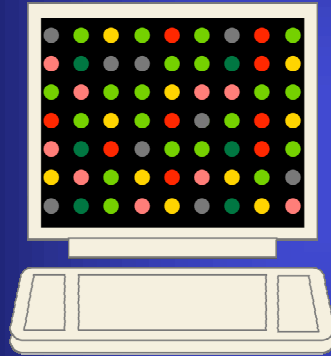


Instituto Nacional del Cáncer  
**Entendiendo al Cáncer y Temas Relacionados**  
**Entendiendo al Diagnóstico Molecular**

**Entendiendo al Cáncer y Temas Relacionados**  
**Entendiendo al Diagnóstico Molecular**



Desarrollado por:  
Donna Kerrigan, M.S.  
Jeanne Kelly  
Brian Hollen  
Traducido por:  
Miguel Monroy

El diagnóstico molecular es una nueva disciplina que captura los patrones de expresión genómicos y proteómicos y utiliza la información para distinguir entre los tejidos normales, precancerosos y cancerosos a nivel molecular. Esta clase de tutor le explica la manera en que estos datos están siendo utilizados para crear nuevas herramientas para obtener la mejor detección y diagnóstico del cáncer. Esta clase de tutor también muestra la manera en que la nueva disciplina debe mejorar la planeación del tratamiento para los pacientes.

*Estas transparencias de PowerPoint no son archivos asegurados. Usted puede mezclar y combinar transparencias de clases de tutor diferentes a medida que prepara sus propias presentaciones o conferencias. En la sección de "Notas", usted encontrará explicaciones de los dibujos.*

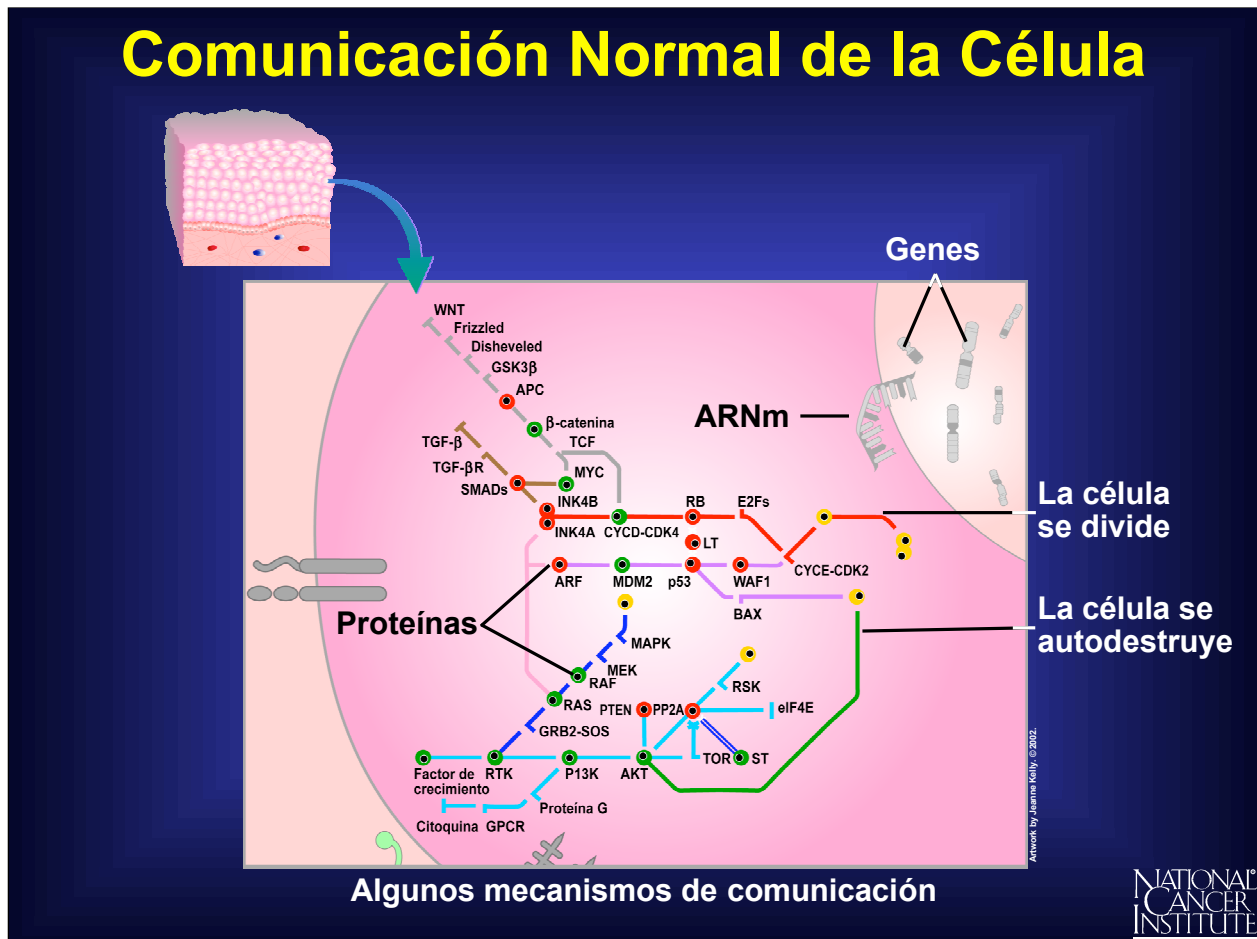
*El arte en esta clase de tutor tiene derecho de propiedad literaria y **no puede ser reutilizado para obtener ganancia comercial.***

*Por favor, no remueva el logotipo del NCI ni la marca de derecho de propiedad literaria o "copyright" de ninguna transparencia.*

*Estas clases de tutor se pueden copiar solamente si se distribuyen gratis con propósitos educativos.*



# Comunicación Normal de la Célula



Un aspecto crucial a todo el crecimiento normal de la célula lo constituye una red de comunicaciones que funcione apropiadamente. Esta red es una colección intrincada de mecanismos construidos con proteínas interactivas. Junto con estos mecanismos, el señalamiento preciso de proteína a proteína permite una regulación muy cuidadosamente protegida del crecimiento. Aquí se presentan algunos ejemplos de los mecanismos celulares.



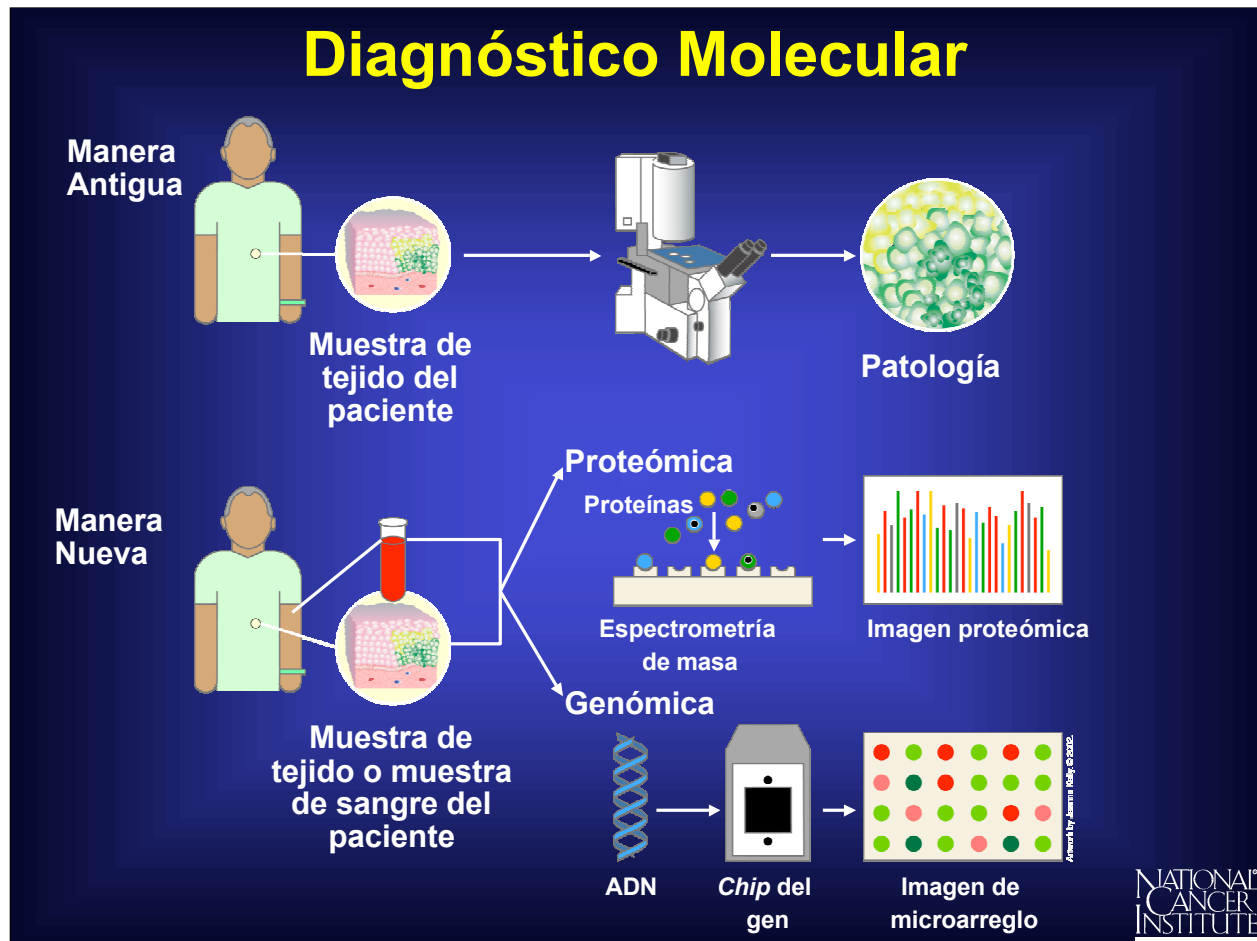


Los cambios genéticos involucrados en el cáncer resultan en proteínas alteradas que interrumpen la red de comunicación de la célula. En el cáncer, las proteínas alteradas a lo largo de muchos mecanismos diferentes causan que las señales sean confusas, interceptadas, amplificadas o dirigidas erradamente. Estos cambios secuestran lo que una vez era una comunicación normal y la utilizan para lograr alcanzar un crecimiento tumoral descontrolado. Aquí se presentan algunos ejemplos de la manera en que el cáncer interrumpe los mecanismos celulares normales.

## Detectando a los Perturbadores



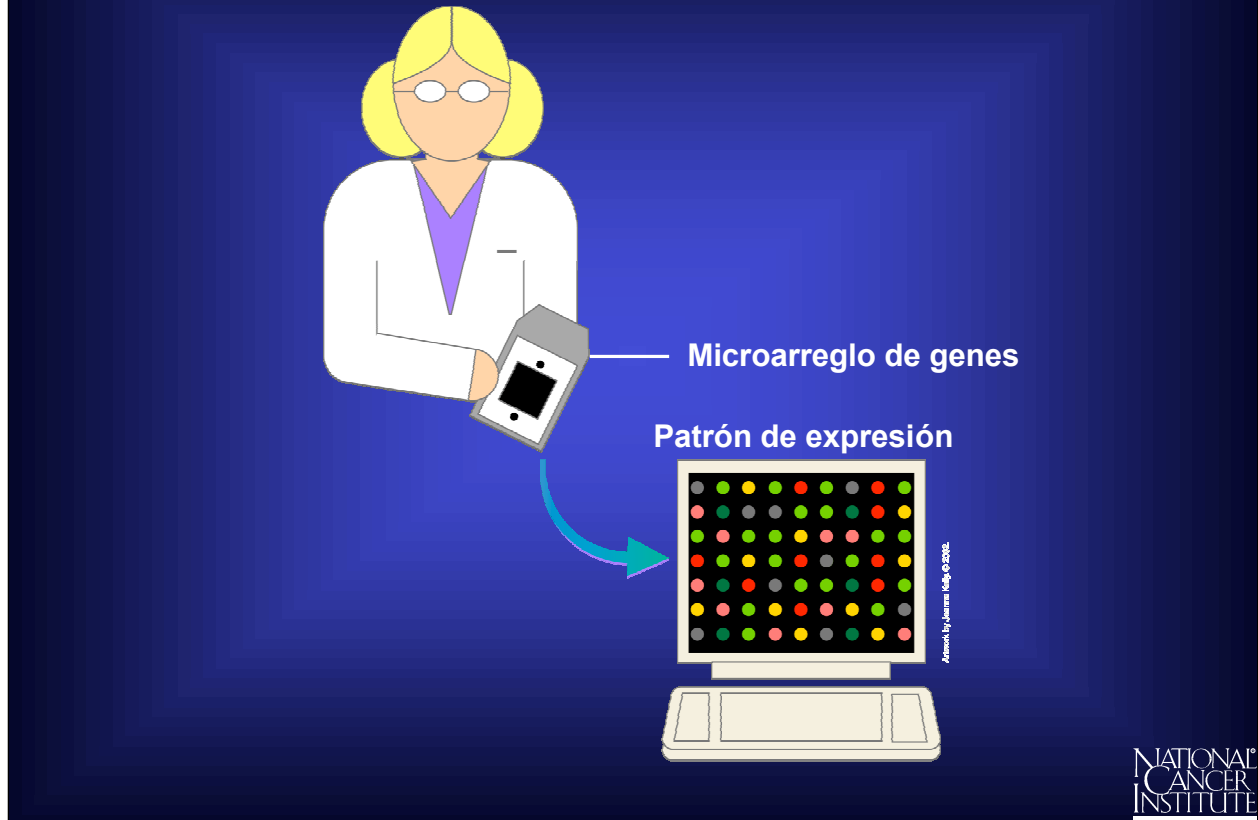
El reto para la detección y el diagnóstico del cáncer es localizar a los genes y a las proteínas renegadas—las moléculas trastornadas, defectuosas y dominantes—que secuestran la comunicación en células que fueron una vez normales. Esto requiere el abrir la célula y el analizar las biomoléculas dentro de ella. Entre más pronto pueda ocurrir esta detección y diagnóstico, es mejor.



Antes de que existiera el diagnóstico molecular, los clínicos clasificaban a las células cancerosas de acuerdo con su patología, es decir, de acuerdo con su apariencia bajo el microscopio.

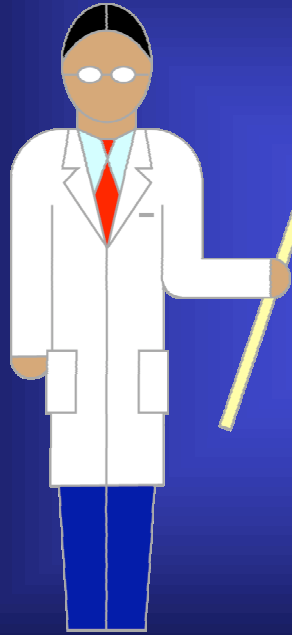
Pidiendo prestado de dos nuevas disciplinas, la genómica y la proteómica, el diagnóstico molecular clasifica al cáncer utilizando tecnología como la espectrometría de masa y los *chips* de genes. La genómica es el estudio de todos los genes en una célula u organismo, mientras que la proteómica es el estudio de todas las proteínas. El diagnóstico molecular determina la manera en que estos genes y proteínas están interactuando en una célula. Se enfoca en patrones—patrones de actividad de los genes y las proteínas—en diferentes tipos de células cancerosas o precancerosas. El diagnóstico molecular descubre estos conjuntos de cambios y captura esta información como patrones de expresión. También conocidos como “firmas moleculares”, estos patrones de expresión están mejorando la habilidad de los clínicos para diagnosticar el cáncer. Pronto todos los cánceres podrán ser diagnosticados de esta manera.

## Patrones de Expresión de Genes



Un mayor énfasis en el diagnóstico molecular es puesto en los patrones de expresión de genes. El reto es encontrar a los genes activos en el cáncer y separarlos de todos los otros en una célula. Afortunadamente, la nueva tecnología hace que el éxito sea posible. Los microarreglos (*micromatrices*) de ADN, algunas veces conocidos como “chips de genes”, le permiten a los investigadores “observar” la expresión de cientos o miles de genes todos al mismo tiempo.

## Pausa Para una Lección de Ciencia



genoma  
ADN genómico  
ARNm<sub>s</sub>

Tipos diferentes de células  
tienen:

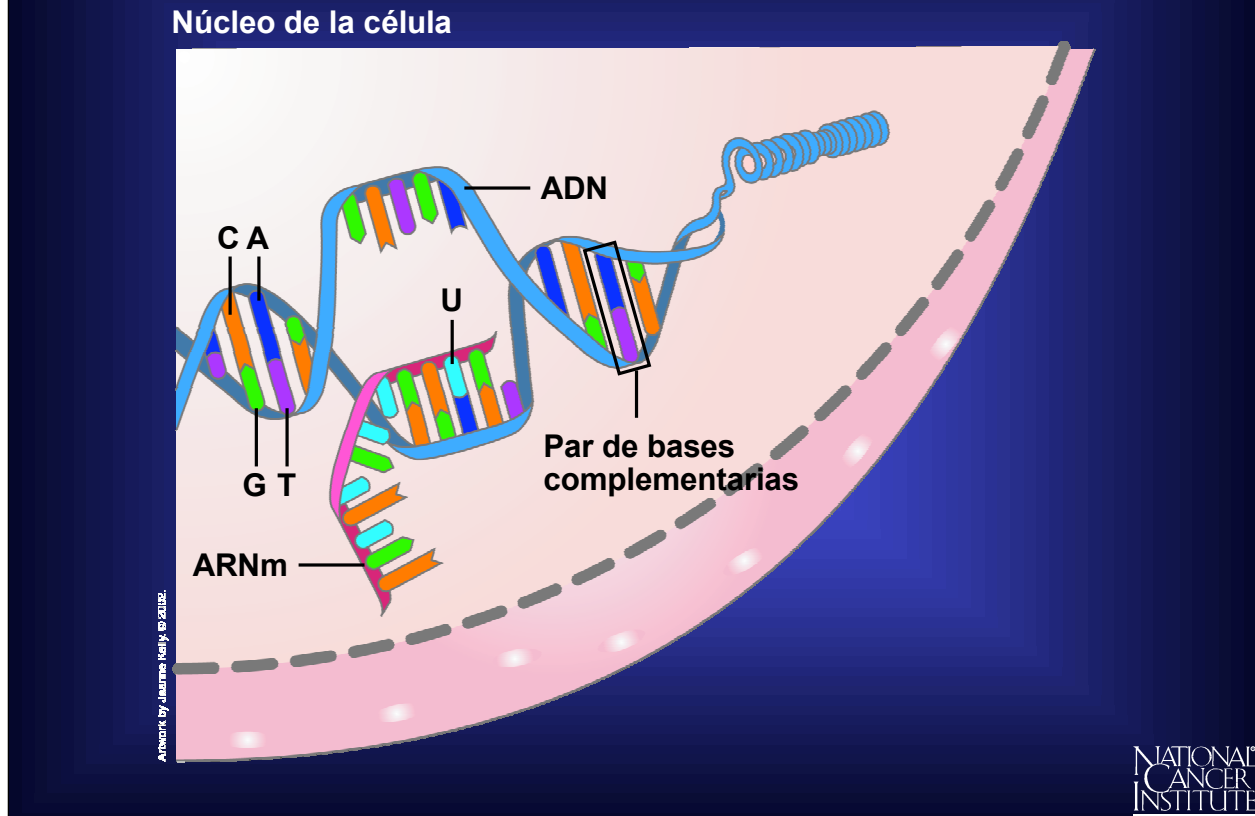
- el mismo ADN genómico
- ARNm<sub>s</sub> diferentes

Adapted by Joanne Kelly, © 2002.



