLC", señala el oncólogo Carlo Croce, que dirige el programa de genética molecular del CRC, un consorcio estadounidense de investigación que también busca las causas de esta enfermedad. Su equipo ha detectado un gen, llamado TCL1, que parece ser uno de los que provocan la leucemia crónica, pero que sólo parece activo en "tres casos entre 300", reconoce Croce. "En este tipo de trabajos es muy importante saber si los genes mutados son conductores", es decir, causantes de la dolencia, advierte Croce. "Al menos dos de los que hemos detectado son conductores", asegura López Otín. "Seguramente haya muchos otros genes relacio-

Las mutaciones podrían explicar el 20% de los casos, según Elías Campo

El objetivo final es analizar 500 pacientes y generar fármacos específicos

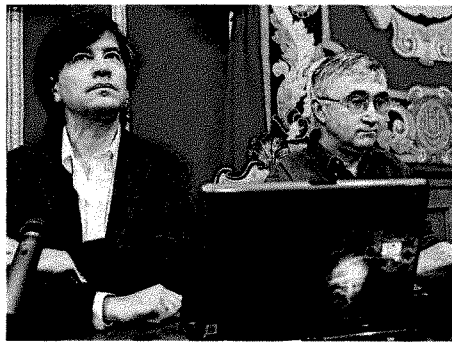
El proyecto, que finaliza en 2012, ha costado 15 millones de euros

nados con la enfermedad; sólo estudios como este pueden aportar pruebas importantes", resalta Croce.

"Hacen falta más estudios para identificar todos los genes involucrados en la LLC, pero este trabajo apunta a una nueva era en la que comenzaremos a subdividir a los pacientes basados en las mutaciones que causan su enfermedad y desarrollemos terapias específicas", opina Jennifer Brown, directora del Centro de LLC del Hospital Dana-Farber de la Universidad de Harvard (EEUU).

Es un futuro "sin fecha", según Campo, pero que "no está tan lejos", según López-Otín. "Los pacientes que tengan mutaciones en los genes que hemos detectados tienen ya la oportunidad de participar en ensayos clínicos", señala. Se trata de proyectos aún experimentales de los que podría salir la nueva y ansiada generación de fármacos sin daños colaterales. *

LOS PROTAGONISTAS

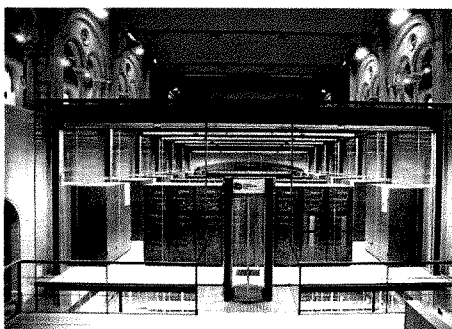


> **CARLOS LÓPEZ OTÍN**
> **UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

> Este catedrático de Bioquímica y Biología Molecular ha hecho casi de todo en su laboratorio. Sus estudios han permitido secuenciar el genoma del orangután o del pinzón cebrado, siempre con la vista puesta en encontrar pistas para tratar enfermedades como el cáncer, el alzhéimer o el autismo, entre otras. Sus investigaciones también han iluminado enfermedades menos frecuentes, como la progeria. El año pasado, presentó el proyecto para secuenciar a pacientes de leucemia linfocítica crónica junto a su nuevo compañero, el médico Elías Campo.

> **ELÍAS CAMPO**
> **HOSPITAL CLÍNIC**

> Elías Campo es uno de los pocos médicos que puede decir que ha observado un nódulo regio. Fue el año pasado, cuando analizó el pulmón del Rey Juan Carlos y descartó que hubiera cáncer. Campo, director clínico del Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB) del Clínic, controla un banco con numerosas muestras de tumores que son las que está usando para avanzar el trabajo sobre leucemia linfocítica crónica, que coordina junto a López Otín. El equipo espera obtener genomas completos de 500 pacientes de esta enfermedad.



