

# CÁNCER | UN CAMBIO EN LA CONVERSACIÓN

La inversión de la nación en la investigación del cáncer

PLAN ANUAL  
Y PROPUESTA DE PRESUPUESTO  
PARA EL AÑO FISCAL 2012



# CONTENIDO

- 1 Prólogo: Un cambio en la conversación
- 3 Biología del cáncer
- 10 Prevención y detección
- 18 Atención y tratamiento
- 24 La cartera del NCI
- 28 Alianza para el progreso
- 32 Preparación de una nueva generación para la investigación del cáncer
- 33 Cuestiones para la reflexión
- 34 Perfiles de seis tipos de cáncer: Introducción
- 34 • Melanoma
- 38 • Glioblastoma
- 41 • Leucemia mieloide aguda
- 44 • Neuroblastoma
- 46 • Cáncer de pulmón
- 48 • Cáncer de ovario
- 52 Renovación del sistema nacional de estudios clínicos de cáncer
- 54 Epílogo del director
- 56 Presupuesto

# PRÓLOGO: Un cambio en la conversación

Los avances logrados en la última década en las investigaciones sobre el cáncer han cambiado sustancialmente la manera en que los estadounidenses conversan sobre el cáncer. Aunque muchos aún creen que es una sola enfermedad que afecta diferentes partes del cuerpo, las investigaciones nos han demostrado —por nuevas herramientas y tecnologías, por el poder masivo de la informática y por los nuevos conocimientos en otros campos— que el cáncer es, de hecho, un conjunto de diferentes enfermedades cuya cantidad, causas y tratamientos fundamentales representan un enigma biomédico desafiante. Sin embargo, la complejidad del cáncer también ofrece una variedad de oportunidades para enfrentar sus numerosas encarnaciones.

Ahora sabemos que el cáncer es una enfermedad causada por cambios en la composición genética de la célula y en su comportamiento programado. A veces, estos cambios son espontáneos, mientras que otras veces, surgen de desencadenantes ambientales o conductuales, como la radiación ultravioleta de la luz solar o las sustancias químicas en el humo del cigarrillo. Contamos con los métodos para identificar esencialmente todos los cambios genómicos en una célula y para usar ese conocimiento con el fin de replantear el panorama de la investigación del cáncer, desde la ciencia básica hasta la prevención, el diagnóstico y el tratamiento.

Este conocimiento nos brinda a todos, y a nuestro diálogo nacional, una oportunidad crucial para acelerar el estudio del cáncer y su tratamiento. El panorama científico emergente ofrece la promesa de avances significativos para pacientes actuales y futuros con cáncer, ya que proporciona a los científicos, en el Instituto Nacional del Cáncer y en miles de laboratorios en los EE. UU. que reciben el apoyo del NCI, la posibilidad de aumentar considerablemente el ritmo de los descubrimientos que salvan vidas, en donde el progreso ha sido por mucho tiempo constante pero principalmente gradual. En las siguientes páginas, se describen algunos de los descubrimientos científicos más importantes y sus potenciales consecuencias.