Para apreciar la manera en que el diagnóstico molecular utiliza los microarreglos de ADN para medir la actividad de genes, usted primero debe entender un poco acerca del genoma humano, acerca del ADN genómico y del enlace del ARN mensajero a su expresión. Usted también debe recordar que los patrones de expresión de genes variarán con el tipo de célula por todo el cuerpo humano.

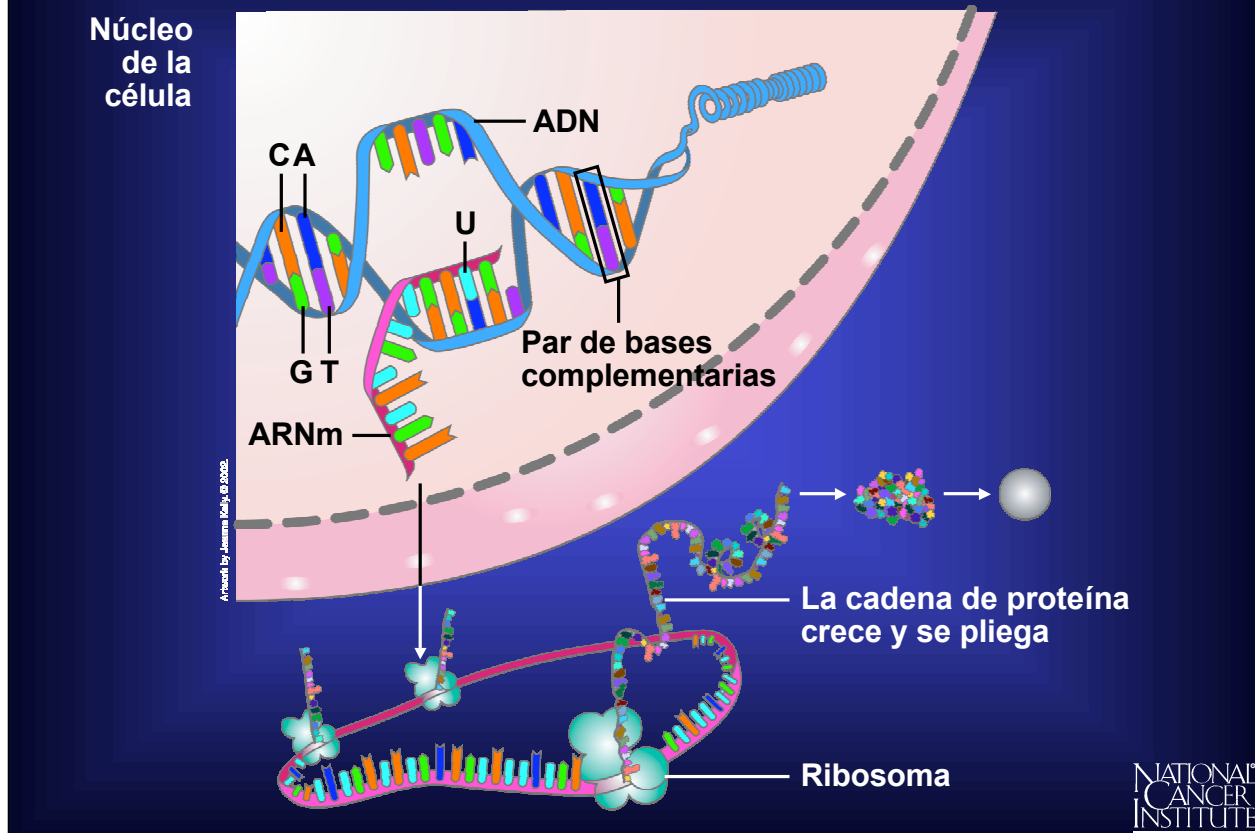
## Lección 1: ADN Genómico y Genes



El genoma humano es el juego *completo* de “instrucciones” genéticas para la vida humana. Esta información reside en los genes dentro de moléculas muy grandes del ácido desoxirribonucleico (ADN). El ADN en el genoma humano que es transferido a la progenie como información necesaria para la supervivencia se conoce como ADN genómico.

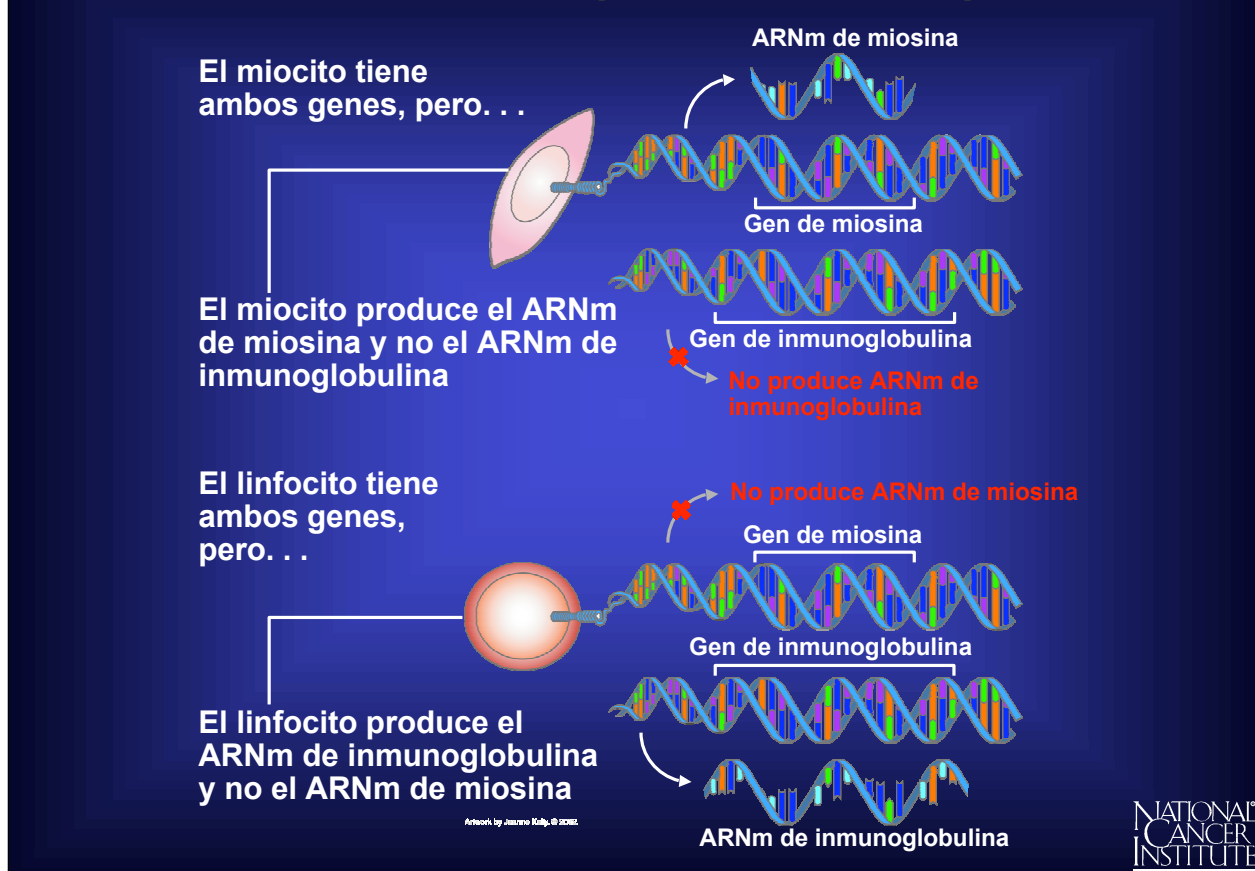
Las moléculas grandes de ADN están compuestas de dos cadenas enrolladas alrededor la una de la otra para formar una “doble hélice”. Cada cadena está constituida de millones de bloques químicos de construcción conocidos como “bases”. El ADN contiene sólo cuatro bases diferentes (abreviadas A, T, G, C), pero ellas se pueden arreglar en cualquier secuencia. El orden de las bases determina el mensaje que el gen contiene, de manera similar a como las letras del alfabeto se pueden recombinar para formar nuevas palabras. Las secuencias de bases de las dos cadenas de cada molécula de ADN están relacionadas cada una con la otra por la siguiente regla: A sólo se corresponde con T, y C sólo se corresponde con G. Por lo tanto, la secuencia de bases en una cadena dicta el orden de las bases en la otra cadena. Esto se conoce como “apareamiento de bases” y le permite al genoma copiarse a sí mismo y transferir el ADN genómico a la siguiente generación.

## Lección 2: Los Genes Expresan al ARNm



Cuando un gen se expresa a sí mismo, se “activa” para producir una proteína. El gen lo hace así, primero dirigiendo la síntesis de una molécula intermediaria conocida como ácido ribonucleico mensajero (ARNm). Para transferir la información de un gen del ADN al ARNm, se utiliza el apareamiento de bases. Sin embargo hay un cambio. El ARN utiliza una nueva regla: A se corresponde únicamente con U y C se corresponde únicamente con G. Por lo que la secuencia de bases de una molécula de ARNm se parece a aquella de la molécula del ADN de la cual fue copiada, excepto que la base U aparece en todas las partes en donde la base T aparecería en el ADN.

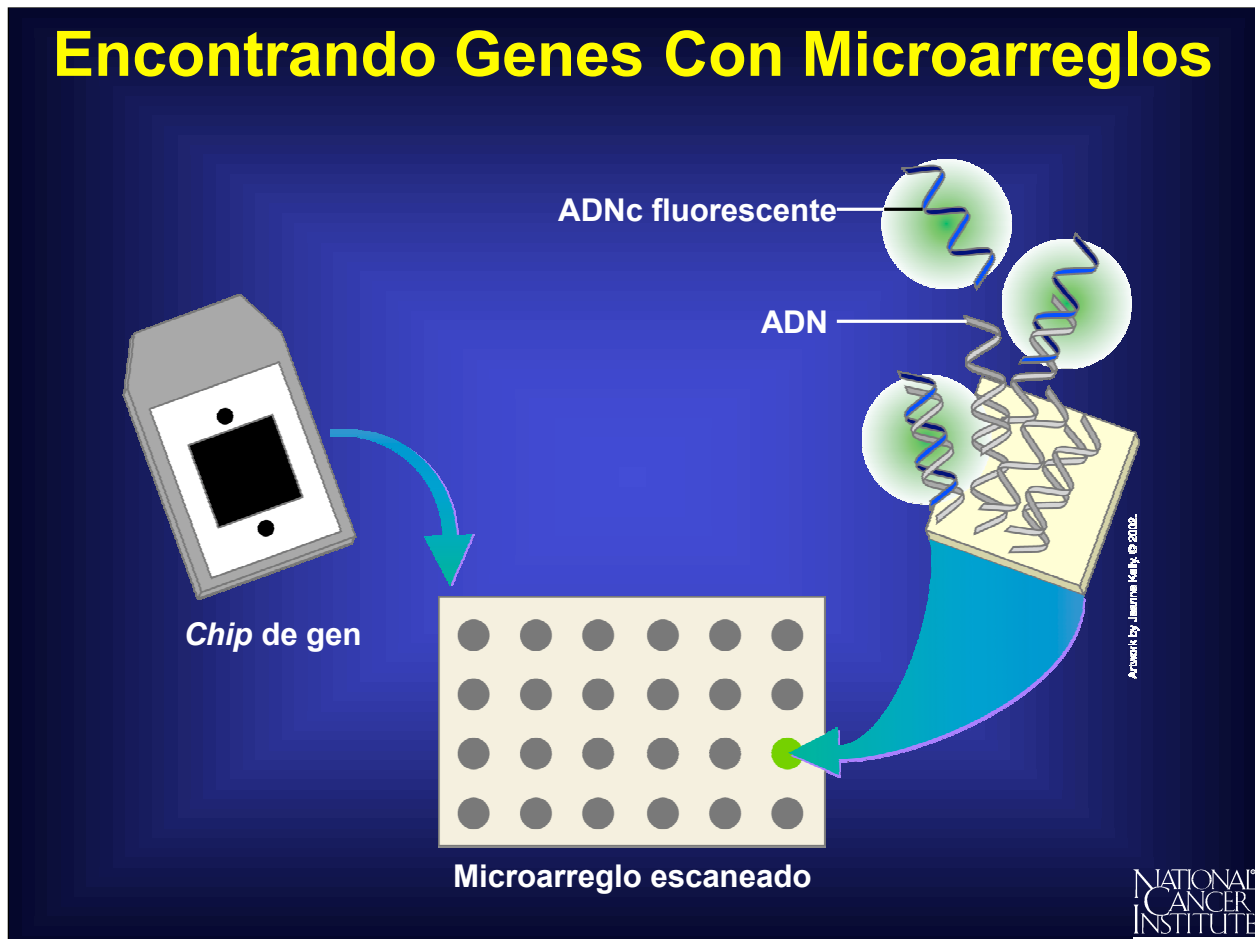
## Lección 3: Cambios de Expresión Con el Tipo de Célula



Diferentes tipos de células expresan un conjunto distinto de ARNm de sus genomas. Por ejemplo, aunque tanto una célula muscular (miocito) como una célula inmune (linfocito) poseen el mismo ADN genómico heredado, las redes reguladoras dentro de cada tipo de célula causan diferentes subconjuntos de estos genes para ser expresados como ARNm. Y algunas veces diferentes tipos de células expresan los mismos ARNm, pero un tipo de célula producirá más copias que la otra.

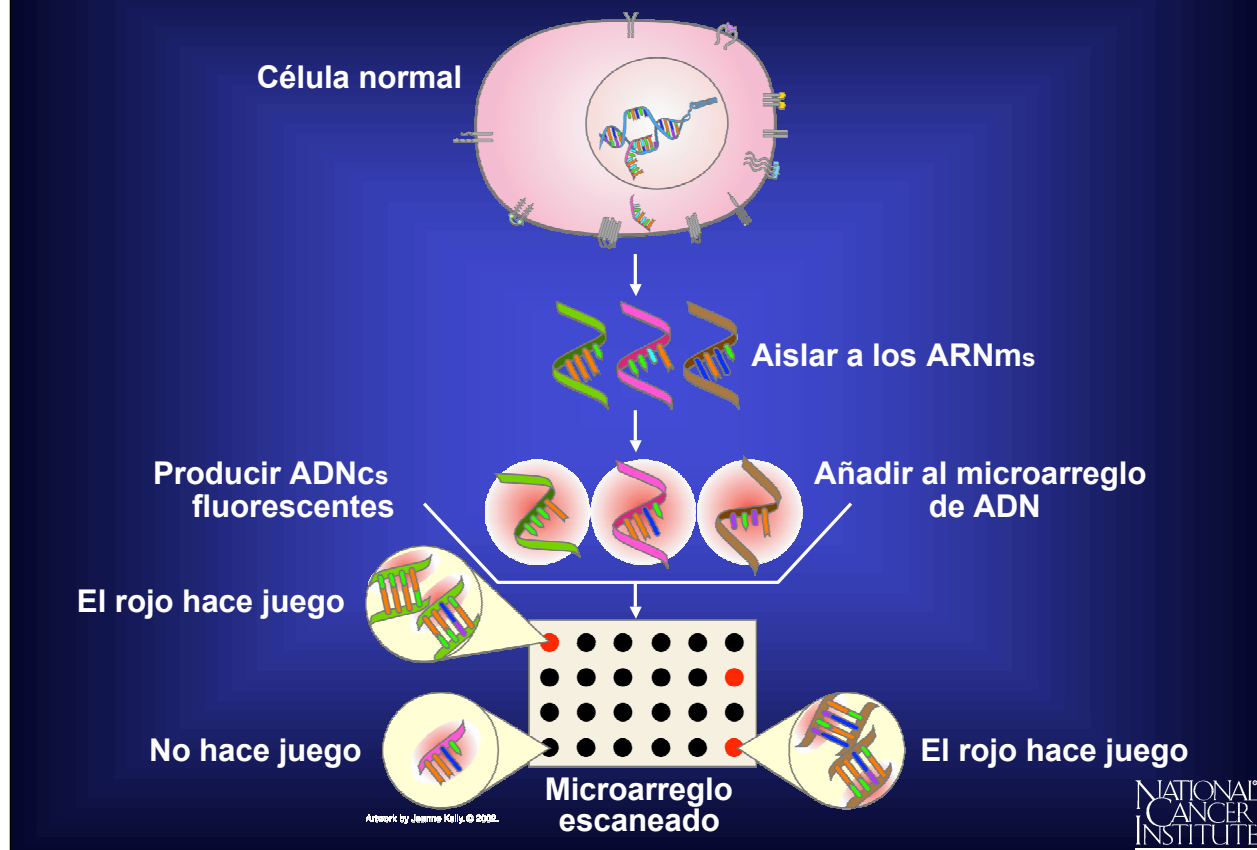


## Encontrando Genes Con Microarreglos



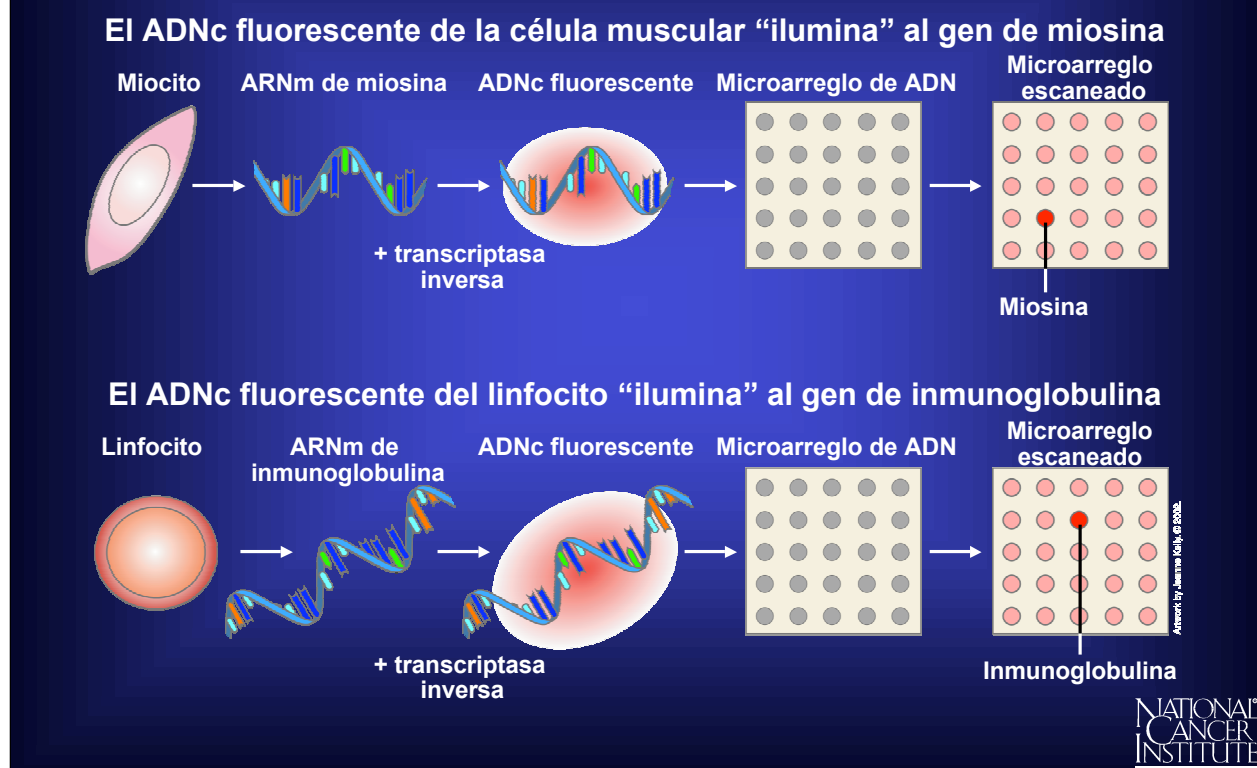
En cualquier momento dado en cada célula del cuerpo, miles de genes diferentes están activos. Hasta hace poco no había sido posible capturar y comparar los patrones de expresión de genes presentes en diferentes células de alguna manera sistemática. Los microarreglos de ADN permiten la comparación de miles de genes que pueden ser medidos simultáneamente y la información ganada utilizando estos arreglos está cambiando dramáticamente las decisiones sobre el tratamiento del cáncer.