El superordenador 'MareNostrum'. EDU BAYER

De los bits a los neandertales

El Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer (ICGC) en el que participa España quiere secuenciar el genoma de 25.000 pacientes de cáncer. Por ahora hay 35 equipos nacionales analizando tantos otros tipos de tumores, pero se quiere elevar esa cifra a 50. China se centra en el cáncer gástrico, Reino Unido en el de mama, India en el de boca y EEUU en otros 16 tipos. Las 3.000 millones de piezas que compone cada uno de los genomas del proyecto español se manejaron gracias a la potencia de cálculo del ordenador

'MareNostrum' en Barcelona. Pero, para analizarlos en detalle, era necesaria además una herramienta bioinformática nueva capaz de analizar "billones de datos", explica Carlos López Otín. Fue su laboratorio el que creó 'Sidrón', el programa que ha permitido analizar en detalle los genomas de los enfermos y encontrar los genes asociados a la dolencia. El nombre rinde homenaje a la cueva de El Sidrón, en Asturias, cuyos fósiles contribuyeron el año pasado a la secuenciación del genoma del neandertal.

El genoma de la leucemia linfática crónica, descifrado

Científicos españoles aportan las claves de la enfermedad

L. R.

MADRID- Un paso más hacia el objetivo de lograr curar una enfermedad mortal, que cada año afecta a más personas en nuestro país. Un colectivo de investigadores españoles ha secuenciado el genoma completo de pacientes con leucemia linfática crónica. Además, ha identificado mutaciones que aportan nuevas claves sobre esta enfermedad, que es la más común de los tipos de leucemia en países occidentales. En España, cada año son diagnosticados más de mil nuevos enfermos.

La revista «Nature» publicó ayer un estudio que supone un importante avance para la lucha contra el cáncer, dirigido por los investigadores Elías Campo, del Hospital Clínic y la Universidad de Barcelona, y Carlos López-Otín, de la Universidad de Oviedo, y que también ha contado con la participación de más de 60 investigadores del Consorcio Español del Genoma de la Leucemia Linfática Crónica. Representa la primera contribución de España al Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer (ICGC), el mayor proyecto de investigación contra el cáncer de la historia y en el que participan científicos de 11 países para secuenciar los 50 tipos de cáncer más importantes.

Elías Campo explica que la causa de esta enfermedad es la proliferación incontrolada de los linfocitos B, pero el problema es que «se desconoce qué mutaciones la provocan». Los avances de la bio-



LA IMAGEN

Los investigadores dicen que cada tumor ha sufrido mil mutaciones

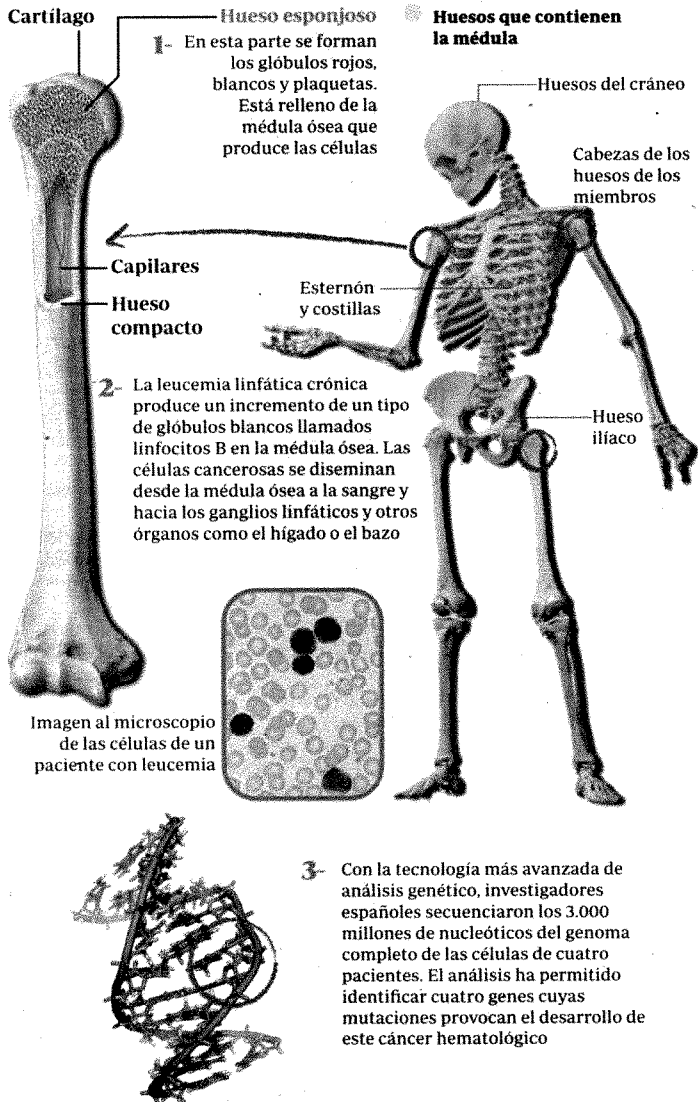
logía molecular del cáncer durante las últimas décadas han permitido determinar que se trata de una enfermedad producida por la acumulación de daños genéticos en las células, pero hasta ahora la identificación de esos cambios era un proceso lento y laborioso.

