

## Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

**"En los cánceres de base genética, uno de los retos del futuro es lograr fármacos específicos que ataquen al gen causante del tumor"**

**Javier Benítez, Director del Programa de Genética del Cáncer Humano**

Hablar de cáncer es hablar de una enfermedad complicada y diversa, no sólo por los múltiples órganos en los que puede producirse, sino también por la cantidad de determinantes que intervienen. Javier Benítez, está especializado en los llamados cánceres familiares, aquellos que tienen una base genética y hereditaria.



Javier Benítez

**Montserrat Álvarez**

A pesar de lo que la gente cree, el cáncer no es una enfermedad única, realmente son múltiples enfermedades con un común denominador y es la proliferación de células que no se controlan bien y que hace que determinados órganos muestren un sobre crecimiento y una desregulación general. No hay ninguna parte de nuestro cuerpo que no sea susceptible de padecer cáncer. Pulmón, mama, colon, "páncreas... incluso debajo de las uñas se han llegado a detectar melanomas.

Sabemos que básicamente hay dos grandes factores que influyen en la aparición de esta enfermedad: los factores genéticos de susceptibilidad y los factores ambientales" nos aclara Javier Benítez que trabaja fundamentalmente con los primeros.

"Todos- continúa- nacemos con una serie de caracteres en nuestros genes que nos hacen ser susceptibles de ser más altos, más bajos, con tendencia a la obesidad... Ahora estamos empezando a conocer también la existencia de esa susceptibilidad genética de determinados genes que predisponen a que una persona tenga más posibilidades de desarrollar un cáncer que otra".

Aunque todos los cánceres tienen una base genética, alrededor de un 10-15% reciben la denominación de cánceres familiares; son aquellos que aparecen en varias personas de una misma familia y en distintas generaciones. Puede tratarse del mismo tipo de cáncer o de otros asociados al principal. A diferencia del resto, en los que los factores ambientales juegan un papel fundamental (tabaco, alimentación, etc...), en los cánceres hereditarios el factor genético es el agente principal.

"Lo que queremos es llegar a conocer bien las bases genéticas de estos cánceres, que hacen que las personas de una familia con un gen alterado y que se transmite a lo largo de generaciones tengan una mayor predisposición a desarrollar un tumor."

Aunque no son los únicos, los más comunes son los de mama, de colon y endocrinos. Todavía no se conocen todos los genes responsables pero se está en camino. En el cáncer de mama, por ejemplo, hace tiempo que se identificaron los genes BRCA 1 y BRCA2; son poco frecuentes entre la población pero las personas que son portadoras de estos genes mutados tienen un gran riesgo de padecer un tumor (alrededor de un 60%). En los últimos años se han descubierto otros genes mucho más frecuentes en la población, que confieren un bajo riesgo de susceptibilidad si se tienen de forma individualizada pero que la suma de varios de ellos puede elevar considerablemente el riesgo de padecer un tumor.

Javier Benítez nos ilustra con un ejemplo. "El gen FGFR2, es un gen de predisposición que confiere un riesgo relativo de 1,3, eso quiere decir que, si una mujer de la población general tiene la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de su vida de un 10 %, si posee ese gen en su forma mutada, su riesgo se multiplicaría por 1,3 siendo entonces del 13 %. Pero si resulta que en lugar de un sólo gen tiene 10, el riesgo se multiplicaría alcanzado una probabilidad de desarrollar cáncer de mama de entorno al 50 ó 60 %".

Pero también se han encontrado otros genes que ayudan a que no se desarrolle el cáncer, entre ellos Caspasa 8, un gen que, cuando tiene una determinada forma, una determinada variante genética, parece proteger a la persona ante el desarrollo de un posible tumor. No es el único, " hasta el momento - continúa Javier Benítez - hemos localizado unos 10 de estos genes que modifican el fenotipo de las familias con cáncer de mama hereditario y que influyen, por ejemplo, en el desarrollo del tumor a una edad más tardía, más temprana, un mayor riesgo de cáncer de ovario...

Pero también estamos viendo que los factores exógenos y los ambientales juegan un papel muy importante; por eso se están desarrollando estudios que analizan diversos factores que pueden influir en una mayor susceptibilidad como son: la paridad (número de partos), la alimentación materna, la terapia hormonal, la densidad mamográfica... Por ejemplo, se ha visto que las mujeres portadoras de un gen mutado del cáncer de mama que se han hecho más de 5 placas de rayos X de tórax, especialmente antes de los 20 años, tienen un riesgo 3 veces superior de desarrollar un tumor que su hermana o su madre, también portadoras de la misma alteración genética. Con todos estos parámetros se están empezado a realizar los primeros ensayos a nivel experimental, ensayos matemáticos. Gracias a ellos podemos saber que la combinación de varios de estos factores puede hacer que el riesgo basal de padecer un cáncer aumente hasta el 80% en una persona portadora de una mutación de los genes BRCA1 y BRCA2, pero que si tiene las variantes que protegen, el riesgo disminuye hasta un 40%. Cuantos más parámetros podamos analizar y mayor número de combinaciones podamos hacer, lograremos un perfil de riesgo de una familia mucho más correcto a la hora de ofrecer un asesoramiento genético y unas pautas de actuación".