## Encontrando Genes Con Microarreglos (cont.)



Un microarreglo de ADN es un *chip* de tamaño muy delgado que ha sido detectado en localizaciones fijas con miles de fragmentos de ADN de cadena individual que corresponden a los diversos genes de interés. Un microarreglo individual puede contener 10,000 ó más sitios, cada uno de ellos conteniendo piezas de ADN de un gen diferente. Un *chip* de gen individual puede hasta contener fragmentos representativos del genoma humano completo.

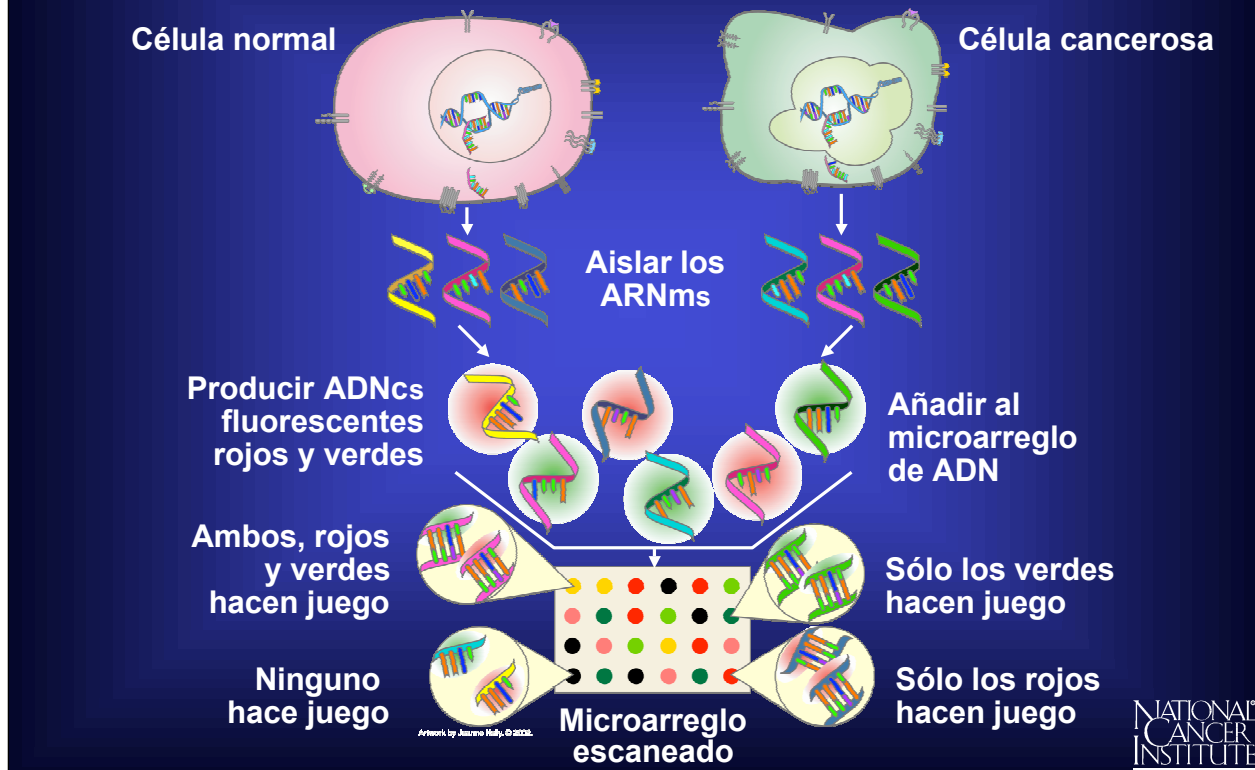
## Utilizando Microarreglos de ADN para Medir la Expresión de Genes



Para determinar cuales genes están siendo expresados en una población celular determinada, las moléculas del ARNm, las cuales son producidas por genes activos a medida que ellos ensamblan proteínas, son aisladas de las células y copiadas con una enzima especial conocida como “transcriptasa inversa”. La enzima copia la cadena de ARNm utilizando la regla del ADN (consulte la transparencia 8) y la copia se conoce como un ADNc. Por lo tanto, cada ADNc producido utilizando la transcriptasa inversa corresponde directamente a un ARNm específico que provino de un gen activo en la célula.

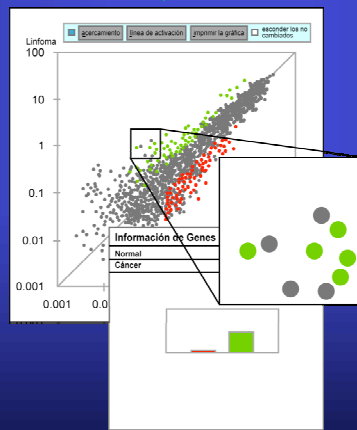
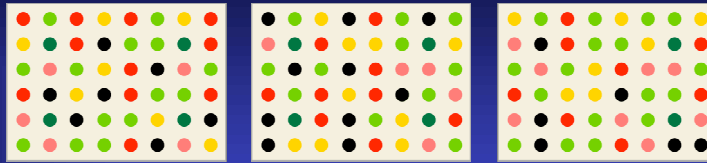
Todos los ADNcs son entonces unidos a un colorante fluorescente. Cuando el microarreglo de ADN es bañado con los ADNcs fluorescentes, cada molécula de ADNc se unirá por apareamiento de bases al sitio en donde las piezas de su gen correspondiente específico están localizadas. Por lo tanto, cada sitio fluorescente en el microarreglo corresponde a un gen que fue activamente transcrito dentro del ARNm en la célula original.

## Utilizando al ADN para Comparar Células Cancerosas con Células Normales



Además de ser utilizados para evaluar la actividad de los genes que se están expresando en una muestra individual, los microarreglos de ADN también se pueden utilizar para comparar los patrones de expresión de genes en dos poblaciones de células diferentes, como por ejemplo, una población de células cancerosas con una población de células normales. En este caso, se utilizan dos colorantes fluorescentes diferentes. Por ejemplo, un colorante rojo puede identificar a los ADNcs derivados de las células normales correspondientes y un colorante verde puede identificar a aquéllos derivados de las células cancerosas. Cuando los ADNcs rojos y verdes se combinan y se colocan en un microarreglo de ADN, los ADNcs verdes se unirán a los genes expresados en las células cancerosas y los ADNcs rojos se unirán a los genes expresados en las células normales. Los sitios verdes representan más copias de un gen que se están produciendo en una célula cancerosa y los puntos rojos significan que más copias se están produciendo en la célula normal. Los puntos amarillos, causados por la mezcla de fluorescencia roja y verde, representan los genes cuya expresión es aproximadamente la misma en ambos tipos de células, y los puntos negros, o la ausencia de fluorescencia, representan los genes expresados en ninguno de los dos tipos de célula.

## Interpretando los Datos

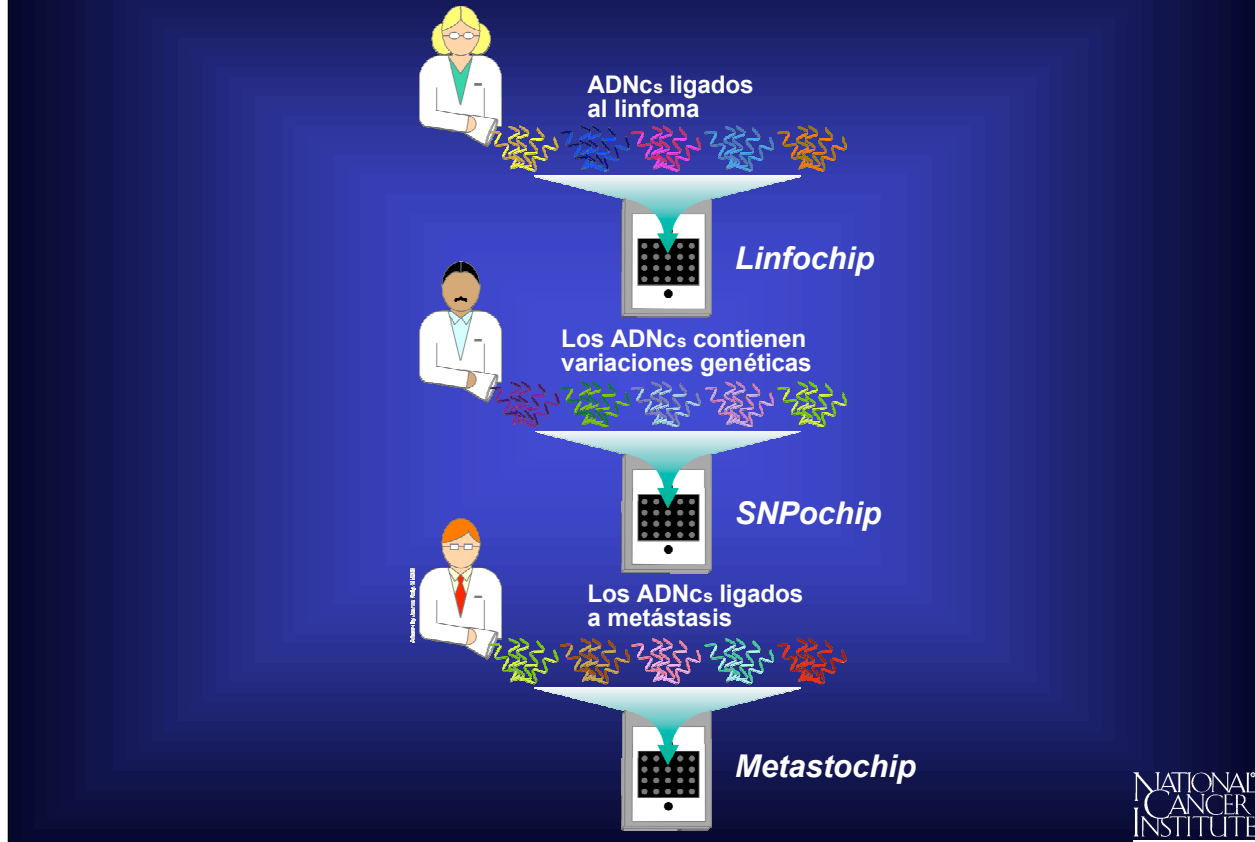


Artwork by Jeanne Kelly, ©2002.

**El gen del cáncer se expresó 18 veces más que el gen normal**

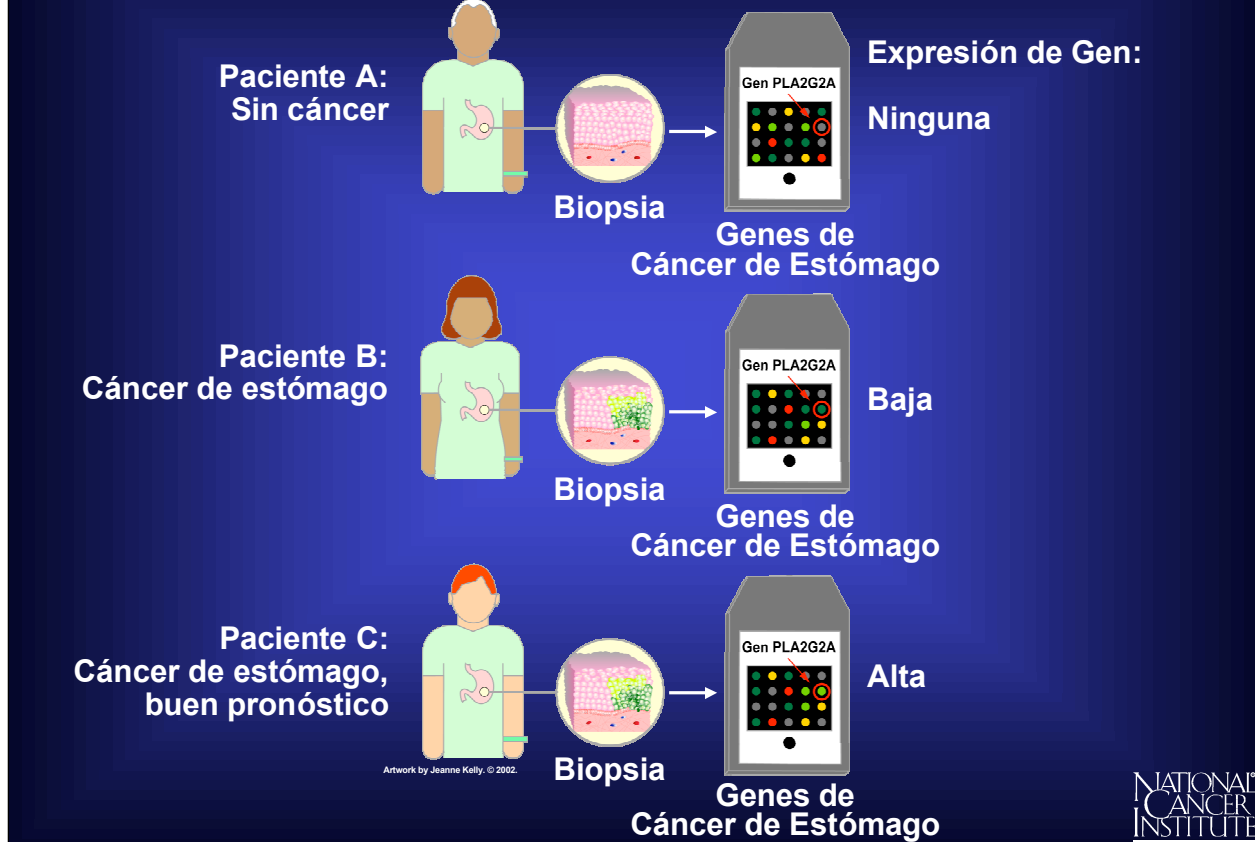
Los microarreglos hacen posible comparar la expresión relativa de miles de genes en las células cancerosas y normales midiendo la intensidad y el color de la fluorescencia de cada sitio. Un programa de computadora (ordenador) puede entonces analizar los datos y hacer mediciones precisas de los genes expresados a niveles altos y a niveles bajos. La mayoría de los estudios de microarreglos ahora incluyen “análisis en racimo”, el cual agrupa a los genes que tienen niveles similares de expresión.

## Los Microarreglos Vienen en Muchos Modelos

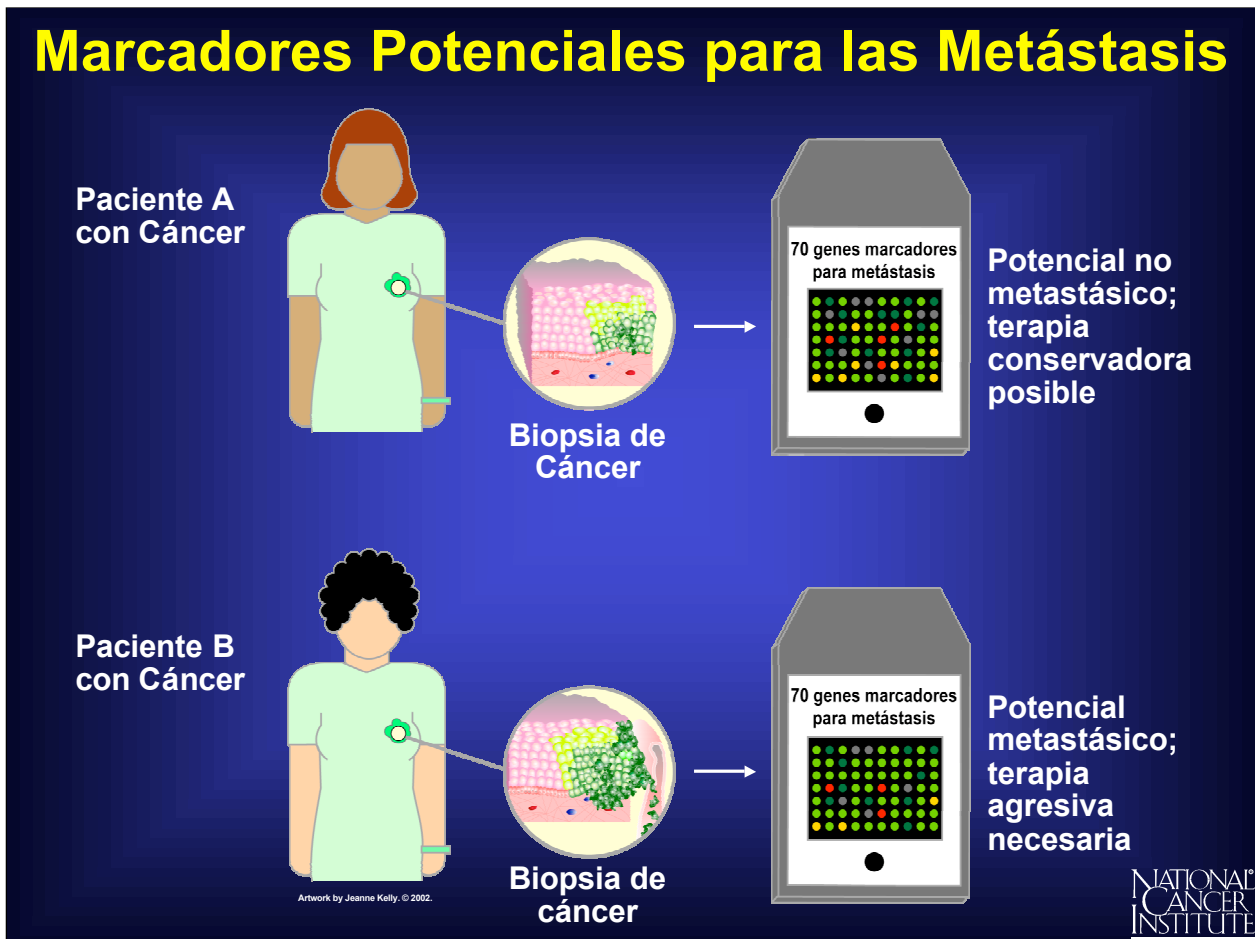


Hay algunos microarreglos estándares para su uso en la investigación del cáncer, como por ejemplo, el *Linfochip* (*Lymphochip*, en inglés). Los arreglos estándares incluyen a genes que han sido reportados como importantes en un cierto tipo de cáncer. Otros arreglos contienen cadenas de ADN conocidas como polimorfismos de nucleótido único (*single nucleotide polymorphisms*, *SNPs* o "*snips*", en inglés), los cuales son variaciones comunes en el ADN. Los investigadores también pueden crear sus propios microarreglos utilizando cualquier gen (o fragmentos de gen) que ellos piensen que podría ser importante a las preguntas que ellos están tratando de contestar.