Genoma secuenciado

Los investigadores han conseguido secuenciar los 3.000 millones de nucleótidos del genoma completo de las células tumorales de cuatro pacientes, para compararlo

posteriormente con la secuencia del genoma de las células sanas de los mismos. López-Otín asegura que esta aproximación ha permitido comprobar «que cada tumor ha sufrido unas mil mutaciones en su genoma». Además, revela que el análisis de los genes mutados de 300 pacientes más «permitió identificar cuatro genes cuyas mutaciones provocan el desarrollo de este tipo de leucemia», utilizando programas especializados desarrollados en la Universidad de Oviedo.

Avance en la lucha contra la leucemia linfática crónica



Investigadores españoles obtienen el mapa genético de la leucemia

► El estudio identifica cuatro nuevos genes que provocan el desarrollo del cáncer hematológico

N. RAMÍREZ DE CASTRO/E. ARMORA
MADRID/BARCELONA

Las células de cuatro pacientes anónimos han permitido escribir las primeras páginas del diccionario genético de la leucemia linfática crónica, la leucemia más frecuente en nuestro país y el resto de países occidentales. A partir de estas muestras, un equipo de científicos españoles, dirigido por Carlos López-Otin, de la Universidad de Oviedo y Elías Campo, del Hospital Clínic de Barcelona, ha descifrado el genoma completo del tumor e identificado cuatro nuevas mutaciones genéticas que conducen a su desarrollo. Se trata de un gran paso que abre la puerta al desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos y alimenta la esperanza de controlar la leucemia. La investigación en la que han participado 12 instituciones y más de 60 investigadores, en su mayoría españoles, se presenta en la revista «Nature».

La leucemia linfática crónica produce un incremento de un tipo de glóbulos blancos llamados linfocitos B en la médula ósea. Las células cancerosas se diseminan desde la médula ósea a la sangre y hacia los ganglios linfáticos y otros órganos como el hígado o el bazo. Su desarrollo acaba debilitando el sistema inmune, las defensas del organismo. Se sabe que el cáncer surge de la acumulación de daños genéticos, pero se desconoce cuántas y qué mutaciones son necesarias para generarlo.

El trabajo del grupo español responde a estas preguntas. Con la más avanzada tecnología de secuenciación genética, han comparado el ADN de las células tumorales de cuatro pacientes con sus células sanas. Esta primera aproximación ha mostrado un cáncer más complejo de lo que podía intuirse. Han salido a la luz mil mutaciones errada uno de los genomas estudiados, potencialmente capaces de desencadenar la enfermedad. La buena noticia es que en esa maraña de errores de genéticos se han encontrado varios que son recurrentes. Las alteraciones más significativas de los genomas tumorales de los cuatro pacien-

