

# Los sarcomas, arquetipos de cáncer

Aunque raros, los cánceres de músculo, hueso o tejido adiposo portan los mismos errores moleculares que otros tumores.

Ello les convierte en candidatos ideales para el descubrimiento de nuevas terapias

Igor Matushansky y Robert G. Maki

**E**n 1996, una mujer finlandesa de 50 años que venía padeciendo leves dolores de estómago acudió a su médico en Helsinki. Le descubrió una enorme masa abdominal. Su estado fue empeorando. En exámenes posteriores se hallaron en su estómago tumores de entre 7 y 10 centímetros de diámetro, además de multitud de pequeños nódulos característicos de un cáncer en fase de expansión. Los cirujanos extirparon todo lo que encontraron. Aun así, el diagnóstico era desalentador: se trataba de un tumor de la estroma gastrointestinal (GIST), un cáncer del tejido conjuntivo del intestino que, inevitablemente, tendría consecuencias mortales si la cirugía fallaba.

Dos años después, el cáncer reapareció. Los cirujanos volvieron a intervenirla para extirpar unos bultos en el hígado y en la pared abdominal. Ese mismo año, en otra operación se extirparon más tumores en el hígado y en el ovario. Los médicos trataron de frenar la proliferación celular con una avalancha de sustancias quimioterapéuticas combinadas (durante cinco meses se sometió a siete ciclos en los que se utilizaron cuatro medicamentos distintos), aunque sin éxito. A medida que el cáncer avanzaba, bloqueaba el intestino. Ello requirió una nueva operación. Cuando los cirujanos intentaron cortar el bloqueo, se encontraron con otros 45 tumores, que hubo que extirpar. La paciente comenzó a tomar grandes dosis diarias de dos fármacos punteros que reforzaban el sistema inmunitario. El efecto fue magro.

Habiendo agotado otras posibilidades, el oncólogo de la mujer, Heikki Joensuu, del Hospital Clínico de la Universidad de Helsinki, sugirió la administración de un medicamento experimental, el STI571, que acababa de pasar a la fase I en los ensayos contra la leucemia mielógena crónica, un tipo de cáncer distinto del que padecía su paciente. Constituía un intento desesperado de salvarle la vida; pese a la falta de datos clínicos que lo avalaran, el hospital lo autorizó.

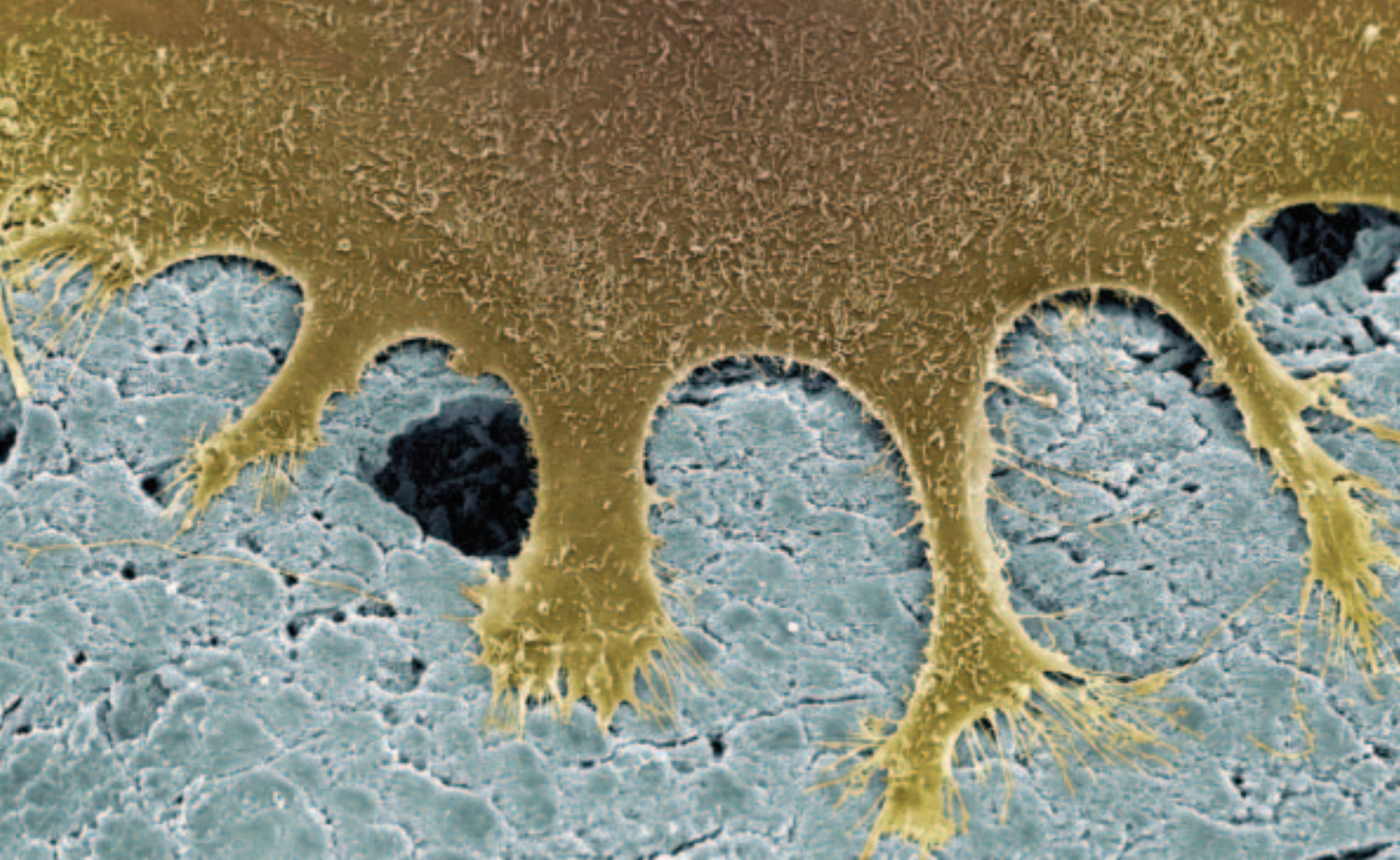
Dos semanas después, una prueba de resonancia magnética mostró una reducción del 40 por ciento en los tumores. Dos meses más tarde habían vuelto a reducirse otro tanto. A los ocho meses, su tamaño seguía disminuyendo; alrededor de la cuarta parte eran ya indetectables. Y no sólo eso, las células tumorales residuales habían dejado de dividirse y ya no presentaban las alteraciones moleculares propias de un cáncer. La mejoría fue increíble.