## Expresión de Genes Específica al Cáncer

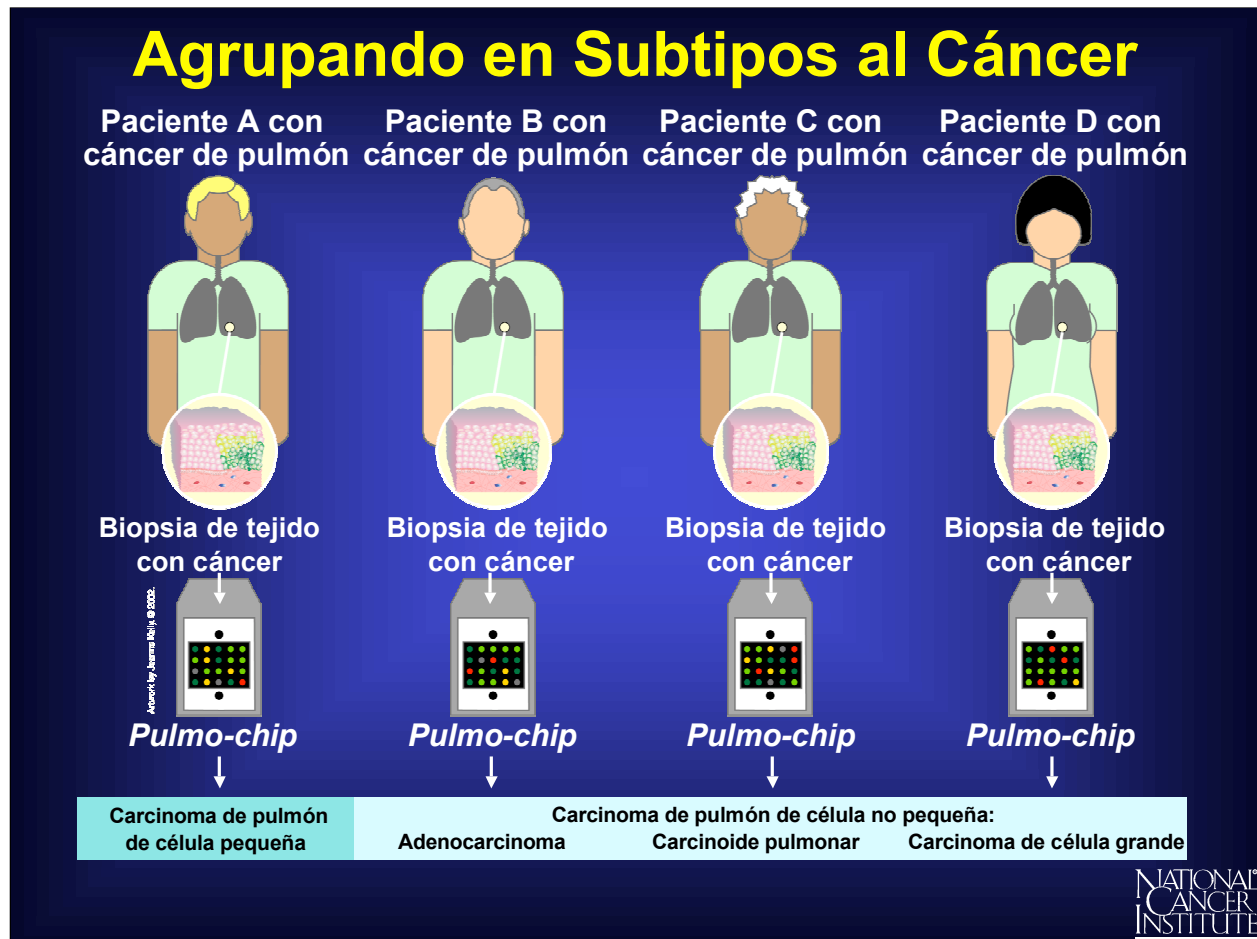


Los microarreglos se están utilizando en la investigación del cáncer con resultados increíbles. Por ejemplo, los investigadores utilizaron microarreglos para comparar los patrones de actividad de genes en tejido de estómago normal y tejido de tumores del estómago. Ellos encontraron que el tejido del tumor, pero no el tejido normal, expresó un gen conocido como *PLA2G2A*. Pero ellos también encontraron que los pacientes con cáncer con niveles de expresión altos del gen *PLA2G2A* tuvieron una probabilidad mayor de sobrevivir por 5 años, comparado con los pacientes cuyos tumores produjeron niveles más bajos.



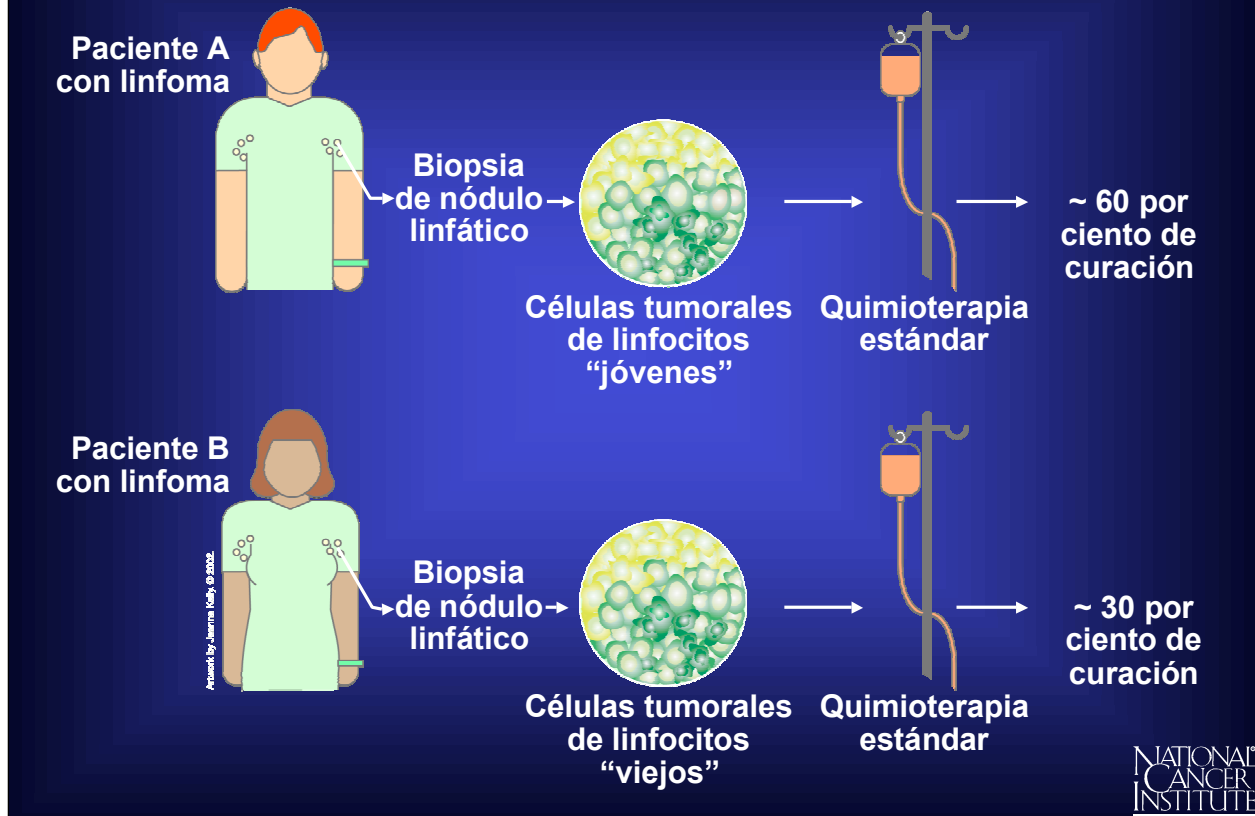
Los patrones de expresión de genes también se están utilizando como una herramienta para mejorar el diagnóstico de cáncer de seno. Los microarreglos han sido utilizados para examinar los patrones de expresión de unos 25,000 genes en tejidos de pacientes con cáncer de seno. El análisis en racimo por medio de computadora (ordenador) de los patrones condujo a la identificación de casi 70 genes marcadores que pueden identificar correctamente alrededor de un 90 por ciento de las mujeres que eventualmente desarrollarán metástasis. Aunque son aún experimentales, dichos estudios brindan esperanza de que los clínicos podrán actuar mucho más pronto y utilizar nueva tecnología para monitorear mejor a las mujeres con una probabilidad mayor de experimentar progresión agresiva de sus cánceres de seno.





Los investigadores también utilizan microarreglos para detectar las diferencias en los patrones de actividad genética aún en el mismo tipo de tumor. En muchos casos, los investigadores han descubierto que lo que había sido considerado un tipo individual de cáncer—basado en la manera en que las células se observaban bajo el microscopio—era en realidad dos, tres o aún más subtipos, cada uno con un patrón de expresión de genes distinto. Por ejemplo, utilizando los microarreglos, los investigadores han identificado nuevos tipos de leucemia y descubierto que el tipo de cáncer de pulmón más común (adenocarcinoma de pulmón) es en realidad cuatro tipos distintos de cánceres, cada uno con su propio patrón de expresión de genes.

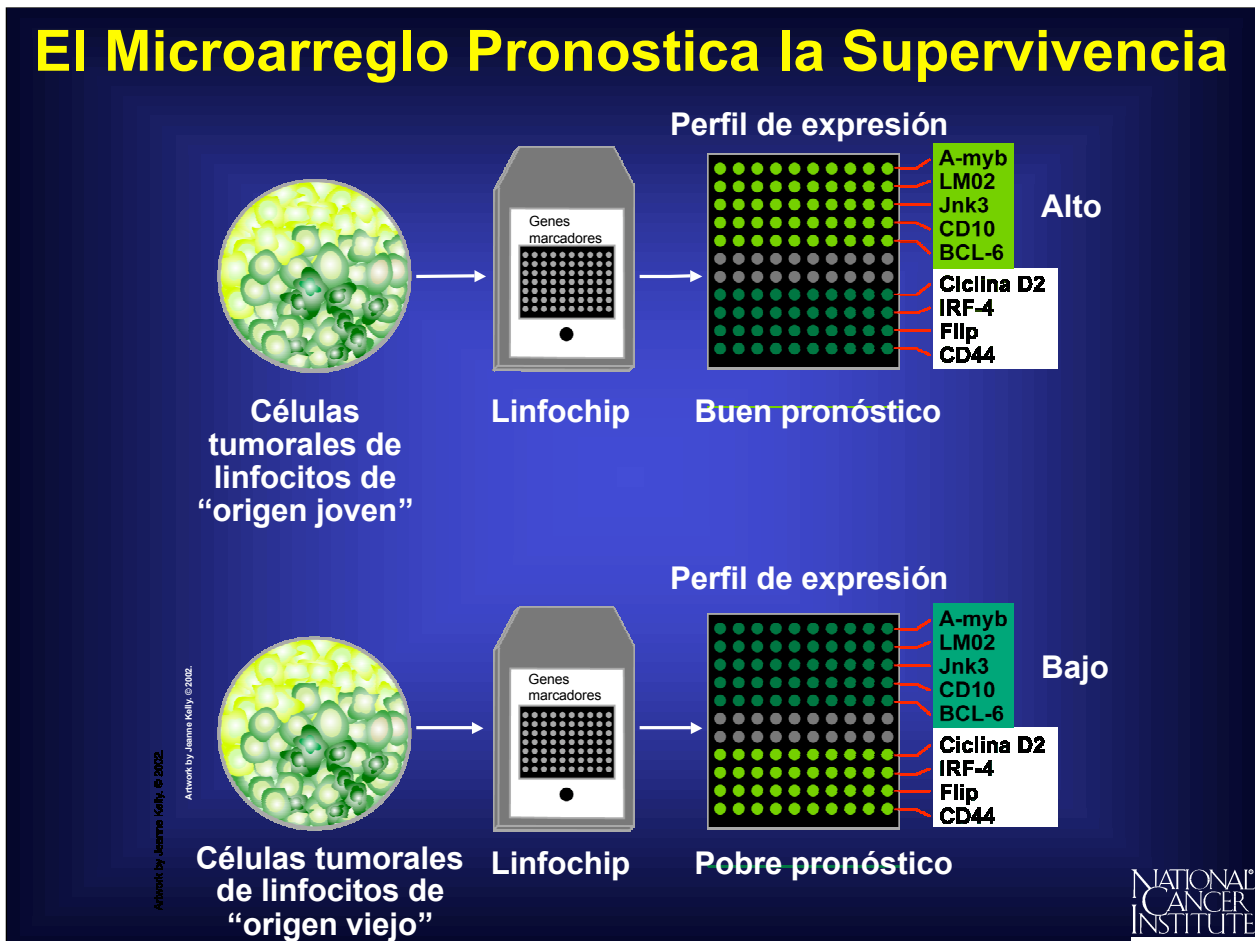
## Linfomas e Investigación de Microarreglos



Uno de los primeros descubrimientos de los subtipos de cáncer ocurrió en un cáncer de la sangre conocido como linfoma de célula B grande difusa (el subtipo más común de linfoma no de Hodgkin). Utilizando un *chip* que contenía fragmentos de 18,000 genes, los investigadores encontraron dos subtipos de cáncer distintos. Estos cánceres se veían iguales bajo el microscopio, pero tenían patrones diferentes de actividad genética.

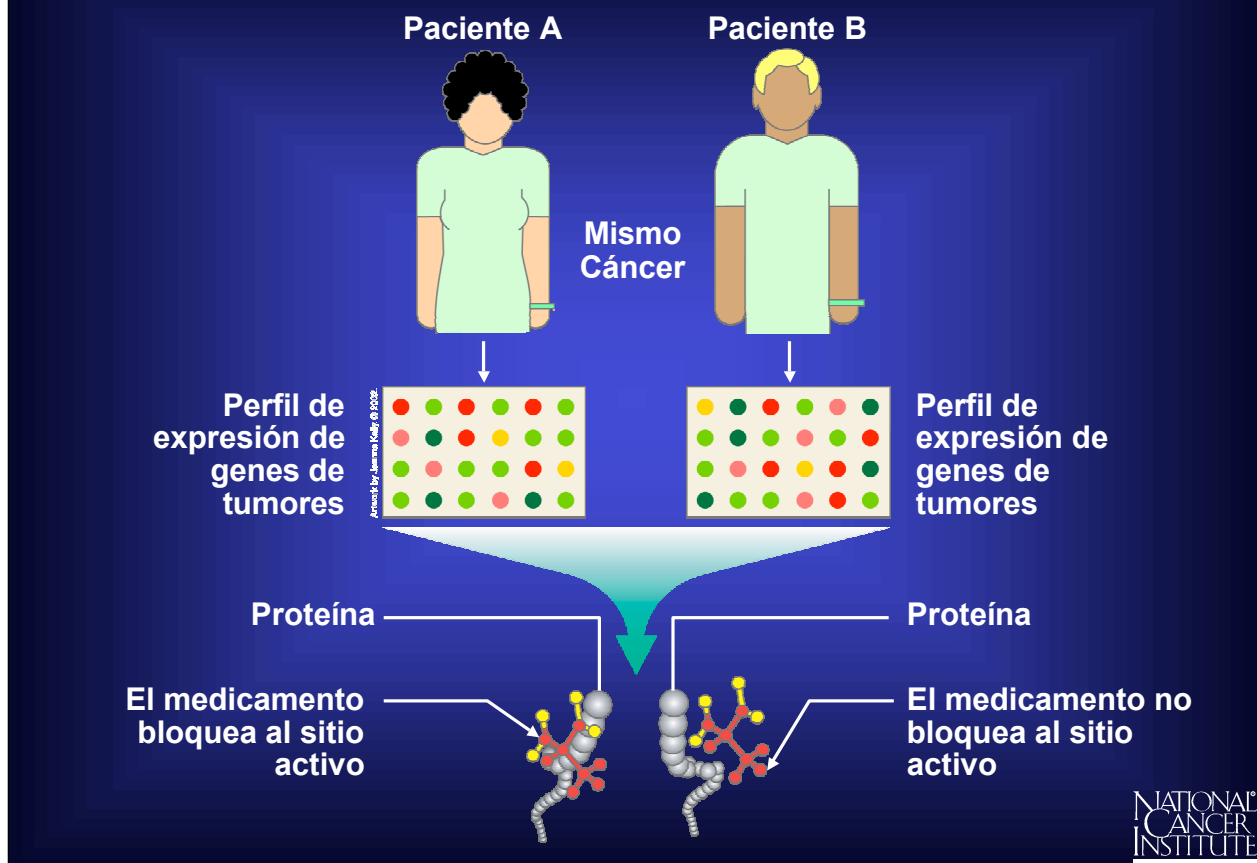
Los subtipos también eran diferentes en otras maneras. Para empezar, ellos se originaron de diferentes tipos de células. Las células tumorales de un subtipo de cáncer se originaron de linfocitos menos diferenciados ("jóvenes"), mientras que el otro subtipo se originó de linfocitos más diferenciados ("viejos").

También hubo una diferencia en la supervivencia entre los dos tipos. Alrededor de un 60 por ciento de las personas con el subtipo "joven" respondieron a la quimioterapia, comparado con sólo un 30 por ciento de las personas con el subtipo "viejo".



