



Ciencias

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.

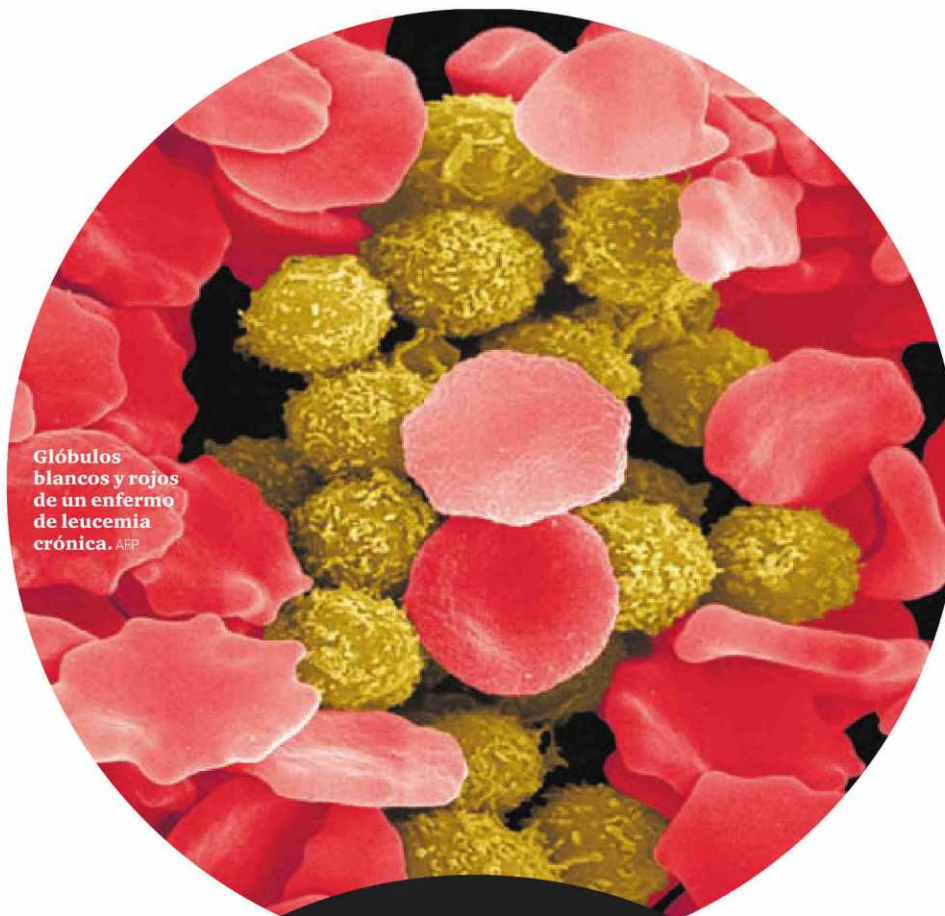
En un estudio publicado hoy en *Nature*, más de 60 investigadores aportan los cuatro primeros genomas completos de tantos otros enfermos de LLC. El ADN de sus células ha permitido identificar cuatro genes que parecen estar involucrados en muchos casos y que podrían ser causantes de la enfermedad.

“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 secuencian 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 secuencian 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 Alzheimer 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.