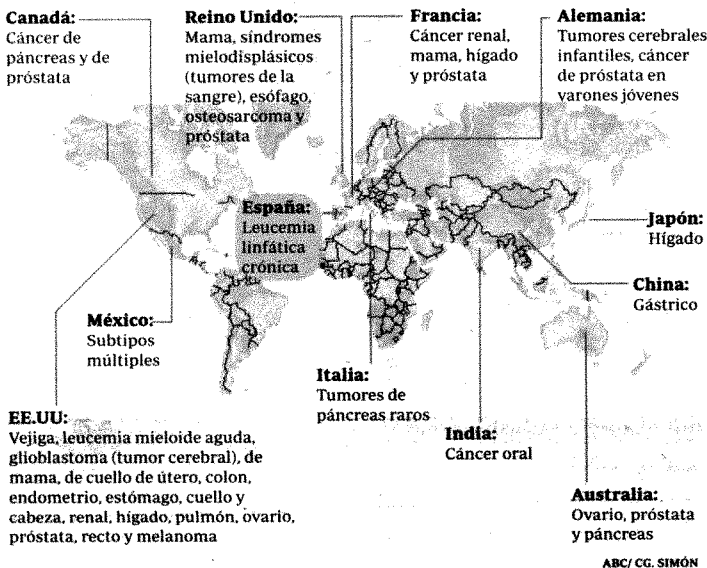
tes se buscaron en 300 pacientes más, hasta identificar cuatro nuevos genes, cuyas alteraciones son las que originan la aparición de la leucemia más común. «Una vez identificadas estas mutaciones, podemos trabajar en la búsqueda de fármacos que sean capaces de neutralizar estas mutaciones y detener el avance de la enfermedad», avanza Elías Campo. El objetivo del grupo español es extender estos estudios genómicos a 500 enfermos más. «Pero las conclusiones de esta primera fase son tan determinantes que permiten avanzar en paralelo en tratamientos de choque para detener la dolencia», explica.

Un proyecto, doce países

Los trabajos del grupo español para el estudio del genoma de la leucemia están financiados por el Ministerio de Ciencia, que ha aportado 10 millones de euros al proyecto. Pero no es una iniciativa en solitario de España y dedicada en exclusiva a este tumor hematológico. Hace tres años científicos de 12 países emprendieron un proyecto ambicioso que busca analizar el genoma de los 50 tipos de cáncer con mayor impacto social (tumores de mama, páncreas, piel, riñón, cerebro, hígado...). Así nació el Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer, una iniciativa en equipo de gobiernos y grupos científicos de cuatro continentes que busca arrancarle todos los secretos genéticos al cáncer. La tarea es ingente y trata de secuenciar el genoma de 500 pacientes por cada tumor, 25.000 en total. En estos momentos, están en marcha 38 proyectos y hay 17.000 genomas tumorales en estudio, como el de la leucemia del grupo español.

Cuando se ponga fin a este macroproyecto se habrán desentrañado muchos de los secretos genéticos del cáncer. Se tendrá un gran manual del cáncer en el que se podrá distinguir entre las mutaciones que no influyen en la formación de un tumor de las que juegan un papel determinante. Con el tiempo, la tecnología estará al alcance de todos y cada paciente podrá tener el genoma de su tumor, un perfil personal de ese gran manual genético.

El proyecto de los 25.000 genomas del cáncer



Científicos españoles identifican los genes que causan la leucemia

Descifran el genoma del cáncer sanguíneo más común en los países occidentales ● El descubrimiento permitirá desarrollar nuevos fármacos

Amparo Ledo. Madrid

Un grupo de científicos españoles acaba de dar un paso de gigante en la lucha contra el cáncer. Concretamente contra la leucemia linfática crónica, la neoplasia de la sangre más común en los países occidentales. Sólo en España, cada año se diagnostican más de 1.000 nuevos pacientes.

El trabajo, publicado hoy en la revista *Nature* y dirigido por los investigadores Elías Campo, del Hospital Clínico y la Universidad de Barcelona, y Carlos López-Otín, de la Universidad de Oviedo, logra secuenciar el genoma completo de pacientes con esta leucemia e identifica mutaciones que aportan nuevas claves sobre la enfermedad.