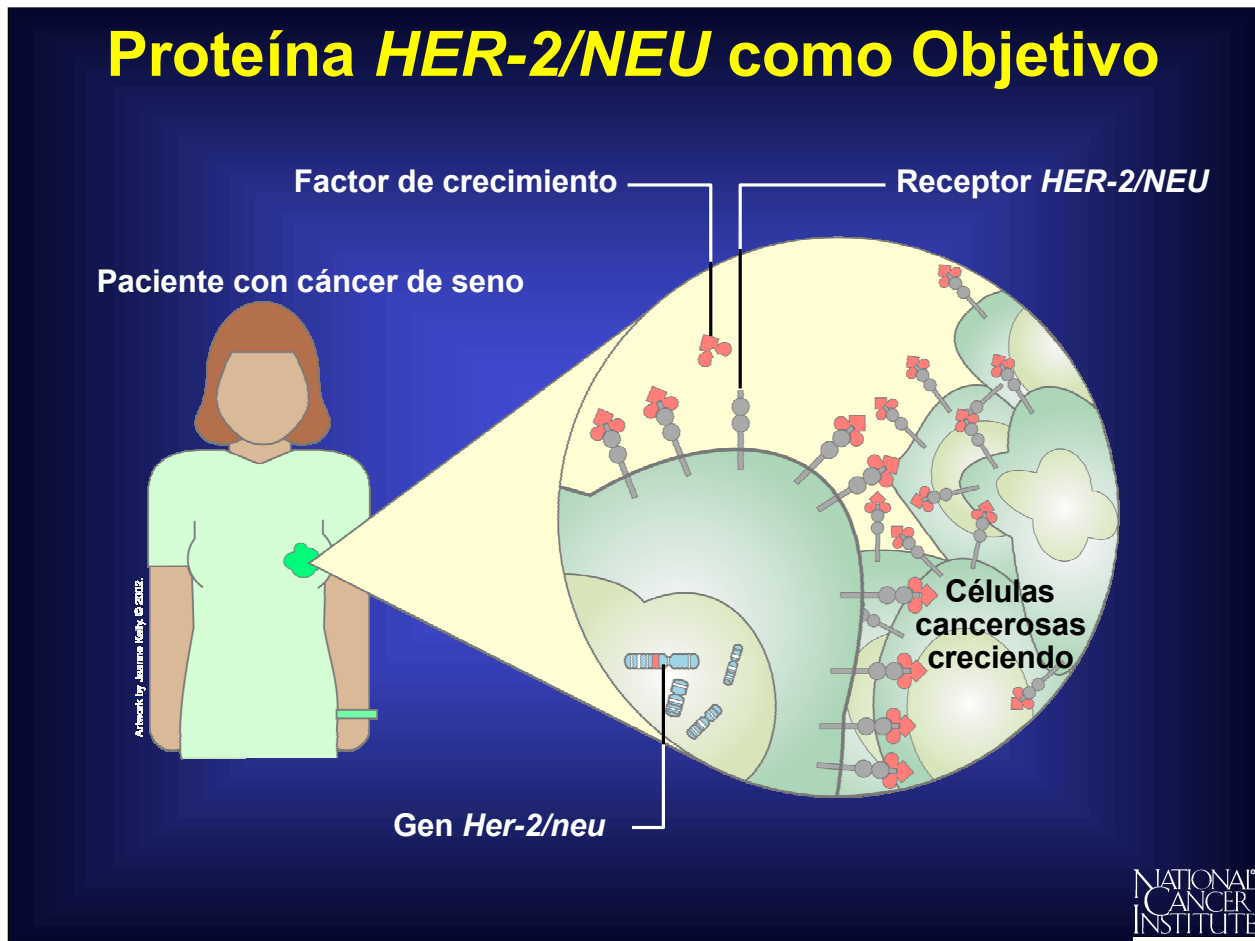
Dos años después, otro análisis de *chip* de gen reveló un tercer subtipo de linfoma de célula B grande difusa. También produjo otro avance: Los investigadores encontraron 17 genes que estaban fuertemente relacionados con la supervivencia. Los científicos crearon una fórmula para pronosticar la respuesta a la quimioterapia en base a los patrones de expresión de estos 17 genes. Esta fórmula dividió a los pacientes con linfoma de célula B en cuatro grupos. Dos de los grupos tuvieron tasas de supervivencia de alrededor de un 72 por ciento 5 años después del diagnóstico. El tercer grupo tuvo una tasa de supervivencia de 34 por ciento y el cuarto grupo tuvo una tasa de supervivencia de 15 por ciento. La fórmula pronosticadora de los 17 genes fue mejor que cualquier otro método actual en la identificación de pacientes con el peor pronóstico. Una identificación como esta es importante ya que si los pacientes a los que se les pronostique pobres resultados pueden ser identificados correctamente en una etapa temprana de tratamiento, ellos pueden recibir terapias más agresivas inmediatamente en lugar de tener que esperar hasta que las terapias estándares fallen.

## Encontrando Nuevos Medicamentos Utilizando Microarreglos



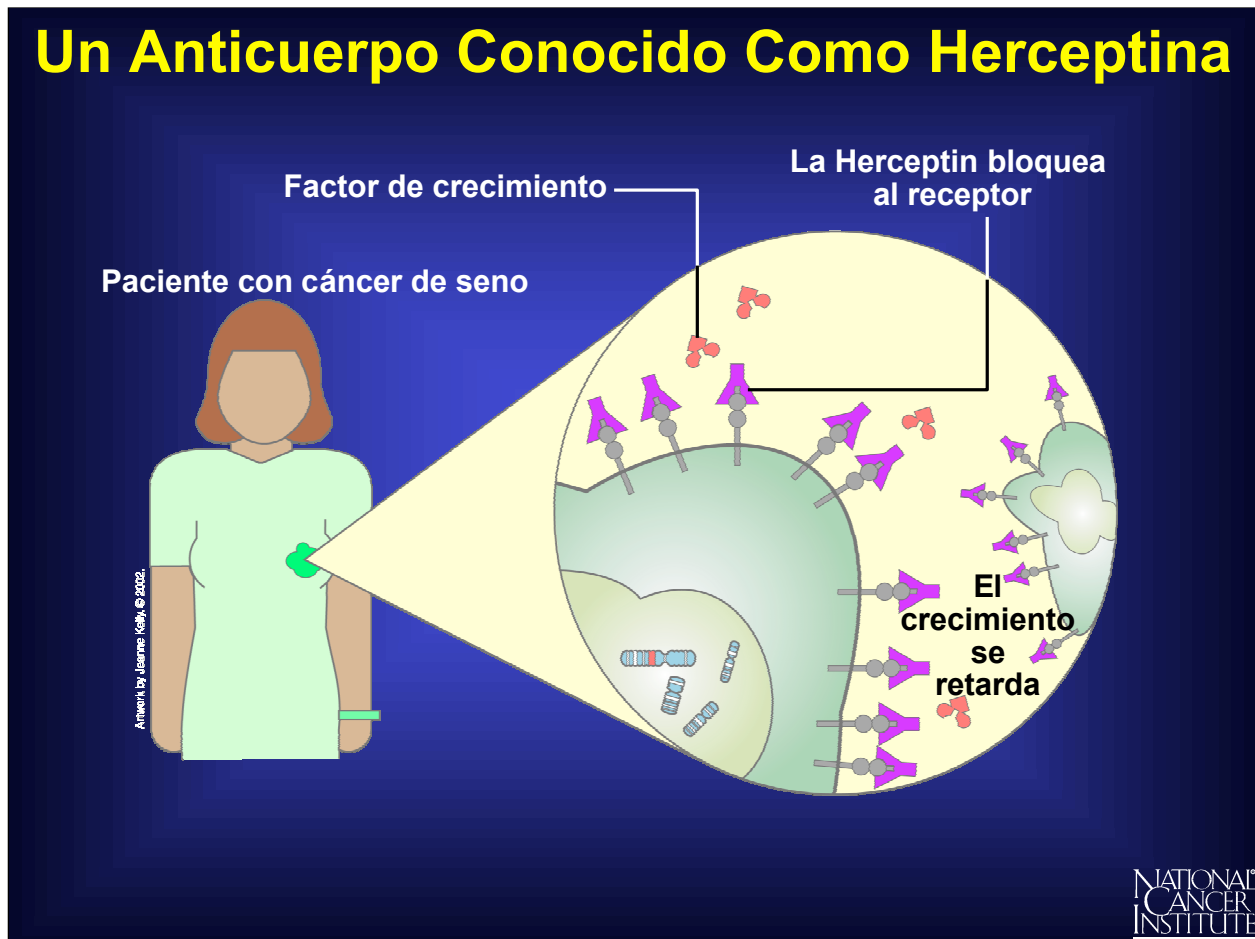
Otro uso importante de los microarreglos ocurre en la farmacogenómica, un área de la investigación que estudia el por qué ciertos medicamentos funcionan en combinación con patrones de expresión genética en particular pero no con otros. Esta información está siendo utilizada para diseñar nuevos medicamentos que ponen como objetivo a las células cancerosas sin afectar a las células normales.

## Proteína **HER-2/NEU** como Objetivo



La Herceptina es un buen ejemplo de una historia con éxito de la farmacogenómica. En los '80s, los investigadores descubrieron que algunas mujeres que tenían cánceres de seno de crecimiento particularmente rápido expresaron copias adicionales de un gen conocido como *Her-2/neu*. Los genes estaban produciendo muchas copias de una proteína que parecía estar activando el crecimiento de las células cancerosas.

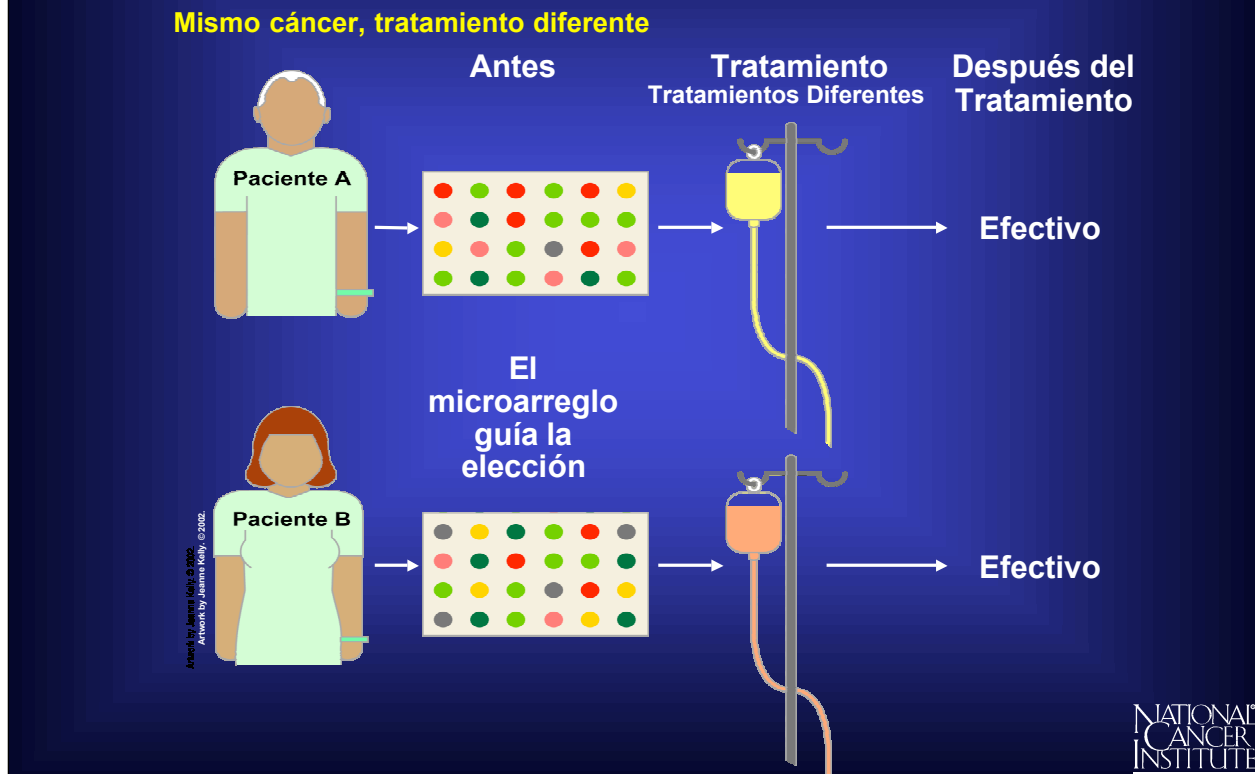
## Un Anticuerpo Conocido Como Herceptina



A principios de los '90s, se desarrolló un anticuerpo que se une a las proteínas *her-2/neu* en la superficie de una célula cancerosa. Evita que las proteínas proporcionen incentivos para el crecimiento de células cancerosas y a través de esta “señal de detención” también pueden detener la propagación de las señales de supervivencia dentro de la célula cancerosa. Algunas mujeres a las que se les proporcionó el anticuerpo experimental observaron que su crecimiento canceroso se retardó o se detuvo por completo cuando su tratamiento con Herceptina fue combinado con la quimioterapia citotóxica.

La Herceptina fue aprobada por la Administración de Alimentos y Fármacos (*Food and Drug Administration*) a finales de 1998 como tratamiento para las mujeres que tienen pruebas positivas para niveles altos de la proteína *her-2/neu* (alrededor de un 25 a un 30 por ciento de todas las pacientes con cáncer de seno).

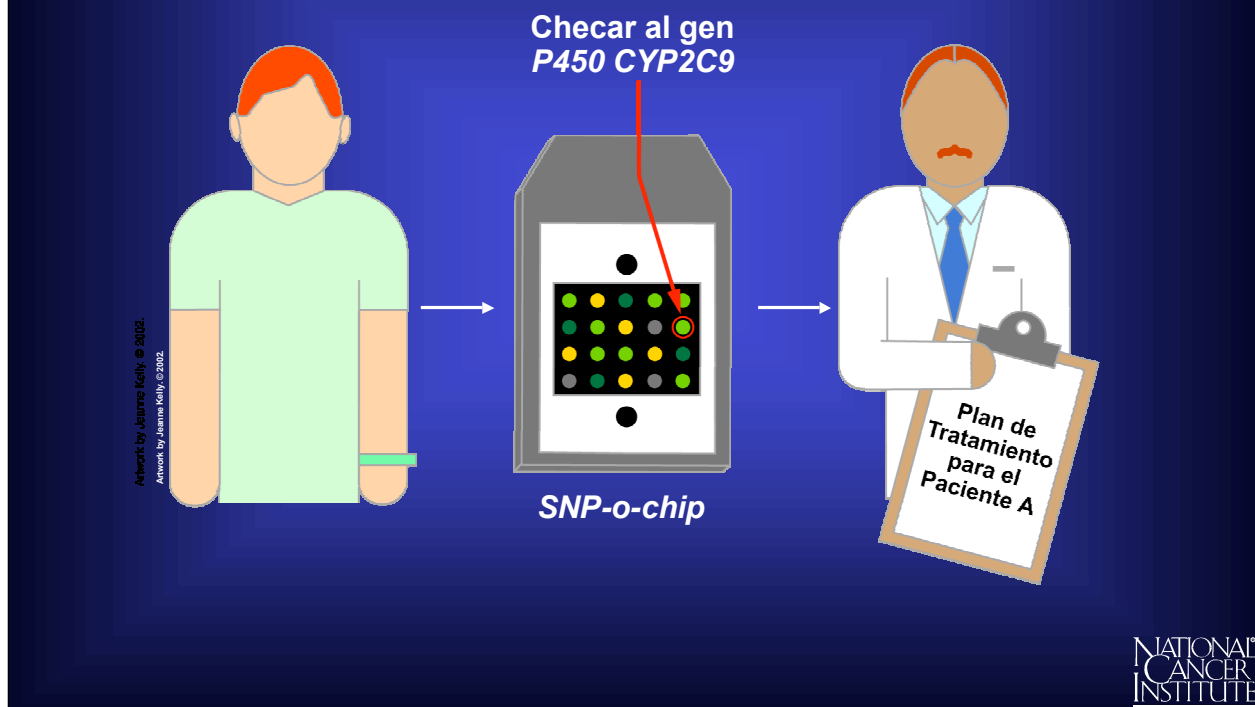
## Utilizando los Patrones de Expresión para Elegir los Tratamientos



Con la llegada de los microarreglos, la investigación farmacogenómica ha entrado en un nuevo y completo nivel de sofisticación. Esta tecnología le permite a los investigadores estudiar a poblaciones de pacientes y recolectar patrones de expresión de tumores antes de que se proporcione cualquier tratamiento.

Al analizar los resultados del tratamiento, los científicos esperan identificar patrones de expresión que puedan pronosticar con precisión una buena respuesta al tratamiento. En el futuro, *antes* de que se administre algún tratamiento, los médicos tal vez podrán pronosticar la respuesta de un paciente a la quimioterapia o radiación en base a esta investigación. Esto podría eliminar mucho de la “adivinanza” clínica. Algún día, simplemente al observar los patrones de expresión encontrados en una muestra individual de sangre o una biopsia pequeña de tejido, los médicos tal vez podrán decirle a un paciente cuáles de los medicamentos o tratamientos de radiación disponibles funcionarán mejor y cuáles no. Los clínicos podrán planear mejor terapias efectivas en las dosis apropiadas para los cánceres individuales.

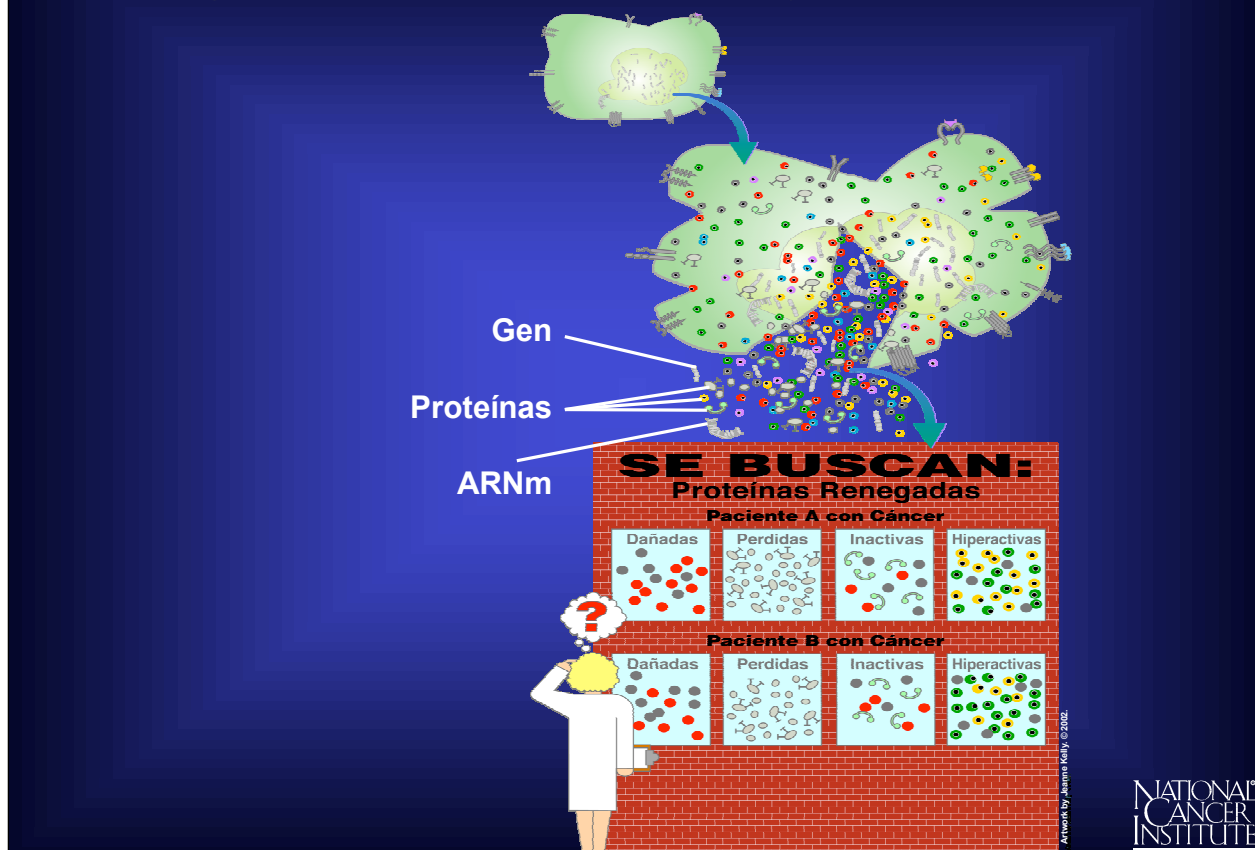
## Los Microarreglos de SNPs Checan el Metabolismo de los Medicamentos



Los microarreglos también serán útiles en el estudio del metabolismo de medicamentos. Los medicamentos son degradados en el cuerpo por proteínas y no todas estas proteínas son idénticas de persona a persona. Las variaciones genéticas conocidas como polimorfismos de nucleótido único (*single nucleotide polymorphisms* o *SNPs*), pueden resultar en pequeñas diferencias en las proteínas lo cual se traduce en diferencias mayores acerca de cómo funciona la proteína. Por ejemplo, tanto como un 40 por ciento de las personas tienen un SNP que causa una deficiencia en una proteína conocida como citocromo *P450 CYP2C9*, el cual es importante para el metabolismo de los medicamentos. Las deficiencias en esta proteína pueden dañar el metabolismo de 1 de cada 5 medicamentos que se encuentran actualmente en el mercado.