### Nuevos fármacos

De ahí la importancia del diagnóstico precoz de todas estas variables para poder aplicar las medidas oportunas que pueden ir, desde un control estricto de la persona en espera del desarrollo de la enfermedad, la aplicación de fármacos, tanto preventivos como curativos o, incluso, realizar una cirugía preventiva (una mastectomía, por ejemplo) para erradicar cualquier posibilidad de desarrollar un cáncer.

Precisamente, uno de los retos de futuro es lograr fármacos específicos que ataquen al gen causante del tumor. Se trataría de fármacos que lograrían la muerte de las células cancerígenas pero respetando las no tumorales. Al ser dianas dirigidas a corregir un daño genético concreto resultarán mucho más eficaces que los métodos hasta ahora conocidos (radioterapia, quimioterapia...) y mucho menos agresivos para el paciente."En estos momentos ya hay fármacos en fases clínicas muy avanzadas- apunta Javier Benítez. En concreto en el caso del cáncer de mama hereditario están los inhibidores PARP, que se desarrollaron hace más de 5 años y que ya se encuentra en fase clínica 3. Pero también trabajamos en el desarrollo de fármacos preventivos para prevenir o retrasar la aparición de un tumor en personas asintomáticas pero pertenecientes a una familia con casos de cáncer hereditario y con alto riesgo de padecer ese tumor".

**"Hay dos grandes factores que influyen en la aparición de un cáncer; los factores genéticos de susceptibilidad y los ambientales"**

**"Se han encontrado genes que parecen proteger a la persona ante el desarrollo de un posible tumor"**

**"Las dianas terapéuticas son fármacos dirigidas a corregir un daño genético concreto y por tanto más eficaces que los métodos tradicionales y menos agresivos para el paciente"**

## Nuevas tecnologías

Como en todos los campos de la ciencia, la aplicación de nuevas tecnologías está resultando extraordinariamente útil en el estudio de estos tipos de cánceres. Estas nuevas tecnologías se empezaron a concretar hace unos pocos años; podemos apuntar 2000 como el año del pistoletazo de salida. Aunque son muchas, nuestro experto señala tres como las más importantes.

Genotipación masiva.- "Lo que permite esta técnica es analizar prácticamente todo el genoma; así podemos comparar los resultados obtenidos en el análisis del genoma en un grupo inmenso de casos de cáncer de colon, páncreas, etc..., con un grupo de la población control e ir identificando aquellos genes que presentan determinadas características o determinadas mutaciones en el grupo de casos pero que no están en el grupo de control; de modo que conseguimos identificar aquellos genes que confieren susceptibilidad al desarrollo del tumor".

Ultrasecuenciación.- "El año pasado empezó a andar un macroproyecto a nivel internacional, *El Proyecto del Genoma del Cáncer*, que pretende llegar a conocer todos los cambios genéticos, o la mayor parte de los cambios genéticos que tienen los distintos tipos de tumores con el objetivo de identificar los que pueden ser los genes críticos y, gracias a ello, desarrollar futuras dianas terapéuticas. Para lograrlo se van a secuenciar alrededor de 200 tumores de diferentes tipos de cáncer: 200 tumores de cáncer de colon, 200 de mama, 200 de páncreas... España participa con la secuenciación de 200 tipos de linfomas (un tumor hematológico). Al igual que hace unos años se pudo descifrar el genoma humano, ahora tenemos la oportunidad de descifrar el genoma tumoral".

Arrays de expresión de los genes. "En este caso lo que hacemos es una clasificación a nivel molecular de los tumores; esta clasificación está demostrando que los tumores, dependiendo del perfil molecular que tienen, responden de una manera u otra a determinados fármacos. Ese es uno de los retos del futuro, lograr tratamientos específicos con el objeto de obtener una respuesta mucho más concreta y positiva. En el caso del cáncer de mama ya se ha realizado una clasificación molecular en 5 grandes grupos y cada grupo tiene un tratamiento concreto más beneficioso para la persona".

## Mirando al futuro

Diagnósticos precoces, nuevas tecnologías, desarrollo de fármacos específicos... Gracias a todos estos avances podemos concluir que las expectativas de futuro son muy buenas. Así nos lo confirma Javier Benítez cuando apunta, "En estos momentos estamos en una situación muy interesante en el que más del 50% de los tumores se curan, hace pocos años esto era impensable, incluso algún tipo de tumor está ya en el 90 %.

Seguro que esos porcentajes continuarán subiendo y, lo que también muy posiblemente se consiga, es que muchos de esos tratamientos aunque no curen la enfermedad, la cronifiquen; sería algo semejante a lo que está pasando con el Sida, una enfermedad crónica que no se cura pero en la que el enfermo está bajo control y vive con ella muchos años".

**"Actualmente, España participa en un macroproyecto internacional, *El Proyecto del Genoma del Cáncer*, con el estudio de 200 tipos de linfomas"**

---

# Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

## CENTRO

### Líneas de Investigación

Factores genéticos y ambientales que inciden en el desarrollo de diferentes tipos de cáncer

### Personal

Investigador: Javier Bénitez PhD

---

### Datos de Contacto:

**Dirección:** Melchor Fernández Almagro, 3  
28029 Madrid

**Teléfono:** 91 7328057

**e-mail:** [jbenitez@cnio.es](mailto:jbenitez@cnio.es)

**Web:** [www.cnio.es](http://www.cnio.es)