

Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

De cómo sobrevivir, el as bajo la manga del cáncer

Karina Galache · Saturday, September 30th, 2023

Categorías: Ciencias Naturales y de la Salud, Ciencia en el Mundo

¿Cómo funciona el ADN?

Nuestro ADN contiene un conjunto de instrucciones para “construir” un organismo. Están inscritas en la estructura de la molécula de ADN a través de un código donde el ADN está formado por una larga secuencia de pequeños bloques unidos entre sí. Existen cuatro tipos de “bloques” diferentes: A (adenina), T (timina), G (guanina) y C (citosina).

El conjunto de estos bloques codifica instrucciones. Por ejemplo, algunas partes del ADN son centros de control para activar y desactivar genes; algunos tienen una función que aún no logramos entender; otras, por su parte, llevan las indicaciones precisas para producir proteínas, las cuales conforman a un organismo.

El ADN que codifica proteínas se puede dividir en codones: conjuntos de tres bases que especifican un aminoácido o señalan el final de la proteína. Una vez que la proteína se construye determinada por la secuencia de bases en el gen, se libera para desempeñar su función en la célula.

Mutaciones, materia prima de la evolución

Las mutaciones son cambios o alteraciones en la secuencia de ADN de un organismo. Pueden ocurrir de forma espontánea durante la replicación del ADN. Por ejemplo, cuando una célula se divide, hace una copia de su ADN que a veces, no es del todo perfecta. Esa pequeña diferencia con la secuencia de ADN original es una mutación. Además, las mutaciones también pueden ser causadas por factores externos, como la radiación o exposición a productos químicos. Aunque la célula repara el ADN, es posible que no haga un trabajo perfecto y terminará con un ADN ligeramente diferente al original y, por lo tanto, con una mutación.

Las mutaciones son la principal fuente de variación genética en las poblaciones y juegan un papel fundamental en la evolución de los organismos. Cuando se producen, pueden introducir nuevos rasgos o características en la población. Estos pueden ser favorables, desfavorables o neutros en términos de la supervivencia y reproducción del organismo en su entorno.

Dado que todas las células de nuestro cuerpo contienen ADN, hay muchos lugares para que

ocurran mutaciones; sin embargo, no todas son importantes para la evolución. Las mutaciones somáticas suceden en células no reproductivas y, por lo tanto, no se transmiten a la descendencia.

Las únicas mutaciones que importan para la evolución a gran escala son aquellas que pueden transmitirse a la descendencia. Se llevan a cabo en las células reproductivas como los óvulos y los espermatozoides y se denominan mutaciones de la línea germinal. Durante la formación de gametos, se presenta un proceso llamado recombinación, en el cual los segmentos de ADN intercambian su posición entre cromosomas homólogos o equivalentes, permitiendo la mezcla y redistribución de diferentes combinaciones de genes en la descendencia.

La recombinación tiene dos lados opuestos capaces de influir en la selección natural: si dos genes están asociados en el mismo cromosoma y proporcionan una ventaja adaptativa cuando se heredan juntos, la recombinación puede mantener esta combinación beneficiosa en la población. Por otro lado, puede romper combinaciones genéticas desfavorables, permitiendo la eliminación de mutaciones perjudiciales.

Las mutaciones y el cáncer

El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizado por el crecimiento y propagación de células anormales, mejor conocidas como células cancerosas, las cuales pueden formar tumores y afectar el funcionamiento de órganos y tejidos.

A medida que el cáncer progresa, va adquiriendo cada vez más mutaciones. Estos cambios moleculares son impulsados por dos fenómenos principales: 1) mutaciones de nucleótido único (variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base o “bloque” —adenina, timina, citosina o guanina del genoma—), y 2) alteraciones en el número de copias de genes (inserciones, deleciones y duplicaciones de segmentos de ADN).



Figura 1. Tipos de cambios en la secuencia de ADN. En color rojo se representan los nucleótidos que fueron modificados o adicionados a la secuencia original. En el caso particular de la variación del número de copias, deleción, se acorta la secuencia original por la pérdida de información. Imagen elaborada en Biorender por Samanta Ramírez.

Las alteraciones del genoma en células cancerosas pueden conferir ventajas selectivas, como una mayor capacidad de proliferación, resistencia a la apoptosis, posibilidad de invadir tejidos circundantes, etcétera. Sin embargo, se ha observado que la mayoría de las mutaciones en regiones codificantes tienen un efecto perjudicial en la supervivencia celular.

En un estudio publicado por Fabio Alfieri y colaboradores (Alfieri, Caravagna, & Schaefer, 2023), se propuso responder la pregunta: ¿cómo pueden los cánceres tolerar la presencia de tantas mutaciones dañinas? Las dos explicaciones que se han sugerido hasta el momento son:

- Las mutaciones solo perjudican el desarrollo del organismo y no tienen efectos negativos en tejidos diferenciados o tumores,
- La evolución asexual del cáncer permite la acumulación de mutaciones sin reorganización

genética (recombinación), por lo tanto, las células tumorales pueden ir generando estrategias para tolerar las mutaciones dañinas.

Sin embargo, Alfieri y su equipo de trabajo (Alfieri *et al.*, 2023) proponen una tercera explicación: la amplificación del número de copias de genes puede aumentar la tolerancia a las mutaciones perjudiciales. Para probar este planteamiento, analizaron más de 8 mil muestras tumorales de diferentes tipos de cáncer disponibles en el Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA del National Cancer Institute).

Descubrieron que aun cuando una gran cantidad de las mutaciones en los genes que codifican proteínas son perjudiciales, no se encontraron señales evidentes de selección purificadora. Por su parte, las amplificaciones en el número de copias de ciertos genes fueron comunes en regiones del genoma propensas a mutaciones. Estas podrían actuar como un mecanismo de protección al crear copias adicionales. De esta manera, si una copia del gen adquiere una mutación dañina, las copias adicionales pueden compensar su función y asegurar que el gen siga desempeñando su papel esencial en la célula tumoral.

Los resultados del estudio también revelaron que las amplificaciones genéticas están influenciadas por la función del gen y su importancia para el cáncer. Además ocurren temprano en la evolución del tumor, lo que podría indicar que desempeñan un papel crucial en el desarrollo y progresión del cáncer.

Es importante destacar que las amplificaciones genéticas no se limitaron a los genes que son conocidos por promover el crecimiento del cáncer. También ocurren en genes que no se consideran protumorales, lo que sugiere que las amplificaciones pueden ser un mecanismo general para protegerse de las mutaciones dañinas, más allá de ser un *guardaespaldas* en pro del crecimiento tumoral.

Estos hallazgos indudablemente son clave para entender cómo va evolucionando el cáncer, qué etapas son cruciales para establecer un plan de acción, pero sobre todo, identificar posibles puntos vulnerables del cáncer y guiar un nuevo enfoque terapéutico.

Alfieri, F., Caravagna, G., & Schaefer, M. H. (2023). Cancer genomes tolerate deleterious coding mutations through somatic copy number amplifications of wild-type regions. *Nat Commun*, 14(1), 3594. doi:10.1038/s41467-023-39313-8

This entry was posted on Saturday, September 30th, 2023 at 9:56 pm and is filed under [Ciencias Naturales y de la Salud](#), [Ciencia en el Mundo](#)

You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.