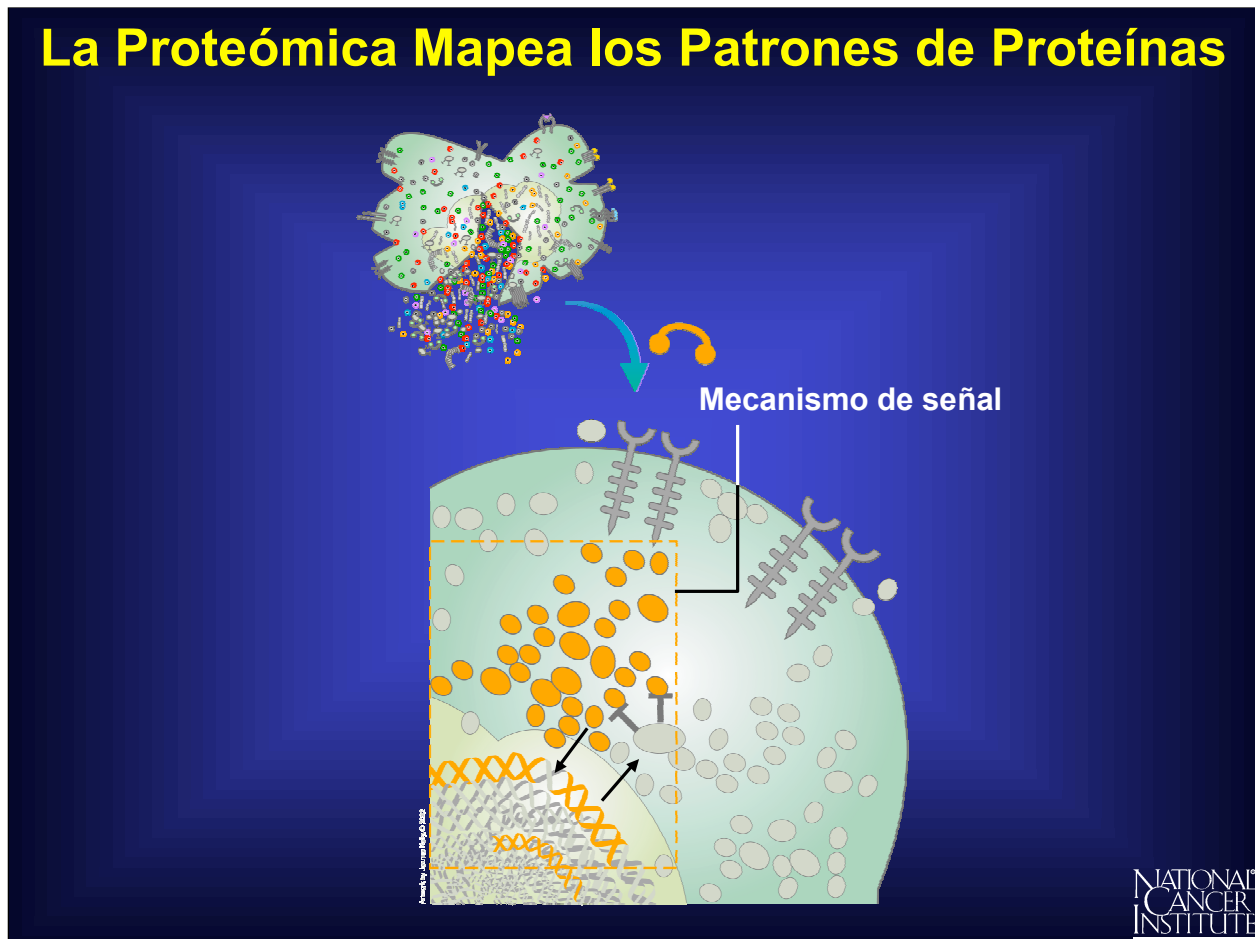


## El Diagnóstico Molecular y la Proteómica



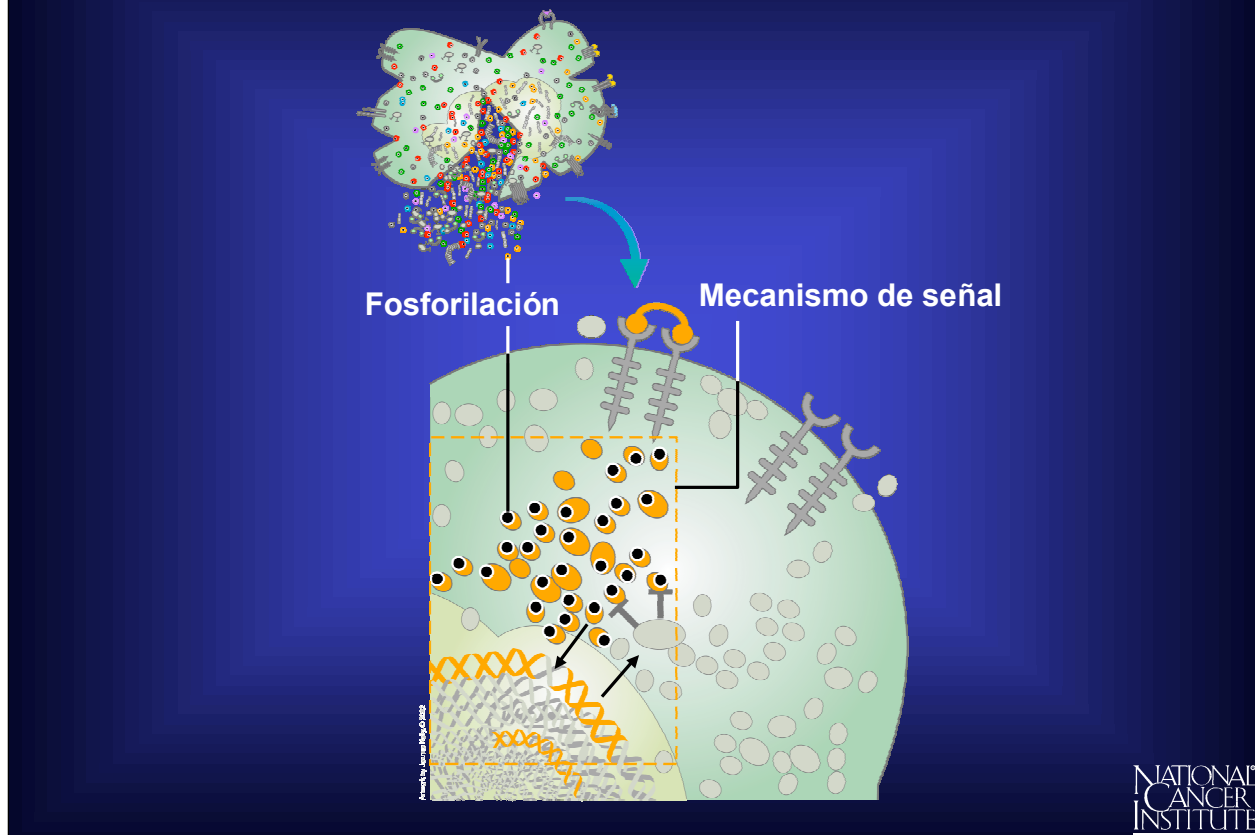
Otro enfoque principal del diagnóstico molecular observa más allá de los genes, hacia una investigación del proteoma. El término “proteoma” se refiere a todas las proteínas producidas por una célula, y el estudio de estas proteínas es la proteómica. La proteómica del cáncer está permitiendo el mapeo de los patrones de proteínas involucrados cuando los mecanismos celulares normales son secuestrados en apoyo del crecimiento maligno. En el tejido canceroso, algunas de las proteínas críticas para la comunicación normal están dañadas, inactivas, hiperactivas o perdidas por completo. El juego completo de proteínas desordenadas y dominantes trabajando para interrumpir las comunicaciones celulares puede variar de un tipo de cáncer a otro. Ellas también pueden variar algo de un paciente a otro dentro de un mismo tipo de cáncer.

## La Proteómica Mapea los Patrones de Proteínas



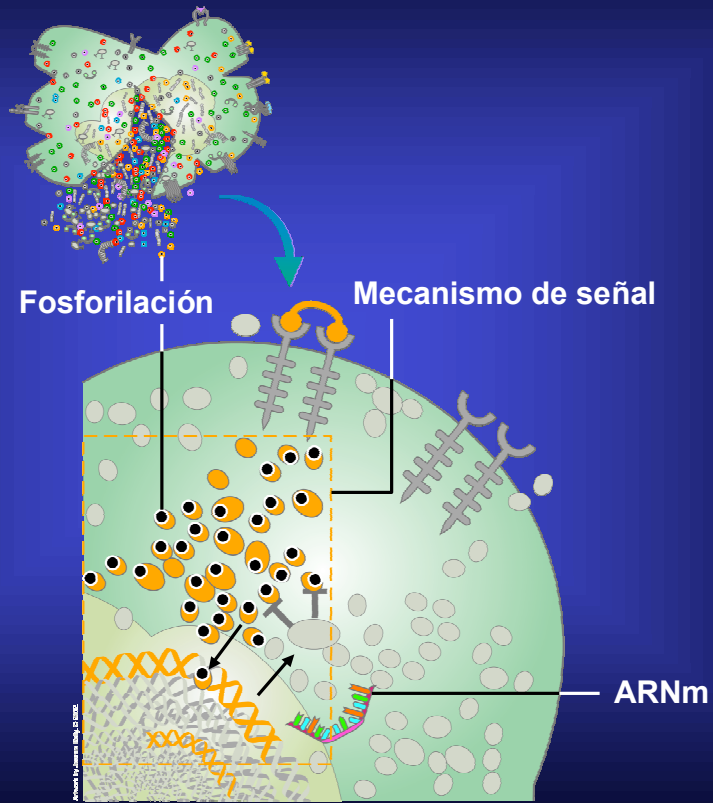
Los investigadores del cáncer están concibiendo maneras inteligentes para capturar los datos sobre cada uno de los juegos de proteínas característicamente indóciles del cáncer. La biopsia o las muestras de sangre de pacientes con cáncer son el punto de inicio. Muchos métodos diferentes están siendo utilizados para extraer y analizar los diversos juegos de proteínas interactivas.

## La Proteómica Mapea los Patrones de Proteínas (cont.)

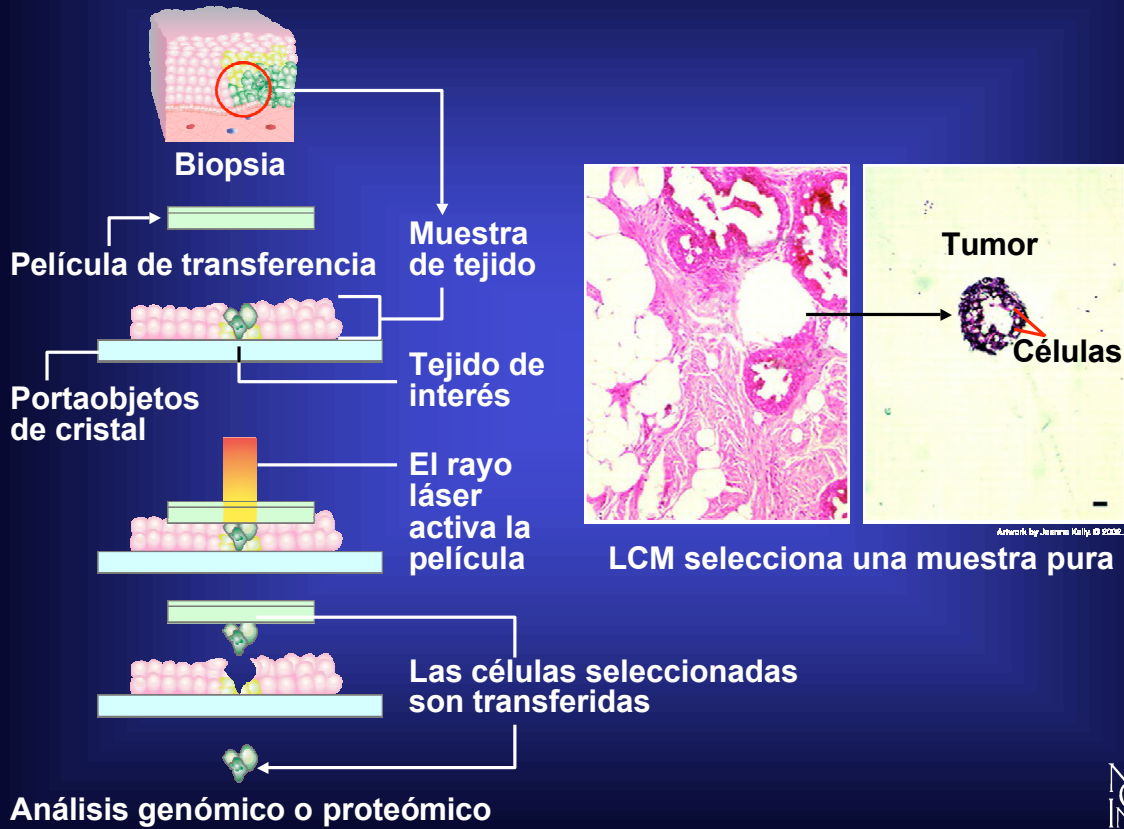


Para muchas proteínas contenidas en la célula, la adición de una molécula pequeña llamada fosfato actúa como un interruptor que activa a la proteína. Este proceso se conoce como fosforilación. Para preservar el estado de fosforilación de una célula y capturar un patrón de proteínas preciso interactuando en una célula cancerosa, los investigadores proteómicos deben manejar los especímenes de la biopsia o de la sangre cuidadosamente. Ellos logran esto haciendo que las muestras sean rápidamente tratadas con enzimas para bloquear la remoción de los fosfatos de las proteínas. Esto le permite a los investigadores identificar un patrón de proteínas casi idéntico al que estaba contenido en la célula al momento de la recolección.