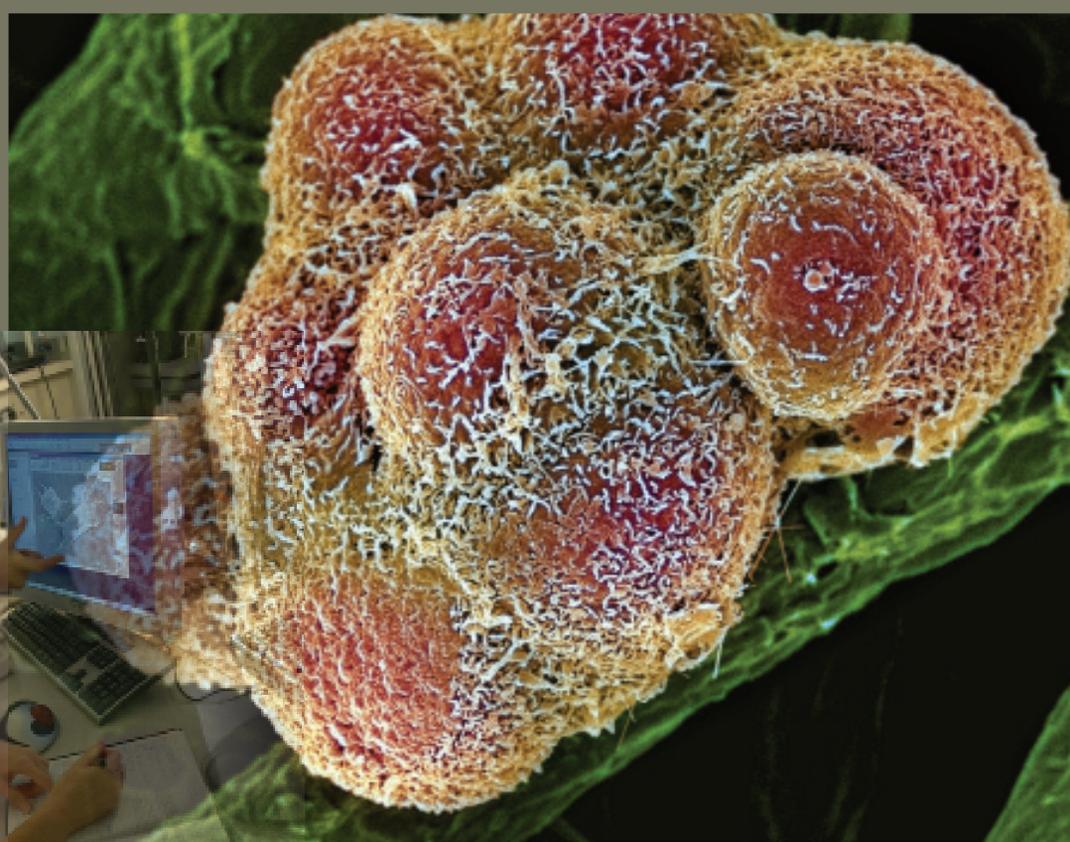
En este documento, se ilustran los enigmas científicos que tratamos de resolver a través de los perfiles de seis cánceres, en los cuales es especialmente evidente el puente desde la investigación básica hasta la utilidad clínica y los resultados en los pacientes. Podríamos haber elegido otros cánceres, y sin duda lo haremos en futuros informes, pero cada uno de los siguientes perfiles destaca la contribución única que la inversión federal a través del NCI ha hecho y puede hacer.

En este informe, también esperamos iniciar un diálogo más amplio sobre el valor de la cartera nacional de inversiones en los esfuerzos por controlar el cáncer; desde la investigación básica hasta la prevención, el diagnóstico, la educación sobre las causas del cáncer, su atención y tratamiento, y el apoyo a los supervivientes del cáncer. De hecho, tenemos mucho de qué hablar.

Aunque esas perspectivas apenas comienzan a formar el conocimiento que el público estadounidense tiene sobre el cáncer y su tratamiento, la trayectoria de las muertes por cáncer refleja reducciones reales y sostenidas en la última década para numerosos cánceres, incluidos los cuatro más comunes: cáncer de mama o seno, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón y cáncer de próstata. Hemos identificado proteínas y vías que los diferentes cánceres podrían tener en común y que representan los blancos de los nuevos medicamentos para estos y muchos otros tipos de cáncer, ya que a veces, la investigación de un cáncer genera posibles beneficios para los otros. Hemos dado grandes pasos en las estrategias para prevenir el cáncer (como dejar de fumar y limitar la terapia de reemplazo hormonal) y para detectar el cáncer de manera más temprana, cuando el tratamiento es más eficaz y los resultados son más favorables.

Cosechamos las recompensas de las inversiones que se han realizado en estudios sobre el cáncer durante los últimos 40 años o más, a medida que afianzamos una estrategia de inversión importante para hacer realidad la capacidad de desarrollo que vemos tan claramente. Independientemente del clima fiscal, el NCI se esforzará por comprometer los recursos necesarios para comenzar con una nueva era de investigación, de diagnóstico, prevención y tratamiento del cáncer.

Una parte importante de esos recursos se reservará para el trabajo técnico necesario para comprender las dimensiones completas de la base molecular del cáncer, junto con los intrincados análisis que convierten ese entendimiento en estrategias de acción para reducir la carga del cáncer. Y tenemos presente, de manera constante, que la investigación del cáncer, tal vez más que el estudio de cualquier enfermedad, implica el conocimiento más profundo de la biología humana.



## Biología del cáncer

Exploración con micrografía electrónica de células de cáncer de mama agrupadas para formar un tumor.