¿Qué llevó a Joensuu a decidirse por este fármaco? La respuesta reside en la base molecular del GIST: la proteína anómala que provocaba el tumor de su paciente guardaba semejanza con la que originaba la leucemia para la cual se había aprobado el medicamento. Además, algunos estudios indicaban que el STI571 funcionaría en ambos tipos de proteínas (al menos en una placa de cultivo). Al final, parte importante de este éxito debe atribuirse a la colaboración de un gran número de expertos: médicos y científicos de Helsinki, de la Universidad de Turku, del Instituto de Tecnología de Massachusetts, de Harvard, de la Universidad de Ciencias de la Salud en Oregón y de la compañía farmacéutica Novartis, que había fabricado el compuesto (denominado ahora imanitib y comercializado bajo el nombre de Gleevec).

¿Constituye este medicamento la tan anhelada “bala mágica”, es decir, la cura para todos los tipos de cáncer? No. Pero el caso muestra cómo los descubrimientos obtenidos en los laboratorios de investigación se explotan rápidamente en la práctica clínica. Puede considerarse un fruto adelantado de lo que promete ser una enorme cosecha de avances médicos derivados de dos decenios de acelerados progresos en el campo de la biología celular. Aunque nunca se es suficientemente precoz.

## Divide y vencerás

En 2005, en EE.UU., se diagnosticó cáncer a casi dos millones y medio de personas; de ellas, unas 570.000 murieron. El cáncer se convirtió en la principal causa de



muerte en individuos menores de 85 años, por encima de las enfermedades coronarias. Aunque las cifras resultarían todavía más impresionantes si no fuera por la medicina moderna, los tratamientos distan todavía de haber alcanzado un nivel adecuado.

La cirugía, la radioterapia y la quimioterapia constituyen los tres pilares del tratamiento contra el cáncer. De estos tres, la quimioterapia es la menos discriminadora. Mientras que la extirpación quirúrgica y la radioterapia tienen un efecto localizado, la quimioterapia mata a las células en división en cualquier parte del organismo. Esta se basa en la hipótesis de que las células que se dividen con frecuencia (normalmente las cancerosas) deberían resultar las más afectadas. En algunos casos (en leucemias, por ejemplo), el tratamiento resulta eficaz. Los cánceres que no crecen rápidamente, en cambio, muestran resistencia a la quimioterapia. Además, también las células normales que se dividen con frecuencia (las de los folículos pilosos y las del revestimiento intestinal, por ejemplo) se destruyen, lo que provoca la caída del cabello y diarrea. Existen medicaciones adicionales que alivian algunos de estos

1. DESDE LA DISTANCIA, EL CÁNCER PARECE UNA ÚNICA ENFERMEDAD: células que se dividen de forma incontrolada y desordenada. De cerca, en cambio, presenta una gran diversidad: no sólo porque afecta a varios tejidos, sino porque la transformación de una célula normal en cancerosa se debe a distintas alteraciones génicas. Los sarcomas (una clase de tumor poco común) representan una parte considerable de esa diversidad; muchas de las mutaciones que provocan sarcomas originan también otros tipos de cáncer. Por ello el sarcoma se utiliza como modelo en numerosos estudios de la base molecular del cáncer. Esta imagen coloreada de forma artificial corresponde a una micrografía electrónica de barrido de un tipo de sarcoma: un tumor de células gigantes de hueso (*marrón*) invadiendo tejido óseo sano (*gris*).

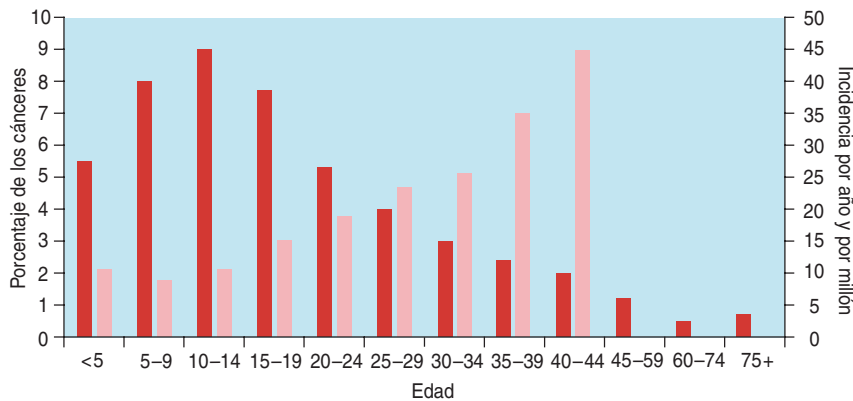
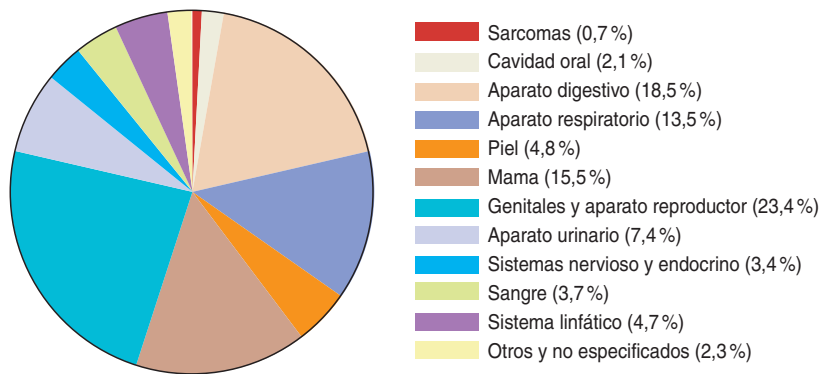
efectos secundarios; sin embargo, no resuelven el problema fundamental: la falta de especificidad.

Aunque las nuevas terapias basadas en los avances de la biología molecular han empezado a llegar a la práctica clínica, el objetivo de la oncología buscado con ahínco, un tratamiento eficaz y, a la vez, específico para las células cancerosas, sigue sin alcanzarse. Antes bien, a medida que ahondamos en los numerosos cambios fisiológicos que diferencian a los diversos tipos de cáncer entre sí y a las células cancerosas de las sanas, la obtención de un tratamiento eficaz parece estar más lejos que nunca.