“Se sabe que la causa de la enfermedad es la proliferación incontrolada de los linfocitos B de los pacientes. Sin embargo, se desconoce qué mutaciones la provocan”, explica Campo. “Y este es el primer análisis global de los cambios genéticos responsables de generar la enfermedad”, añade López-Otín.

En España se diagnostican más de 1.000 nuevos pacientes al año

El estudio representa la primera contribución de España al Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer, el proyecto más importante de la historia en la investigación contra esta enfermedad, en el que participan científicos de 11 países para secuenciar los 50 tipos de cáncer más importantes.

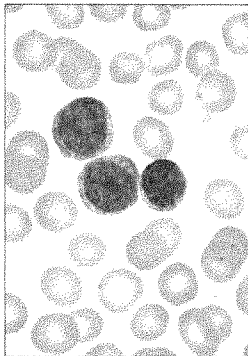
El mapa de la vida

El genoma humano está formado por más de 3.000 millones de unidades químicas llamadas nucleótidos. Al secuenciar el genoma, cada nucleótido se lee al menos 30 veces para verificar que la lectura es la correcta, y así poder asignar con total certeza las mutaciones identificadas.

En este trabajo, los investigadores han secuenciado los 3.000 millones de nucleótidos del genoma completo de las células tumorales de cuatro pacientes y lo han comparado



Los codirectores del trabajo publicado hoy en 'Nature', Carlos López-Otín y Elías Campos.



Células de un paciente.

con la secuencia del genoma de las células sanas de los mismos individuos.

“Esta aproximación nos ha permitido comprobar que cada tumor ha sufrido unas 1.000 mutaciones en su genoma” aclara Carlos López-Otín. “El posterior análisis de los genes mutados en un grupo de más de 300 pacientes permitió identificar cuatro genes cuyas mutaciones provocan el desarrollo de este tipo de leucemia”, revela.

Los avances de la biología molecular del cáncer han permitido determinar que se trata de una enfermedad producida por la acumulación de daños genéticos en las células normales, pero hasta ahora la identificación de esos cambios era un proceso lento y laborioso. Sin embargo, los equipos de última generación para la secuenciación de genomas han acelerado el proceso

DIAGNÓSTICO PRECOZ

Un tratamiento personalizado

“Los primeros resultados generados en los estudios de secuenciación de genomas completos, como el nuestro sobre la leucemia linfática crónica, demuestran que podemos descubrir las mutaciones responsables del desarrollo del cáncer en cada paciente”, explica el catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Oviedo, Carlos López-Otín. Esta información ofrece los elementos necesarios para establecer unos diagnósticos más precisos y precoces. Y no sólo eso. También permitirá diseñar nuevos fármacos dirigidos a neutralizar las mutaciones y sus efectos. Es el primer paso para que los pacientes puedan tener tratamientos personalizados.

hasta poder secuenciar seis genomas humanos en un día. El análisis del extraordinario volumen de datos generado en este proyecto ha requerido la creación de programas especializados. Sidrón es el nombre de la herramienta informática desarrollada en

Cada tumor sufre unas 1.000 mutaciones en su genoma

la Universidad de Oviedo, esencial para identificar las mutaciones presentes en los genomas tumorales.

Práctica clínica

“El conocimiento de las mutaciones más frecuentes responsables del desarrollo de esta

enfermedad puede beneficiar a un grupo muy importante de pacientes”, apunta López-Otín, pero “aún es prematuro traducir estos resultados a la práctica clínica”. Uno de los objetivos fundamentales es distinguir entre las mutaciones que son necesarias para el desarrollo del cáncer y las que puedan tener una relevancia limitada o nula. “Esta distinción no es fácil, pero en el momento actual tenemos criterios que nos permiten seleccionar mutaciones con ese posible papel clave en la aparición del tumor. En este trabajo ya se han identificado algunas de estas mutaciones cruciales y sobre ellas se van a realizar los primeros estudios de aplicaciones”, puntualiza el investigador. Este es el camino. Como diría el título de una de sus conferencias: “Los genes del cáncer. Conocer para curar”.