## La Proteómica Mapea los Patrones de Proteínas (cont.)

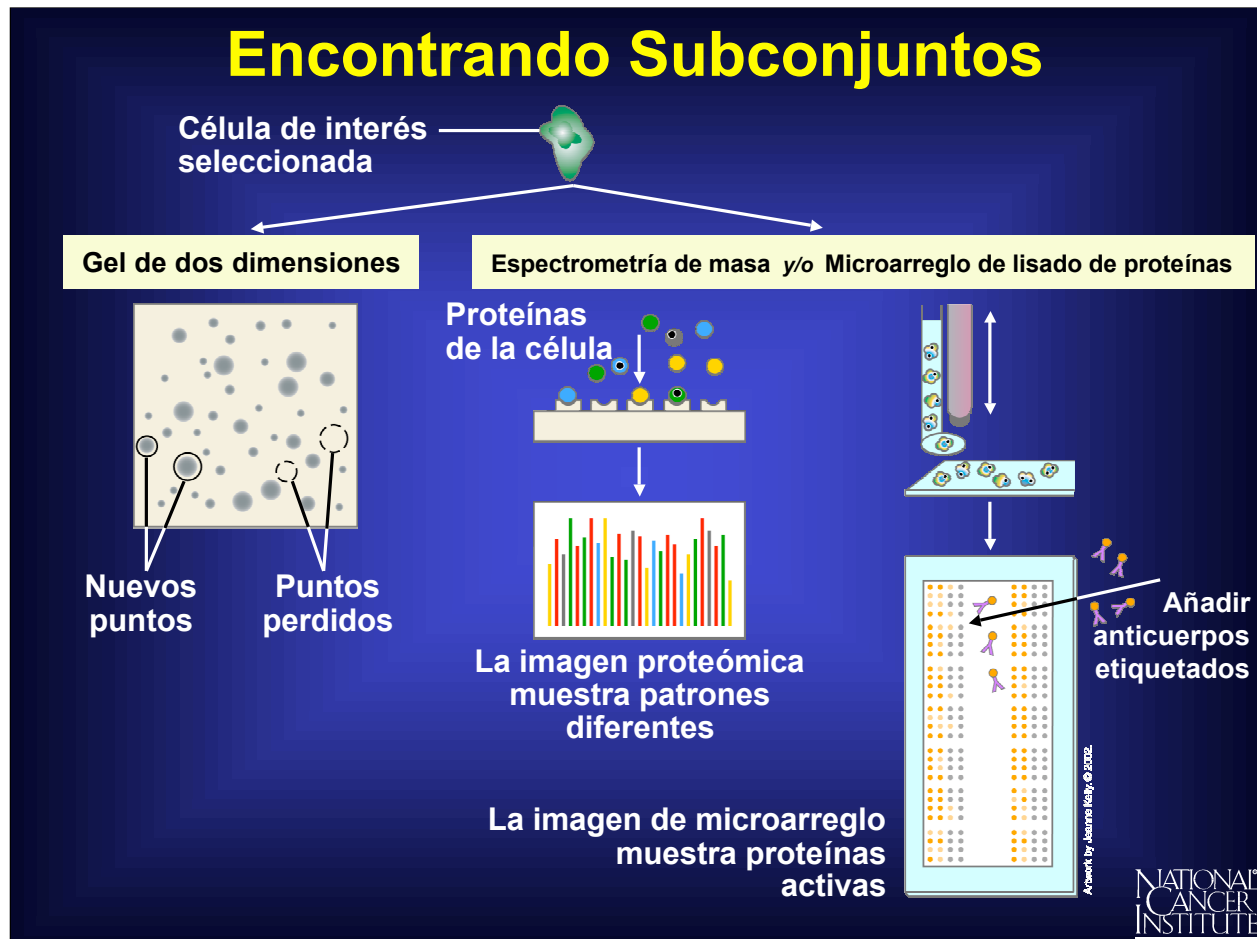


## Microdissección Mediante Captura con Láser



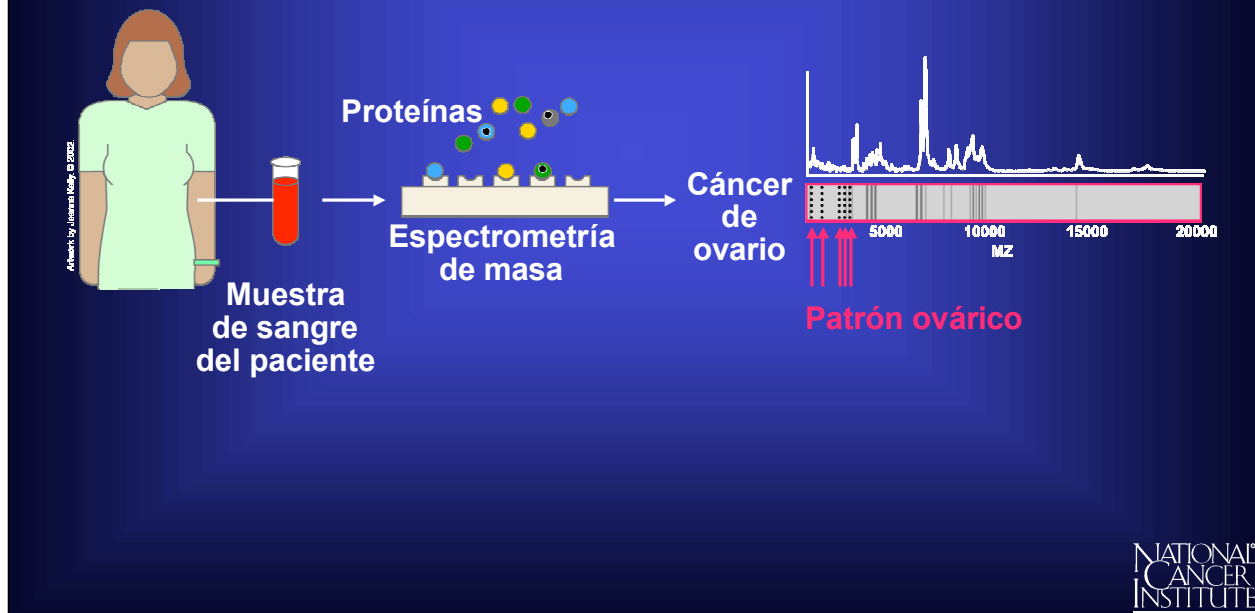
Un método que se está utilizando para minimizar el daño celular y capturar los patrones de proteínas precisos en las células cancerosas y normales es la microdissección mediante captura con láser (*LCM*, por sus iniciales en inglés). Los investigadores utilizan un haz de láser de baja energía y una película especial de transferencia para llevar una célula deseada fuera de la sección de tejido, dejando todas las células no deseadas. Ellos pueden entonces recolectar todas las proteínas que estaban presentes en las células seleccionadas, mapear el patrón de proteínas y almacenar la información en una base de datos de computadora (ordenador).

La microdissección mediante captura con láser ofrece varias ventajas para el estudio de proteínas. Por ejemplo, con esta técnica los investigadores pueden capturar juegos de células por separado de tejido normal, precanceroso, canceroso y hasta tejido estromal, todos ellos de la muestra de biopsia del mismo paciente.



Después de la microdissección mediante captura con láser, los científicos pueden extraer las proteínas y utilizar geles de dos dimensiones (2-D), microarreglos de lisado de proteínas y/o espectrometría de masa para separar e identificar subconjuntos de proteínas que pueden entonces servir como marcadores únicos en su género para un tipo de célula cancerosa en particular.

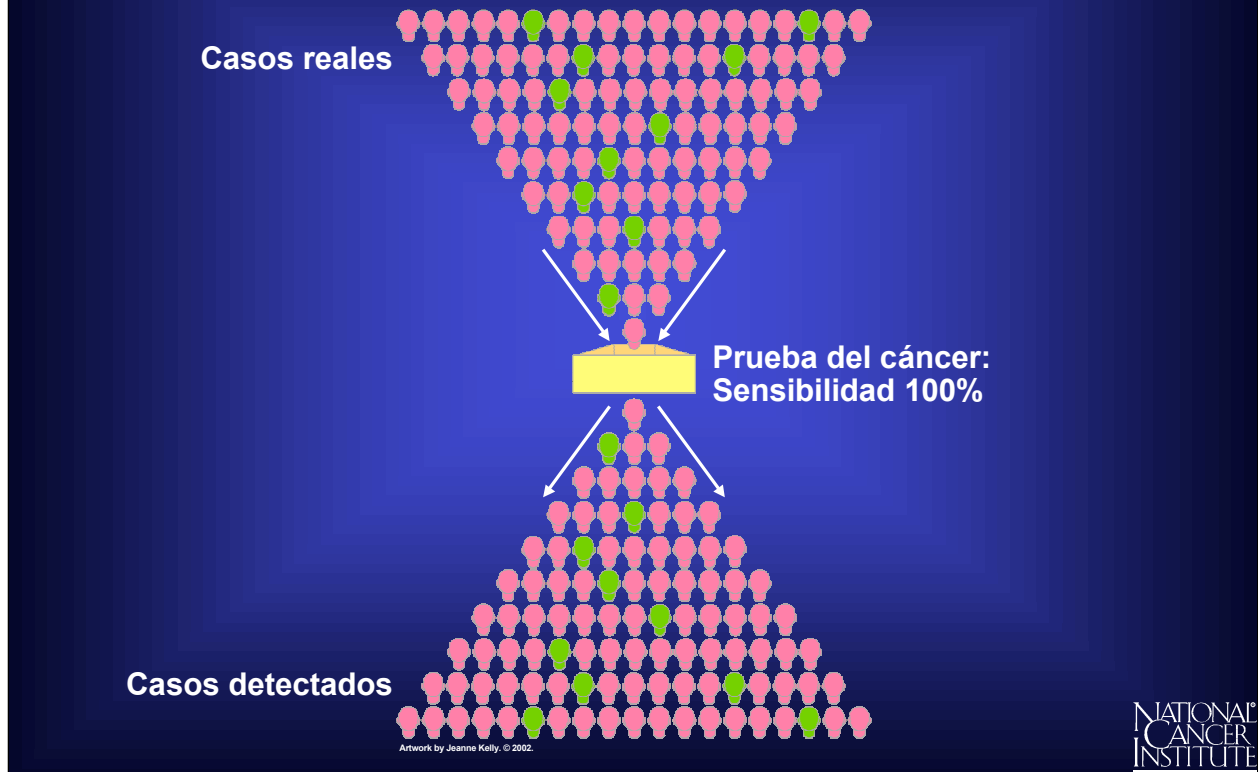
## Los Patrones de Proteínas y el Diagnóstico



Los científicos han aprendido que no es necesario *identificar* a cada proteína activa en el cáncer y capturada por la microdissección con láser. Para lograr un diagnóstico molecular, lo único que puede ser necesario es separar y preservar un subconjunto único, un *patrón de proteínas* compartido por todos los pacientes con el mismo tipo de cáncer.

Por ejemplo, los investigadores recolectaron muestras de sangre de un grupo de pacientes con cáncer de ovario diagnosticado. Ellos utilizaron espectrometría de masa para recolectar todos los perfiles de proteínas que aparecieron en las muestras de suero de las pacientes. Aunque hubo alguna variación de paciente a paciente, el agrupar suficientes muestras de cáncer de ovario confirmado le permitió a los clínicos utilizar análisis en racimo para determinar cuál subconjunto de proteínas consistentemente sirvió como marcadores para la presencia del cáncer. La identificación de este subconjunto tuvo éxito y hoy en día estamos en buen camino para completar un método de diagnóstico molecular para el cáncer de ovario.

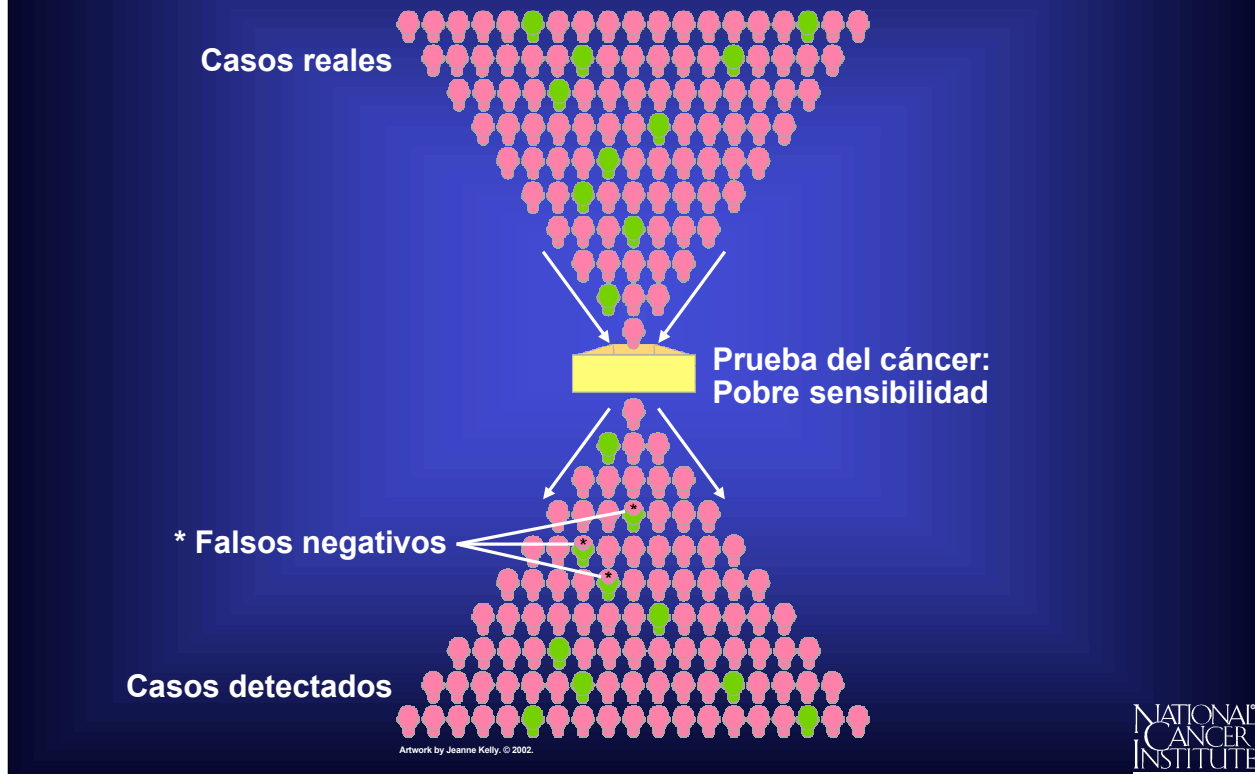
## Importancia de la Sensibilidad de la Prueba Diagnóstica



El diagnóstico molecular para el cáncer de ovario debe detectar correctamente a todas las mujeres que presentan este cáncer sin identificar incorrectamente a mujeres que no tienen la enfermedad.



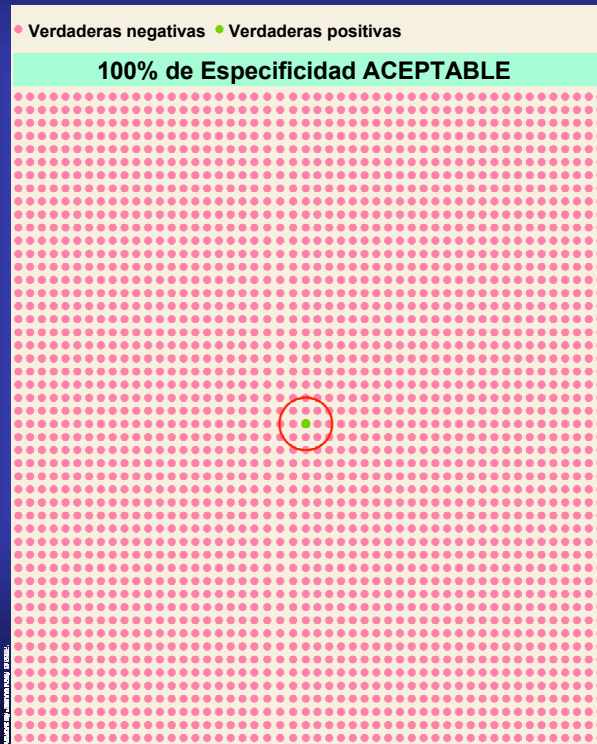
## Importancia de la Sensibilidad de la Prueba Diagnóstica (cont.)



El primer obstáculo es la sensibilidad de una prueba. La sensibilidad contesta esta pregunta: ¿A qué porcentaje de personas con un tipo determinado de cáncer se les detectará su cáncer cuando se utilice una prueba de detección determinada? Si una prueba no es muy sensible, habrá muchos resultados “falsos negativos” y personas con cáncer no serán detectadas. Una prueba que produce muchos falsos negativos obviamente no será muy buena para reducir las muertes debidas al cáncer, dando un sentido falso de seguridad a personas que en realidad tienen la enfermedad.

## Importancia de la Especificidad de la Prueba Diagnóstica

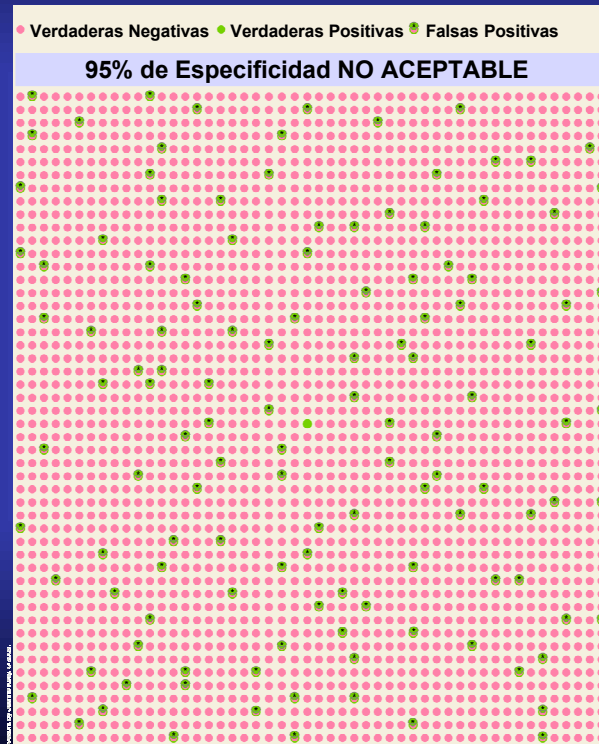
**PRUEBA DE DETECCIÓN DE CÁNCER DE OVARIO**  
Se le realizó la prueba a 2500 mujeres postmenopáusicas



El siguiente obstáculo es la especificidad de una prueba. La especificidad contesta esta pregunta: ¿Qué porcentaje de las personas que no tienen cáncer son identificados correctamente de estar libre de la enfermedad? Si una prueba del cáncer no es muy específica, producirá muchos resultados “falsos positivos”; es decir, el resultado de la prueba de una persona será positivo aún y cuando ellos están libres de cáncer. Dicho error puede conducir a procedimientos de seguimiento innecesarios y costosos y causar ansiedad en la persona diagnosticada incorrectamente.

## Importancia de la Especificidad de la Prueba Diagnóstica (cont.)

PRUEBA DE DETECCIÓN DE CÁNCER DE OVARIO  
Se le realizó la prueba a 2500 mujeres postmenopáusicas



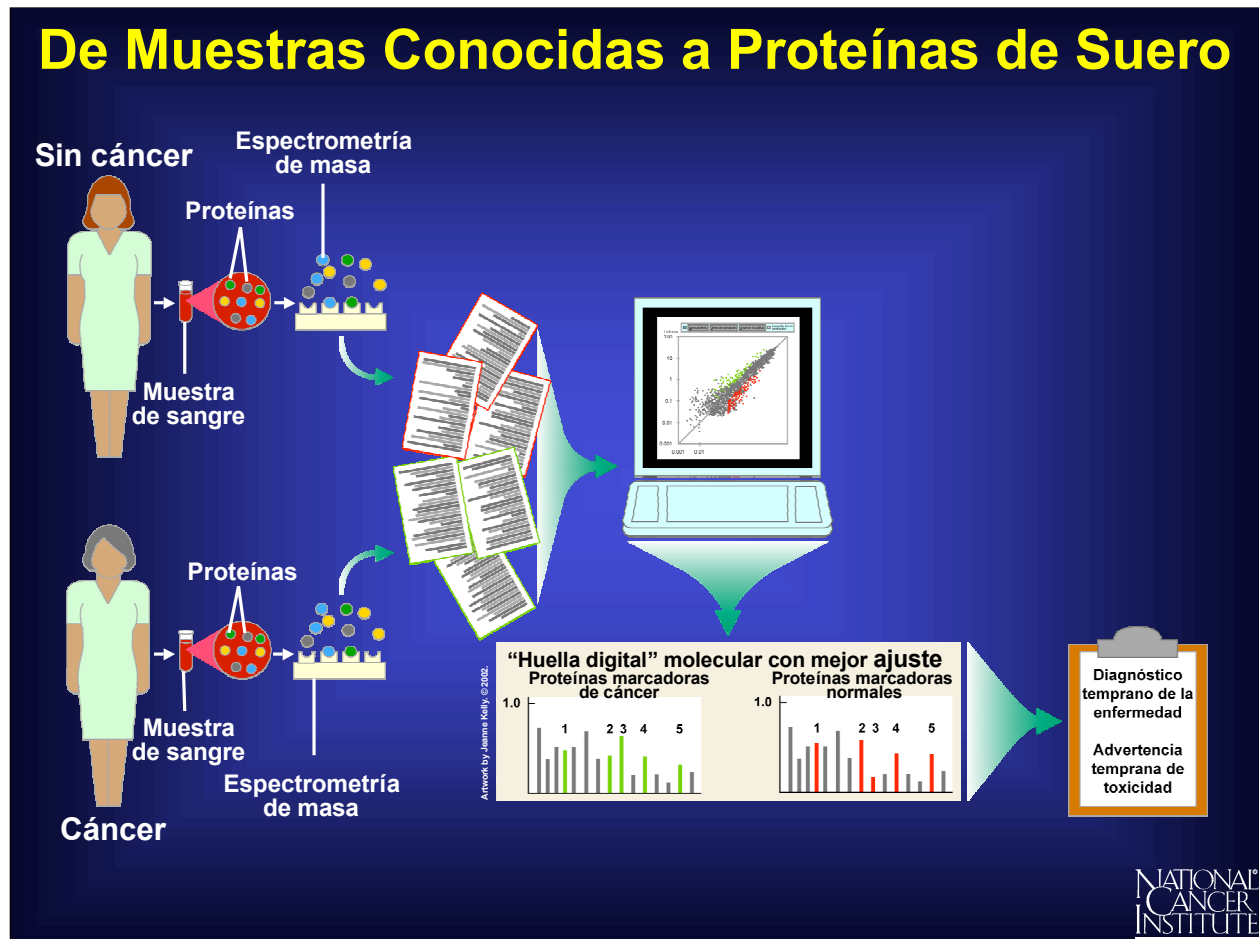
La alta especificidad es importante para una prueba de cáncer de ovario ya que este cáncer es una enfermedad relativamente rara, que ocurre sólo en alrededor de 1 de 2500 mujeres postmenopáusicas.