La heterogeneidad que existe entre los cánceres se refleja en los *sarcomas*. Estos tumores raros pre-

sentan una elevada diversidad; ello les convierte en buenos candidatos para el estudio de terapias contra otras enfermedades malignas. Sólo en EE.UU., más de una docena de hospitales se han especializado en la investigación y el tratamiento de los sarcomas.

La palabra “*σάρκωμα*” aparece en los escritos del médico y filósofo Galeno, que vivió en la segunda mitad del siglo II después de Cristo. En griego, el término *sarcoma* designa una protuberancia carnosa. Hoy se aplica a los cánceres de hueso, músculo, tejido adiposo, cartílago y otros tejidos conjuntivos. En los EE.UU., cada año se diagnostican unos 10.000 nuevos casos de sarcoma, que abarcan 50 tipos distintos



2. LOS SARCOMAS CONSTITUYEN UNA VARIEDAD DE CÁNCER poco común. En 2005, representaron menos del uno por ciento de los diagnósticos de cáncer en EE.UU. (*arriba*). Sin embargo, su prevalencia es mayor entre la población infantil. Exceptuando el sarcoma de Kaposi (que se limita a los más ancianos o a pacientes con el sistema inmunitario hundido), el porcentaje de casos de sarcomas de tejidos blandos es máximo entre los individuos de entre 10 y 14 años de edad (*barras rojas*). En términos absolutos, en cambio, son los ancianos quienes tienen mayor probabilidad de padecer sarcomas de los tejidos blandos (*barras rosas*), pues contraen cáncer con mayor frecuencia que los jóvenes. El número de diagnósticos en función del tipo de tejido procede del libro *Cancer: Facts and Figures 2005* publicado por la Sociedad Americana contra el Cáncer. Se excluyen el carcinoma de células basales y el de células escamosas (dos cánceres de piel). Las incidencias absoluta y relativa de los sarcomas en función de la edad del paciente proceden del artículo que K. H. Albritton publicó en 2005, basado en datos obtenidos entre 1975 y 1999. La incidencia absoluta en personas mayores de 45 años no estaba incluida en ese informe, aunque otros estudios demuestran que este valor sigue creciendo con la edad.

de cáncer, cada uno con una biología característica.

Puesto que cada variedad de sarcoma afecta a un número restringido de individuos, no suelen realizarse estudios que requieran una muestra de pacientes amplia (búsquedas a gran escala de genes de susceptibilidad o grandes ensayos aleatorios). La investigación sobre los mecanismos patológicos de esta enfermedad se funda en estudios reducidos llevados a cabo a escala celular. Merced a ello se sabe más sobre cómo operan los sarcomas de lo que su escasa incidencia podría sugerir. Es proba-

ble que los ensayos clínicos para el tratamiento del sarcoma pongan de manifiesto resultados moleculares obtenidos en los experimentos de laboratorio.

En el Centro del Cáncer Memorial Sloan-Kettering de Nueva York nos proponemos ahondar en los procesos que originan los sarcomas y aprovechar ese conocimiento para el desarrollo de nuevos tratamientos. Nuestro trabajo y el de nuestros colaboradores han dado lugar a varias terapias contra determinados sarcomas. Algunas han resultado eficaces también contra tumores comunes, así

en algunos cánceres de pulmón. Destacaremos aquí algunos avances.

### Translocación cromosómica

Lo mismo que otros tipos de cáncer, los sarcomas son el resultado de mutaciones génicas. Se manifiestan de múltiples formas. Un tipo particular de error génico, la *translocación cromosómica*, es el responsable de varios sarcomas.

Un cromosoma consta de una hebra larga de ADN (longitud que multiplica miles de veces el diámetro de una célula). Cuando una célula humana se dispone a dividirse, copia cada uno de sus 23 pares de cromosomas de suerte tal, que cada célula hija recibe una dotación génica completa. En ocasiones, durante el proceso se rompe una hebra de ADN. En general, la célula repara tales fracturas; si no lo logra, activa el mecanismo de autodestrucción que provoca la *apoptosis*, o muerte celular programada. En algunos casos, sin embargo, la célula une de forma incorrecta dos o más cromosomas, dando lugar a una *translocación*. Si ésta elude su propia apoptosis, las células hijas heredan demasiadas copias, o demasiado pocas, del fragmento cromosómico en cuestión. Además, si el ADN se rompe y se repara de forma incorrecta en una región que especifica una proteína, esa valiosa porción del código genético —ese gen— puede quedar inutilizado, dejando a la célula con una sola copia, la que permanece en el cromosoma intacto de la pareja. Otra posibilidad es que el ADN reparado de forma incorrecta codifique una “proteína de fusión”, constituida por las secuencias de dos genes fusionados en uno solo. Muchas de estas proteínas de fusión son sencillamente inútiles; algunas, en cambio, pueden resultar peligrosas. Si la proteína original operaba en algún proceso decisivo, como la regulación de la división celular, la proteína de fusión acarreará serios problemas.

Tales episodios de “corte y confección” no ocurren al azar; determinadas translocaciones originan ciertos tipos de cáncer. La herencia anormal de una copia extra del brazo largo del cromosoma 12, por ejemplo, provoca una de las versiones habituales del liposarcoma, cáncer de los tejidos blandos. Gracias a los recientes avan-

ces en el análisis del “perfil génico” (técnica que evalúa la actividad de los genes), se ha identificado la causa de una variante de este sarcoma: el liposarcoma desdiferenciado.

Con dos copias normales del cromosoma 12 más el fragmento extra, las células fabrican un exceso de la proteína que codifica uno de los genes residentes: el gen quinasa 4 dependiente de la ciclina o, en su forma abreviada, *CDK4*. Como su nombre indica, la proteína *CDK4* corresponde a una *quinasa*, una enzima que añade grupos fosfato a otras proteínas para controlar su actividad. Se da la circunstancia de que opera también sobre uno de los interruptores principales de la división celular, el “supresor de tumores del retinoblastoma”, o RB, que actúa a través de E2F, una proteína que se une al ADN. Un exceso de *CDK4* hace que RB presente un exceso de grupos fosfato, con lo que el interruptor de la división celular se queda atascado en la posición de “conectado”, una señal de cáncer.

Una vez desentrañada esta cadena de sucesos, se pensó que el bloqueo de *CDK4* podría aminorar la proliferación del liposarcoma. Uno de los medicamentos candidatos es el flavopiridol, que inhibe a varias

quinasas, incluida la *CDK4*. Gary K. Schwartz y Samuel Singer, del Memorial Sloan-Kettering, han demostrado que este fármaco destruye los liposarcomas en placas de cultivo, así como en ratones portadores de liposarcomas humanos. En la actualidad, se está ensayando el flavopiridol para el tratamiento de diversos tipos de cáncer.

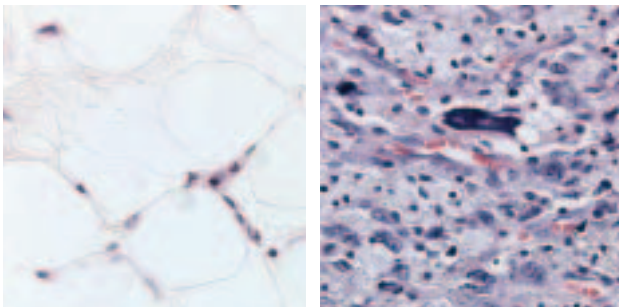
### Inmunoterapia

Algunos tumores producen proteínas características. Los melanomas, por ejemplo, fabrican gran cantidad de melanina (un pigmento) y moléculas afines. Por tanto, enseñar al sistema inmunitario del paciente a atacar dichas proteínas (mediante una vacuna, por ejemplo) ayuda a que el cuerpo identifique las células malignas y se libre del cáncer. El proceso de enseñar al sistema inmunitario a fabricar anticuerpos contra proteínas específicas del cáncer (o, en el caso de la melanina, proteínas cuya abundancia aumenta con el cáncer) se denomina inmunoterapia.

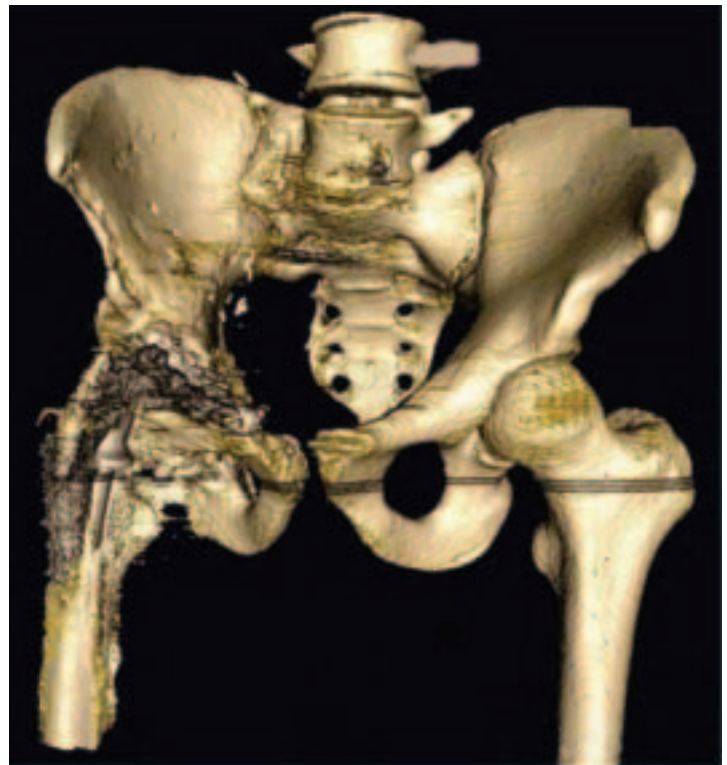
Los sarcomas son candidatos excelentes para la inmunoterapia porque muchos presentan translocaciones cromosómicas que originan proteínas de fusión que no aparecen en ninguna otra célula del organismo.

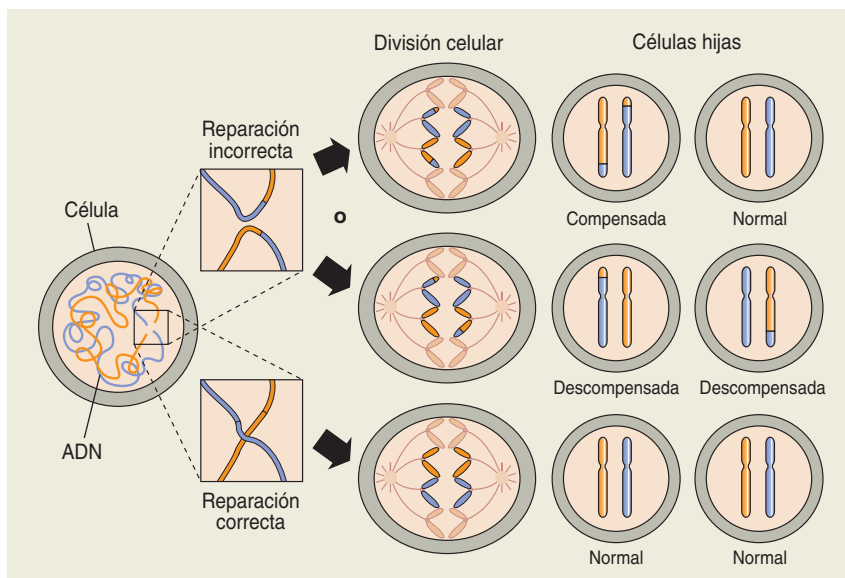
Por tanto, el sistema inmunitario ataca estas moléculas extrañas (y las células cancerosas que las contienen) sin dañar el tejido sano. Por supuesto, el reconocimiento como foráneas de las proteínas mutantes no se produce de forma automática. Si así fuera, el tumor jamás hubiese aparecido. Parte del problema reside en el acceso: es posible que las proteínas anormales nunca aparezcan sobre la superficie de la célula y que sólo estén presentes en su interior, burlando la vigilancia del sistema inmunitario. Por suerte, en algunos casos las proteínas de fusión aparecen sobre la membrana celular, si bien en cantidades insuficientes para provocar la activación del sistema inmunitario. Por tanto, el desafío se reduce a generar anticuerpos contra estas proteínas específicas del cáncer. Hace pocos años, un grupo dirigido por Akinobu Matsuzaki, de la Escuela de Medicina para Graduados de Fukuoka, lo consiguió.