La prueba de diagnóstico de cáncer de ovario está siendo desarrollada y probada entre mujeres en riesgo de **recurrencia** de cáncer de ovario. Si este uso tiene éxito, la prueba luego será extendida a mujeres en alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

## De Patrones a Herramienta de Detección

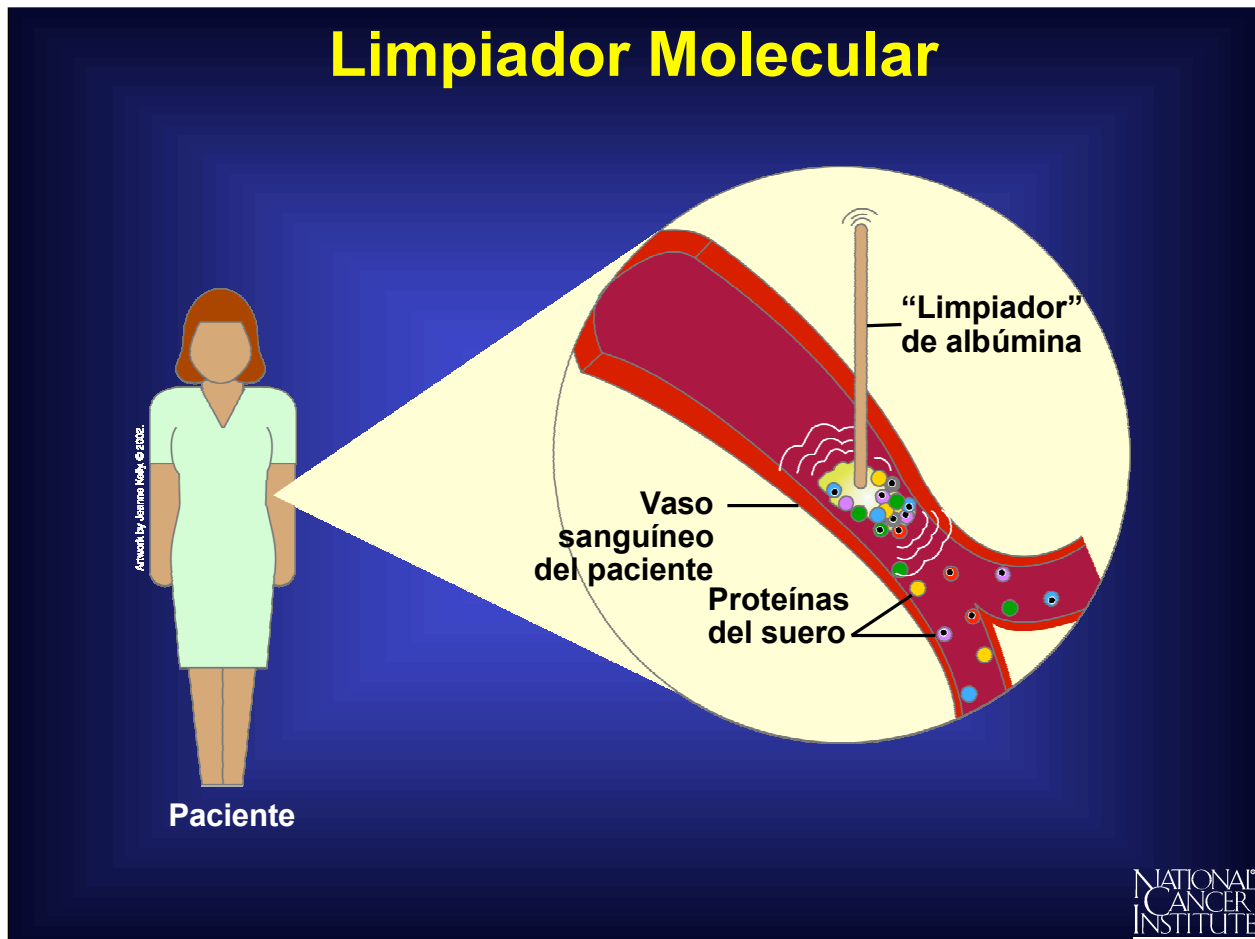


Los investigadores utilizaron los patrones de proteínas que ellos habían recolectado de las pacientes con cáncer de ovario junto con un programa de computadora (ordenador) de inteligencia artificial para crear y entrenar a una nueva herramienta de detección basada en la bioinformática. El programa fue diseñado para reconocer la presencia o ausencia de cáncer de ovario en muestras de sangre cuyo estado de cáncer se desconocía.

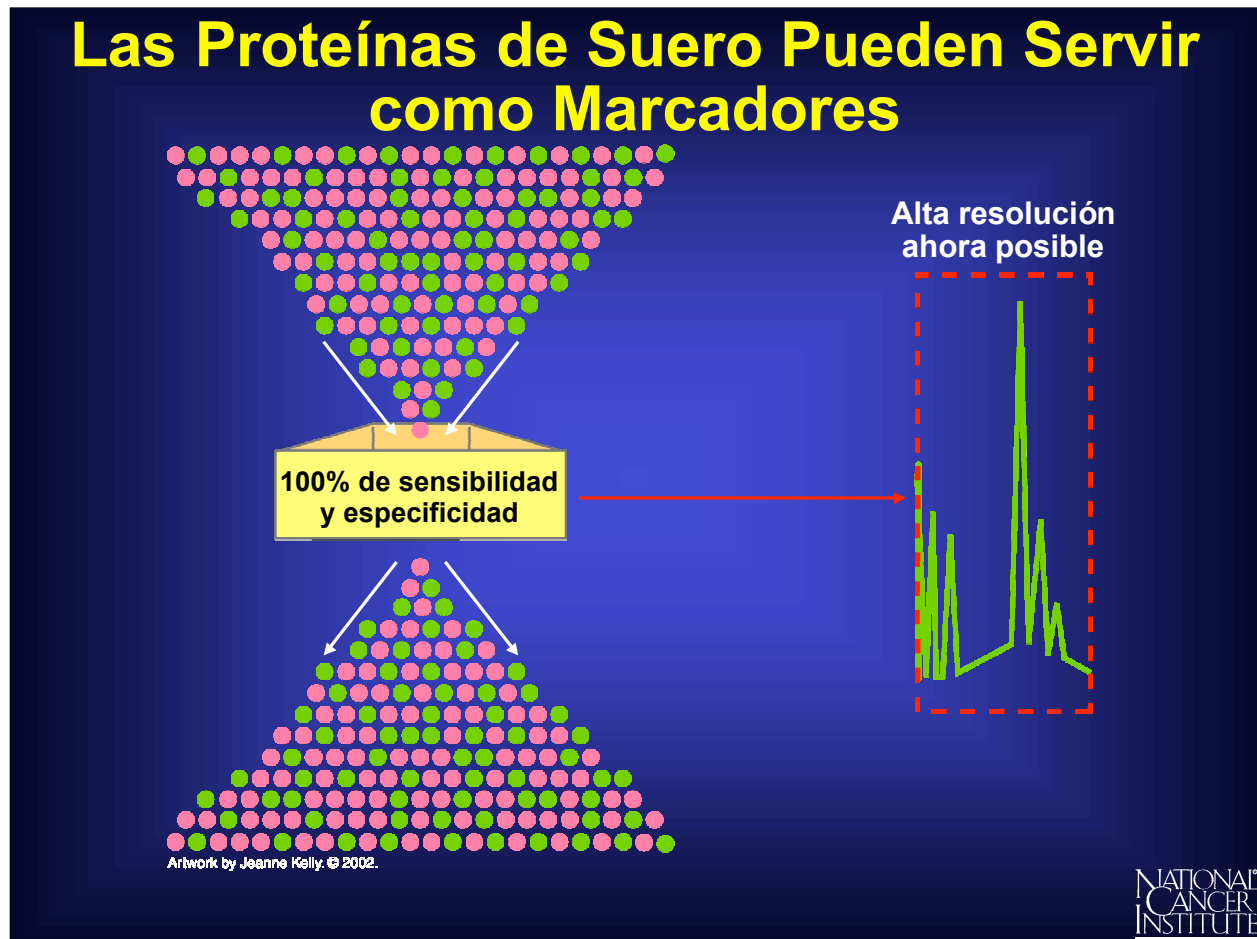


Los científicos a continuación se preguntaron si una nueva herramienta de detección basada en la bioinformática para el cáncer de ovario podría ser creada utilizando proteínas de peso molecular bajo en los sueros de la sangre como biomarcadores. ¿Podría esta herramienta manejar con precisión los especímenes cuyo estado de cáncer es desconocido? Si es así, los investigadores podrían concebir una prueba mínimamente invasiva para la detección del cáncer de ovario en una etapa temprana. Si es así, su tecnología basada en la bioinformática podría tener también una aplicación amplia para el diagnóstico en una etapa temprana de muchos otros cánceres.

## Limpiador Molecular



Un problema mayor en la identificación de los biomarcadores de cánceres son las muy bajas concentraciones de marcadores que provienen de tejidos con lesiones de cáncer pequeñas, en etapa temprana. Afortunadamente, los investigadores han encontrado una nueva manera de amplificar y concentrar estos biomarcadores en la sangre. Cuando los científicos buscaron patrones de proteínas en el suero de las pacientes con cáncer de ovario, ellos hicieron un descubrimiento interesante. La molécula de albúmina y otras proteínas portadoras de larga vida que circulan en el torrente sanguíneo actúan como limpiadores moleculares, atrapando una gran cantidad de proteínas de peso molecular bajo a medida que ellas se degradan y se preparan para la eliminación de la sangre. El “limpiador” en realidad les ayudó a recolectar y a amplificar, más de 100 veces, los patrones de proteínas de suero de baja abundancia necesarios para el análisis.



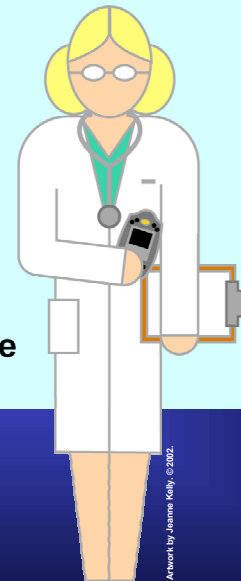
Los investigadores tuvieron éxito demostrando que un subconjunto de proteínas de peso molecular bajo del suero de pacientes formaron patrones predictivos que podrían ser utilizados experimentalmente para marcar la presencia de cáncer de ovario.

Ellos detectaron un patrón de diagnóstico de cinco proteínas en la sangre de mujeres con cáncer de ovario que no se encuentra en la sangre de otras mujeres. En un subconjunto limitado de pacientes de prueba, experimentalmente, la prueba ha tenido una sensibilidad de un 100 por ciento y una especificidad de un 100 por ciento.

## El Diagnóstico Molecular Tiene Muchos Usos

### Beneficios del Diagnóstico Molecular

- Puede crear herramientas nuevas para detección del cáncer
- Puede proporcionar información para el diseño de nuevos tratamientos
- Puede monitorear la eficacia del tratamiento
- Puede predecir la respuesta del paciente al tratamiento



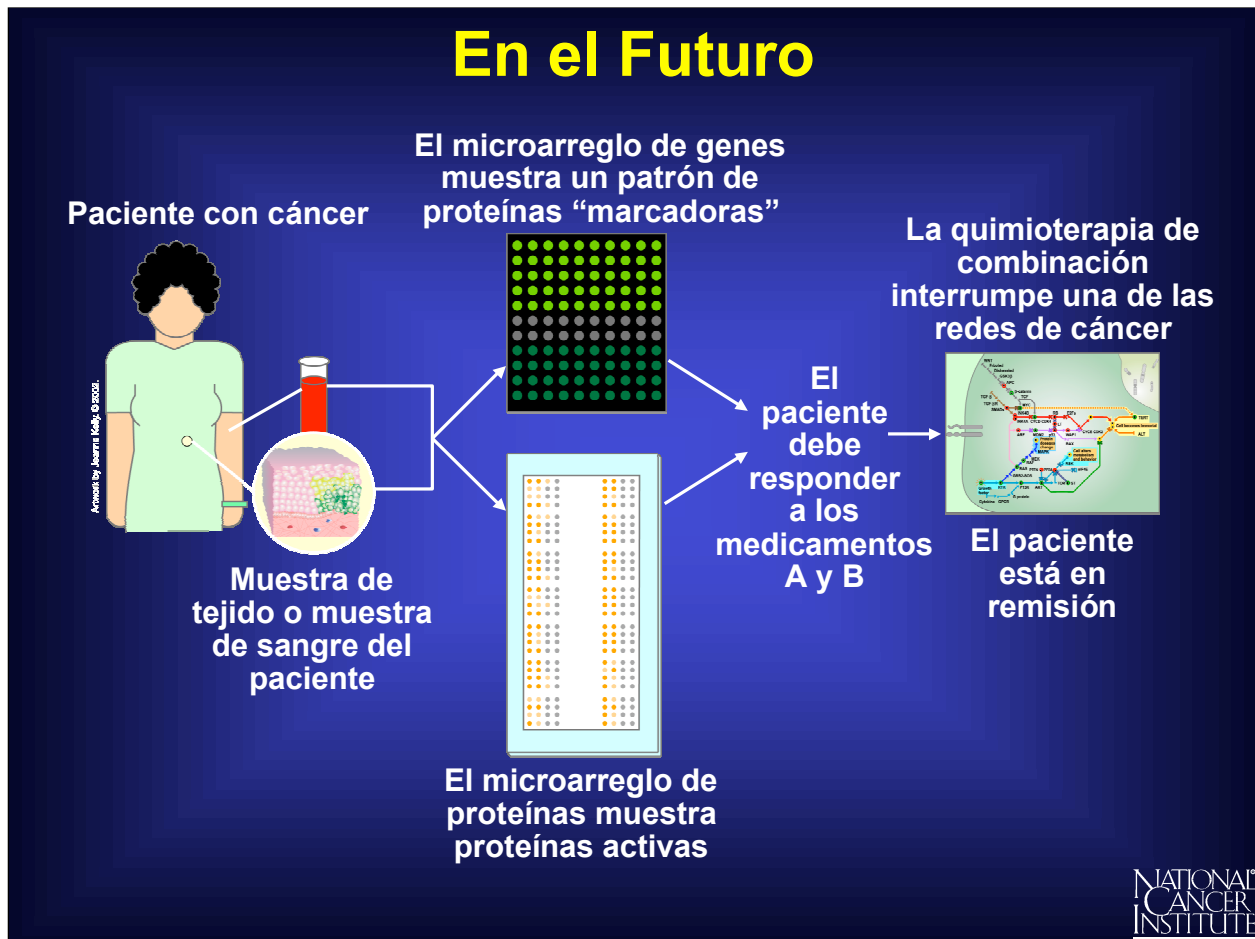
Artwork by Joanne Kelly. © 2002.

Artwork by Joanne Kelly. © 2002.

NATIONAL  
CANCER  
INSTITUTE

Los clínicos han descubierto que el diagnóstico molecular tiene muchos usos más allá de la creación de nuevas herramientas de detección y diagnóstico. Los patrones de expresión también pueden proporcionar información para el diseño de nuevos tratamientos para el cáncer, para monitorear la eficacia del tratamiento a medida que se estudia en un estudio clínico, y hasta para predecir la respuesta del paciente a un nuevo tratamiento.





Imagínesse lo siguiente: Una paciente con cáncer visita a su oncólogo, proporciona unas cuantas gotas de sangre o un espécimen de biopsia, y le dicen que su patrón de expresión genética muestra que ella tiene un cierto subtipo de la enfermedad. Mientras tanto, otro patrón de expresión pronostica que su perfil genético debe responder bien a los regímenes de quimioterapia A y B (con efectos secundarios mínimos). Durante sus tratamientos, los patrones de expresión de proteínas se utilizan para asegurarse de que su tratamiento esté efectivamente interrumpiendo el mecanismo celular objetivo en su tumor. Después del tratamiento, los patrones adicionales de expresión de genes y proteínas verifican que el cáncer está en remisión.

## Estudios Clínicos: Haciendo Que el Futuro Sea el Presente

### Estudios Clínicos

#### Fase I

Se prueba en un grupo pequeño de pacientes

- seguridad
- efectos secundarios
- dosis apropiada
- la mejor manera de proporcionar el medicamento (píldora o inyección)



#### Fase II

Se prueba en un grupo pequeño de pacientes

- eficacia del medicamento
- seguridad



#### Fase III

Se prueba en un grupo grande de pacientes

- los pacientes se asignan al azar al grupo que recibe el nuevo medicamento o al grupo que recibe el tratamiento estándar



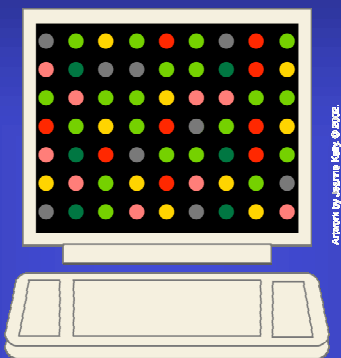
Adoptado para su uso general si los estudios clínicos tienen éxito

Artwork by Jeanne Arcey © 2008

NATIONAL  
CANCER  
INSTITUTE

El diagnóstico molecular y sus técnicas recientemente desarrolladas para examinar las firmas moleculares de células cancerosas—patrones de proteínas así como de genes—ofrecen una magnífica promesa para revolucionar nuestros enfoques de detección, al diagnóstico y a la clasificación de muchos diferentes tipos de cáncer. La participación en los estudios clínicos que validarán estos nuevos enfoques conducirá a mejoras significativas en el cuidado y atención de los pacientes con cáncer en un futuro no muy lejano.

Instituto Nacional del Cáncer  
***Entendiendo al Cáncer y Temas Relacionados***  
**Entendiendo al Diagnóstico Molecular**



**Nos gustaría escuchar de usted . . .**

Si tiene alguna pregunta acerca del contenido de esta clase de tutor, sugerencias para nuevos temas u otra información de retroalimentación sobre el sitio Web, por favor, envíe un correo electrónico (*e-mail*) a [kerrigad@mail.nih.gov](mailto:kerrigad@mail.nih.gov).

Si usted tiene alguna pregunta acerca del arte o ilustraciones de esta clase de tutor o si desea obtener permiso para utilizarlos, por favor, envíe un correo electrónico (*e-mail*) a [beankelly@verizon.net](mailto:beankelly@verizon.net).

NATIONAL  
CANCER  
INSTITUTE