El equipo japonés estaba tratando una niña de 11 años que padecía un sarcoma sinovial que se había extendido a otras partes del cuerpo. Comenzaron por recolectar y aislar *células dendríticas* de la propia paciente, una parte del sistema inmunitario cuyo cometido consiste en engullir los microbios invasores,



3. LOS ADIPOCITOS NORMALES (arriba, a la izquierda) se caracterizan por su gran tamaño, vacuolas de almacenamiento y núcleos dispersos (teñidos de púrpura). Las células de un liposarcoma en fase avanzada, en cambio, se encuentran densamente empaquetadas (arriba, a la derecha). Las células se muestran con 400 aumentos. Los sarcomas constituyen una forma de cáncer particularmente invasiva, por lo que en los tratamientos quirúrgicos suele extirparse tejido sano de los alrededores para evitar que queden células malignas. En algunos casos, el destrozo se mitiga mediante reconstrucciones quirúrgicas. La imagen de la derecha muestra una proyección tridimensional de barridos de tomografía axial computerizada (TAC) de un paciente con osteosarcoma al que se le implantó un injerto de hueso y se le substituyó por completo la articulación de la cadera derecha.





4. CUANDO UNA CELULA SE DISPONE A DIVIDIRSE debe copiar el ADN que constituye cada cromosoma; ambas células hijas reciben, pues, una dotación génica completa. En ocasiones, durante este proceso se rompen las hebras de ADN. En general, la célula vuelve a unir los extremos sin que se produzcan lesiones permanentes. En algunos casos, sin embargo, la célula repara la rotura de forma incorrecta; entonces las células hijas heredan una translocación cromosómica, en la que porciones de dos cromosomas distintos se encuentran intercambiadas. Cuando esto sucede, las consecuencias pueden ser más o menos dañinas en función del reordenamiento aleatorio de los cromosomas en la progenie celular. Las translocaciones descompensadas dan lugar a demasiadas copias de algunos genes y demasiado pocas de otros; las translocaciones compensadas pueden o no causar problemas según el lugar donde se ha producido la rotura. Las translocaciones tienen lugar en numerosos tumores, pero son comunes sobre todo en los sarcomas.

trocearlos y exhibir los fragmentos sobre sus membranas externas. (Este desmembramiento permite que otro tipo de células inmunitarias, las células B, fabriquen anticuerpos que reconozcan cada fragmento o *antígeno*). En aquella paciente, una translocación de uno de los cromosomas X y un cromosoma 18 había fusionado dos genes: codificaban una proteína singular. En el laboratorio, se combinaron las células dendríticas con esa proteína; luego, reintrodujeron las células “estimuladas” a la paciente. El sistema inmunitario de la niña comenzó a reconocer al sarcoma. El tratamiento contuvo de modo temporal la proliferación del cáncer, que ya se había extendido hasta el pulmón. Aunque estos resultados no se han sometido todavía a ninguna prueba sistemática, la sólida lógica científica subyacente y los éxitos individuales (como el de la paciente de Matsuzaki) han servido de acicate para la puesta en marcha de docenas de ensayos clínicos en los que se utili-

zan las células dendríticas del propio paciente para tratar casos avanzados de cáncer de riñón, próstata, mama, colon y pulmón.

### Sarcoma infantil

En 1997, Edmond S. Massuda y sus compañeros del Hospital Infantil de la Universidad de Wisconsin, en Madison, publicaron una serie de experimentos con *rabdomiosarcoma alveolar*, el sarcoma de tejidos blandos más común en niños. Se caracteriza por una translocación de los cromosomas 2 y 13 que fusiona los genes *PAX3* y *FKRH*, ambos codificadores de *factores de transcripción* (proteínas que se unen al ADN para activar o desactivar otros genes). En condiciones normales, la proteína *PAX3* organiza el desarrollo embrionario del músculo; *FKRH* se encuentra ampliamente distribuida. La proteína de fusión resultante hace que las células musculares permanezcan inmaduras y, por tanto, expuestas a otros procesos inductores de cáncer.

Los investigadores demostraron que a la hora de activar los genes regulados por *PAX3*, esta proteína de fusión es unas cien veces más eficaz que la propia *PAX3*. Aprovecharon esta propiedad: modificaron el gen de la toxina A de la difteria (un potente veneno para las células) de forma que se activara sólo en presencia de la proteína de fusión. Luego, añadieron ese ADN tan cuidadosamente manipulado a cultivos de distintas líneas celulares, algunas de las cuales eran portadoras del gen mutante *PAX3-FKHR*. En efecto, el ADN añadido provocó la muerte selectiva de las células que sintetizaban la proteína de fusión. Además, cuando añadieron el gen fusionado a células normales, éstas también morían en presencia de la toxina regulada por *PAX3*. Si bien la idea de inyectar genes de toxinas en los pacientes y confiar en que un fragmento de ADN adyacente les impida causar daños en el resto del organismo puede parecer temeraria, los resultados de tales experimentos mueven a esperar que los efectos sean específicos del tumor.

Lo mismo que el cáncer que Masuda está intentando curar, el sarcoma de Ewing corresponde a uno de los tumores del tejido conjuntivo más comunes en niños y en jóvenes. Suele afectar al hueso, no a los tejidos blandos. Se origina a raíz de una reorganización cromosómica: en este caso, la fusión de un gen del cromosoma 22 con uno del cromosoma 11. La proteína resultante transforma en cancerosas las células óseas normales. En el laboratorio, las células óseas cultivadas proliferan rápidamente cuando se les añade la proteína de fusión; cuando se retira, en cambio, dejan de dividirse. Ello convierte a la proteína aberrante en una diana terapéutica ideal.

Una nueva técnica fundada en el ARN interferente pequeño (ARNsi, de “small interference RNA”) permite a la célula librarse de una proteína concreta. En 2004, un equipo liderado por Howard A. Chansky, de la facultad de medicina de la Universidad de Washington en Seattle, empleó con éxito esta herramienta (potente y específica a la vez) para eliminar la proteína de fusión responsable del sarcoma de Ewing. Se basa en utilizar multitud de fragmentos cortos de ARN que portan la secuencia comple-

mentaría al ARN mensajero del gen fusionado. El ARN interferente se une a su diana para crear una molécula de doble hebra que la célula escinde al interpretar que se trata de un virus. En ausencia del ARN molde, no se pueden fabricar nuevas copias de la proteína de fusión; las copias existentes no tardan en degradarse. Mediante esta estrategia, Chansky y sus colaboradores silenciaron el gen mutante en células de sarcoma de Ewing cultivadas, deteniendo con ello su proliferación. Estos resultados representan la primera utilización de un ARNsi dirigido hacia el ARN que fabrican las células cancerosas. Un enfoque que conducirá, sin duda, a nuevas terapias.

### El origen del GIST

Aunque el ARNsi y otras vías experimentales de lucha contra el cáncer similares se hallan todavía muy lejos de entrar en la práctica clínica, el uso del imanitib para el tratamiento del GIST (disparado a raíz de la recuperación de la mujer finlandesa) ha recibido aprobación para su aplicación en determinados casos avanzados. ¿Cómo opera este fármaco? El GIST suele estar provocado por

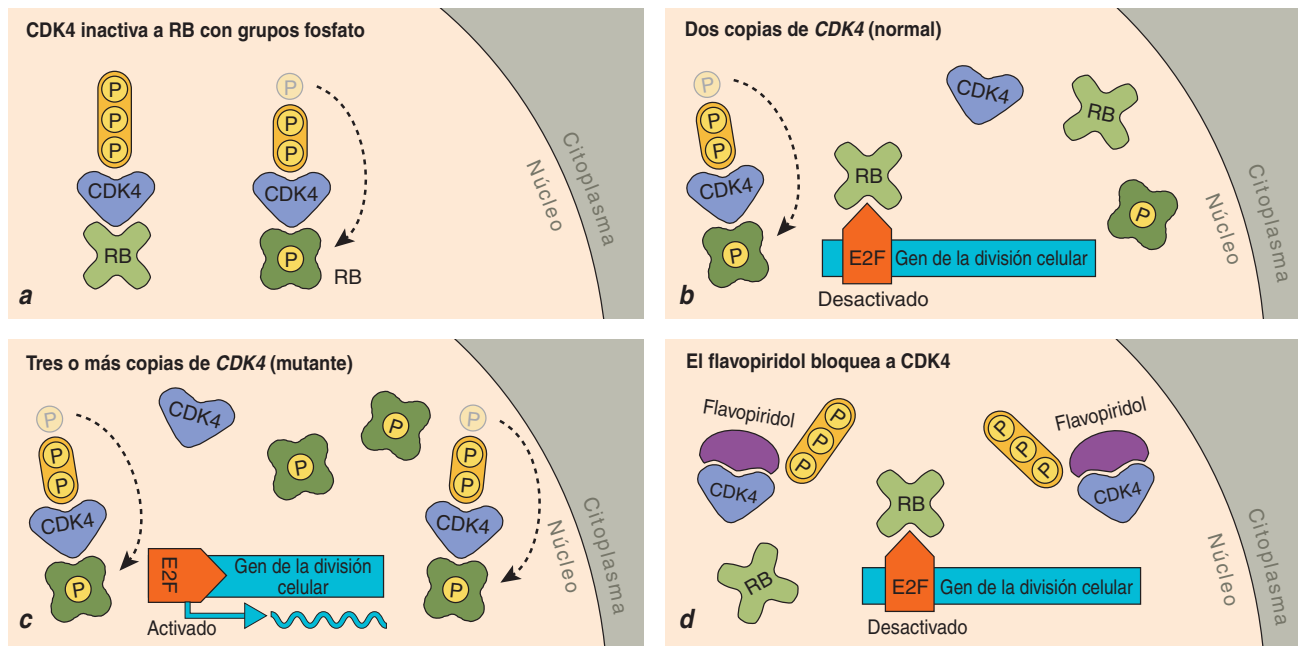
mutaciones en el gen *homólogo del oncogén del virus del sarcoma felino Hardy-Zuckerman 4 kit-v*. Este trabalenguas, denominado *KIT* para abreviar, codifica la proteína *KIT*; lo mismo que *CDK4*, se trata de una quinasa, pero añade grupos fosfato sólo a la tirosina (uno de los 20 aminoácidos que componen las proteínas humanas).

Las tirosina-quinazas tienden a instalarse en la membrana externa de la célula. Allí reciben señales del entorno más próximo y las transmiten al núcleo (mediante una cadena en la que participan otros mensajeros); así ayudan a determinar qué genes se activan o inactivan. Las tirosina-quinazas hiperactivas provocan tumores de muy diversos tipos.

Aunque la proteína *KIT* aparece también en el cáncer microcítico de pulmón, el seminoma testicular y otros tipos de cáncer, sólo en el GIST hallamos mutaciones del gen que provocan una actividad descontrolada. En 2001, David A. Tuveson, entonces en el Instituto de Tecnología de Massachusetts, demostró que el imanitib se interpone en la acción de la *KIT* normal y la mutante; inhibe el crecimiento de células de GIST en

cultivo portadoras de esta última. Sus observaciones contribuyeron a que la Dirección Federal de Fármacos y Alimentos de los EE.UU. (FDA) acelerase la aprobación del imanitib para el tratamiento de los tumores de GIST en el caso de que, debido a un avanzado estado de metástasis, el tratamiento quirúrgico resulte inviable. El permiso se otorgó apenas 10 meses después de la publicación del caso. (Por regla general, los fármacos experimentales se aprueban primero para su uso en pacientes que han agotado las demás opciones.)

Para comprender el éxito del imanitib, importa recordar que antes de su advenimiento carecíamos de tratamientos eficaces contra el GIST. La mayoría de los tumores incluidos oponen una tenaz resistencia a la quimioterapia y la radioterapia; la única opción paliativa consistía en la realización de múltiples intervenciones quirúrgicas. En la actualidad, más del 80 por ciento de los pacientes se beneficia de la acción combinada de la cirugía y del imanitib. Por desgracia, en algunos casos esta mejora constituye sólo una demora. Los tumores varían en constitución génica; ello explicaría que algunos pacientes



5. DETERMINADOS LIPOSARCOMAS (cánceres de los adipocitos) están relacionados con una copia extra del brazo largo del cromosoma 12. Uno de los genes de esta región es *CDK4*, que codifica una proteína que regula, mediante la adición de grupos fosfato, uno de los interruptores principales de la división celular: el RB (a). En condiciones normales, las formas activa e inactiva de RB

se encuentran en equilibrio; ello permite que algunas moléculas se agreguen a la proteína de unión al ADN E2F; con ello persisten inactivos los genes que controlan la división celular (b). Un exceso de CDK4 altera este equilibrio, pues evita que las moléculas de RB mantengan silentes a los genes cruciales (c). El fármaco flavopiridol trata de recomponer el orden mediante la inhibición de CDK4 (d).

experimenten una leve mejoría mientras que en otros no hay respuesta alguna. A menudo, este último grupo es portador de tumores con escasa, si alguna, cantidad de proteína KIT, una variante que se encuentra también en pacientes que inicialmente responden bien al medicamento, pero empeoran a medida que las células expuestas van muriendo y las que quedan empiezan a generar nuevos tumores resistentes al imanitib.

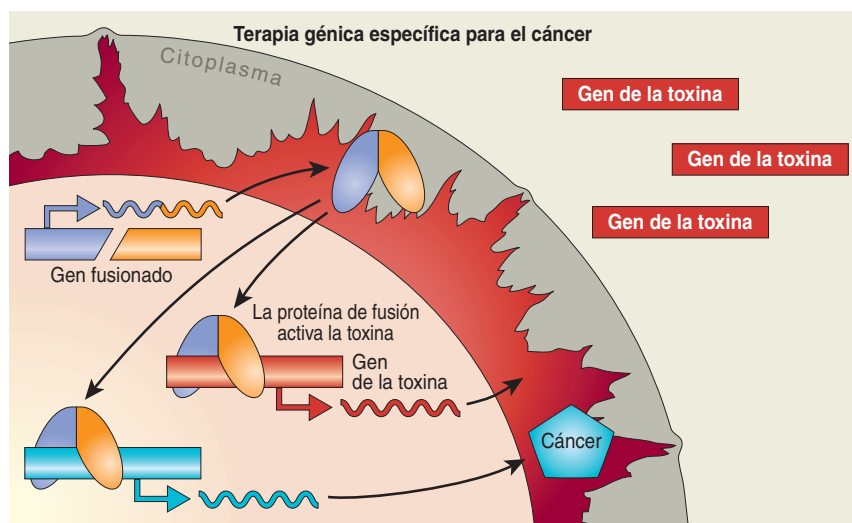
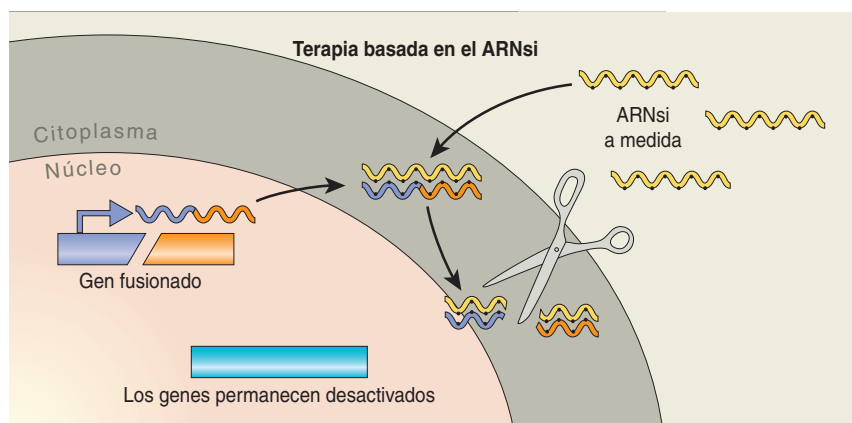
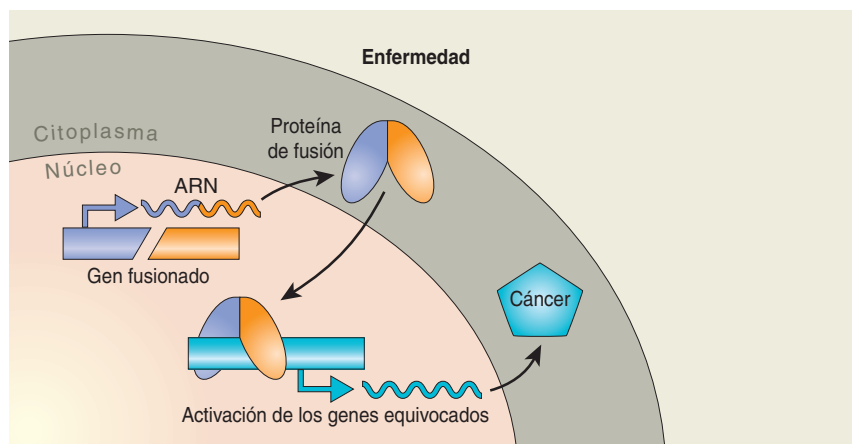
### Más allá del sarcoma

El éxito del imanitib ha derivado en la investigación de un número creciente de sustancias que se interponen en el desarrollo de cánceres más frecuentes (y que no son sarcomas) como los de pulmón, colon, mama o próstata. Entre los fármacos aprobados se encuentran el gefitinib (Iressa) y el erlotinib (Tarceva), que tratan el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) mediante la inhibición del

“receptor del factor de crecimiento epidérmico” (RFCE), una tirosina-quinasa. Esta proteína, hiperactiva en muchos tumores sólidos, va asociada a un mal pronóstico.

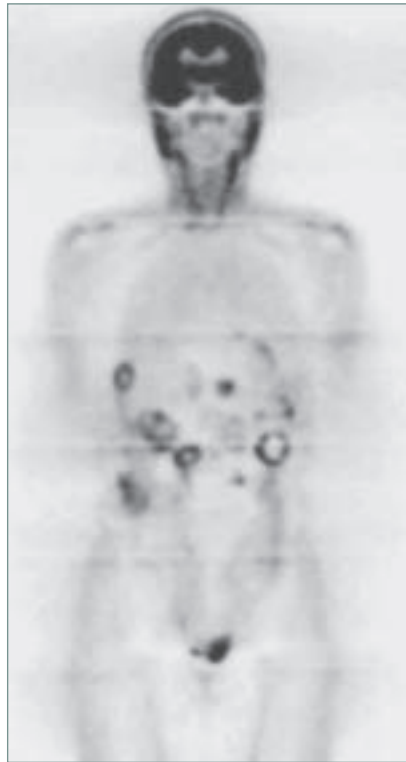
En EE.UU. y en Japón, los ensayos clínicos preliminares del gefitinib demostraron que casi la mitad de los pacientes mejoraban mientras tomaban el medicamento, un resultado notable, si tenemos en cuenta que sus tumores habían resistido la quimioterapia. Sin embargo, otros estudios demostraron que la inclusión del gefitinib en las terapias al uso no proporcionaba ningún beneficio añadido. No obstante, la FDA aprobó la utilización del gefitinib para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado cuyo estado había empeorado, tras haberse sometido al tratamiento estándar.

El erlotinib opera también mediante la inhibición del RFCE. En los ensayos clínicos, los oncólogos observaron un éxito moderado en el tra-



6. MUCHAS DE LAS TRANSLOCACIONES que dan lugar al cáncer implican la fusión de dos genes, de tal forma que codifican una única proteína. Se cree que estas “proteínas de fusión” provocan diversos tipos de cáncer, entre los que se incluyen varios sarcomas, al unirse al ADN y alterar la expresión génica normal (*arriba*). Sin embargo, al ser exclusivas de las células cancerosas, estas proteínas ofrecen una vía de ataque al tumor sin dañar el tejido sano. En una terapia experimental, se creó un ARN interferente pequeño (ARNsi) que contenía una secuencia complementaria al ARN mensajero de la proteína de fusión. Cuando las dos hebras de ARN se ensamblaron, la célula percibió al ARN de doble hebra como un virus y lo destruyó (*centro*). Otra terapia potencialmente específica contra los tumores saca provecho de las propiedades anormales de la proteína de fusión: se basa en añadir un fragmento de ADN obtenido por ingeniería genética, que codifica una toxina. El gen de la toxina se activa sólo en presencia de la proteína anormal (*abajo*). Así, las células cancerosas (que contienen la proteína de fusión) fabrican la toxina y mueren, mientras que las normales (que carecen de la proteína de fusión) no activan la toxina y, por tanto, sobreviven.

7. EL TUMOR DE LA ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST) corresponde a un sarcoma agresivo. Resistente a la quimioterapia y a la radioterapia, sólo admite tratamiento por vía quirúrgica. Para los casos avanzados, no existen terapias. Sin embargo, hace unos cinco años, una mujer con un GIST extendido e inoperable se sometió a un tratamiento experimental basado en la semejanza molecular de su tumor con otro tipo de cáncer. Un barrido de tomografía de emisión de positrones (que mide la actividad metabólica con un trazador radiactivo) tomado antes de empezar el tratamiento muestra el cerebro, un riñón hinchado (debido a la enfermedad) y multitud de tumores abdominales (*izquierda*). A las cuatro semanas de recibir el tratamiento con STI571 (ahora imanitib), la demanda anormal del trazador en el abdomen cesó, una señal de que el cáncer había dejado de proliferar a un ritmo acelerado.



tamiento del CPNM y del carcinoma broncoalveolar, otro tipo de cáncer de pulmón. Como era de esperar, los individuos que mejor respondieron al erlotinib eran los que portaban mutaciones en su RFCE. En noviembre de 2004, tras una revisión de urgencia, la FDA aprobó el erlotinib para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado que no mejoraban con la quimioterapia estándar. Dado que muchos de los cánceres habituales presentan proteínas RFCE, resulta lógico ensayar todos los inhibidores de esta proteína disponibles para determinar cuáles son los más eficaces en cada tumor y constitución genética. Hay en marcha estudios de ese tenor; en pocos años deberían contribuir a mejorar el tratamiento.

En el curso de los últimos diez años se han realizado notables descubrimientos sobre los mecanismos moleculares que provocan sarcomas y otros tipos de cáncer; ahora se empieza a ver la recompensa en forma de tratamientos dirigidos hacia los genes o proteínas de las células tumorales. Cierto es que queda todavía mucho que aprender acerca de los sarcomas provocados por translocaciones específicas, sin olvidar la gran mayoría de cánceres que no portan ninguna aberración génica conocida.

Abriremos la esperanza de que el conocimiento obtenido a partir del estudio de los sarcomas mejor conocidos resulte aplicable a las variantes todavía sin caracterizar y a los tumores sólidos en general, como se ha demos-

trado con los recientes avances en las terapias contra el cáncer de pulmón. A buen seguro, dentro de unos pocos años el análisis sistemático de estos extraordinarios tumores redundará en beneficio de los pacientes.

### Los autores

**Igor Matushansky** investiga en el Centro Memorial Sloan-Kettering de Oncología en Nueva York, en el laboratorio del español Carlos Cordon Cardó. Su trabajo se centra en la relación entre la diferenciación celular y la formación de tumores, y la aplicación de este conocimiento al tratamiento de los sarcomas. **Robert G. Maki**, profesor en la facultad Weil de medicina de la Universidad Cornell, codirige el Programa de Sarcoma en Adultos Memorial Sloan-Kettering. Estudia la aplicación de proteínas de choque térmico como vacunas tumorales y el tratamiento clínico de los sarcomas. ©*American Scientist Magazine*.

### Bibliografía complementaria

- EFFECT OF THE TYROSINE KINASE INHIBITOR STI571 IN A PATIENT WITH A METASTATIC GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR. H. Joensuu, P. J. Roberts, M. Sarlomo-Rikala, L. C. Andersson, P. Tervahartiala, D. Tuveson, S. L. Silberman, R. Capdeville, S. Dimitrijevic, B. Druker y G. D. Demetri en *New England Journal of Medicine*, vol. 344, págs. 1052-1056; 2001.
- TARGETING OF EWS/FL1-1 BY RNA INTERFERENCE ATTENUATES THE TUMOR PHENOTYPE OF EWING'S SARCOMA CELLS IN VITRO. H. A. Chansky, F. Barahmand-Pour, Q. Mei, W. Khan-Farooqi, A. Zielinska-Kwiatkowska, M. Blackburn, K. Chansky, E. U. Conrad III, J. D. Bruckner, T. K. Greenlee y L. Yang en *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 22, págs. 910-917; 2004.
- MECHANISMS OF SARCOMAGENESIS. I. Matushansky y R. G. Maki en *Hematology/Oncology Clinics of North America*, vol. 19, págs. 427-449; 2005.
- SARCOMAS IN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS. K. H. Albritton en *Hematology/Oncology Clinics of North America*, vol. 19, págs. 527-546; 2005.