**E**l cáncer es una enfermedad de células anormales, de una proliferación descontrolada, de la pérdida de los patrones normales de comportamiento de la célula. El cáncer surge de una serie de cambios genéticos y epigenéticos (normalmente proteínas asociadas al ADN que influyen en la expresión génica) que le otorgan a la célula cancerosa su comportamiento maligno. Durante la transformación de normales a cancerosas, las células tumorales atraviesan una gran cantidad de cambios clave. En el nivel más simple, las células cancerosas se dividen en momentos inadecuados. A diferencia de las células normales, no responden a las señales de alto y siga. Cuando se transforman en tumorales, adquieren una variedad de características que las ayudan a sobrevivir, proliferar, invadir y crecer. Estos cambios incluyen la producción de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) para aportar los nutrientes necesarios para el crecimiento continuo del tumor. También incluyen acciones fisiológicas que bloquean los intentos del cuerpo de deshacerse de las células cancerosas por medio de respuestas inmunológicas. El tumor se transforma en lo que ahora los investigadores reconocen que es, básicamente, un nuevo tejido, tal vez incluso parecido a un nuevo órgano. Este nuevo tejido se convierte en una mezcla compleja de células tumorales y de células normales en el microambiente del tumor que ayuda a sostener la existencia y continua proliferación de las células cancerosas que lo integran. Lo más devastador es que las células cancerosas aprenden a moverse de su lugar inicial a un nuevo sitio, a veces distante, en el cuerpo.

A pesar de estas complejidades y desafíos, los científicos actualmente cuentan con un conocimiento cada vez mayor de la biología de una amplia variedad de cánceres, en un amplio espectro de sitios, tanto en tejidos sólidos como en la sangre. Algunos cánceres muestran cambios característicos, mientras

que en otros cánceres, los cambios pueden ser más heterogéneos. ¿Cuáles son los cambios? ¿Qué causa cada cambio? ¿En qué parte de su ciclo de vida contranatural es la célula cancerosa más vulnerable? Estas son preguntas muy complejas. Pero es también una lista de preguntas sobre las que hemos dado grandes pasos.

El estudio de la biología del cáncer debe ser tan diverso como lo son los estadios de formación del tumor y la variedad de enfermedades que se estudian. Para comprender la biología del cáncer es necesario un trabajo intensivo en la mesa de laboratorio, en el cuarto frío, en la computadora y en la pizarra. Se utilizan herramientas muy diferentes, como células que crecen en cultivos, tejidos humanos congelados y organismos tan simples como las moscas de la fruta o levaduras. Incluye diálogos y conversaciones, en persona y en la literatura científica. La investigación de la biología del cáncer del NCI, que comenzó en gran parte con investigadores en cientos de laboratorios patrocinados por el NCI en los EE. UU., ayuda a construir el conocimiento básico de las células normales y de las células cancerosas. Esto permite una comprensión más profunda de los mecanismos biológicos que pueden formar la base para aplicaciones clínicas que vendrán. Apoyamos y coordinamos proyectos de investigación en el NCI y en universidades, hospitales, fundaciones de investigación y empresas en los EE. UU. y en el exterior. Esta noble misión comienza con la pregunta más simple: ¿Qué es normal y qué no lo es? A partir de tales preguntas aparentemente simples, el estudio de la biología del cáncer construye los cimientos para el progreso en la prevención, detección, diagnóstico y tratamiento del cáncer.

**En la actualidad, la investigación del cáncer, en especial en las fronteras donde los investigadores del cáncer de los EE. UU. son reconocidos como la vanguardia, requiere de una inversión a una escala inimaginable hace 40 años atrás.**

El estudio de la biología del cáncer se ocupa de un gran número de aspectos importantes. Los investigadores estudian los mecanismos de daño y reparación del ADN relacionados con el cáncer e investigan la inmunología del tumor, otras respuestas del cuerpo ante el cáncer y la biología de los cánceres del sistema inmunitario. Ellos identifican las interacciones entre las células cancerosas y el microambiente del huésped, y buscan comprender mejor los mecanismos moleculares del crecimiento y evolución del tumor hacia comportamientos más agresivos, como la angiogénesis, la invasión y la metástasis. Ellos también conciben modelos de cáncer en ratones diseñados genéticamente para comprender la evolución de los cánceres y probar intervenciones en organismos intactos. Además, analizan los cánceres como sistemas complejos por medio de modelos computacionales.

Los descubrimientos de la biología básica del cáncer están generalmente a más de un simple paso de la aplicación clínica. Sin embargo, estos son los avances científicos que impulsan una mayor investigación de nuevos fármacos y tratamientos; son la columna vertebral, por así decir, del progreso de los pacientes en el futuro.

Para ayudar a ilustrar el poder de este dinámico motor de investigación, presentamos dos historias para mostrar la naturaleza dinámica de este campo y la manera en que se realiza la investigación del cáncer.

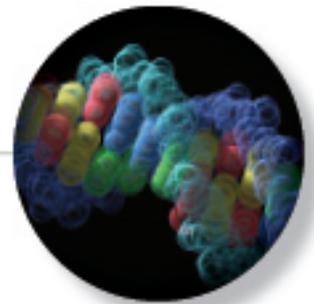


Ilustración conceptual del ADN.

## UN CONTROL QUE FALLA: MUTACIONES DEL GEN IDH

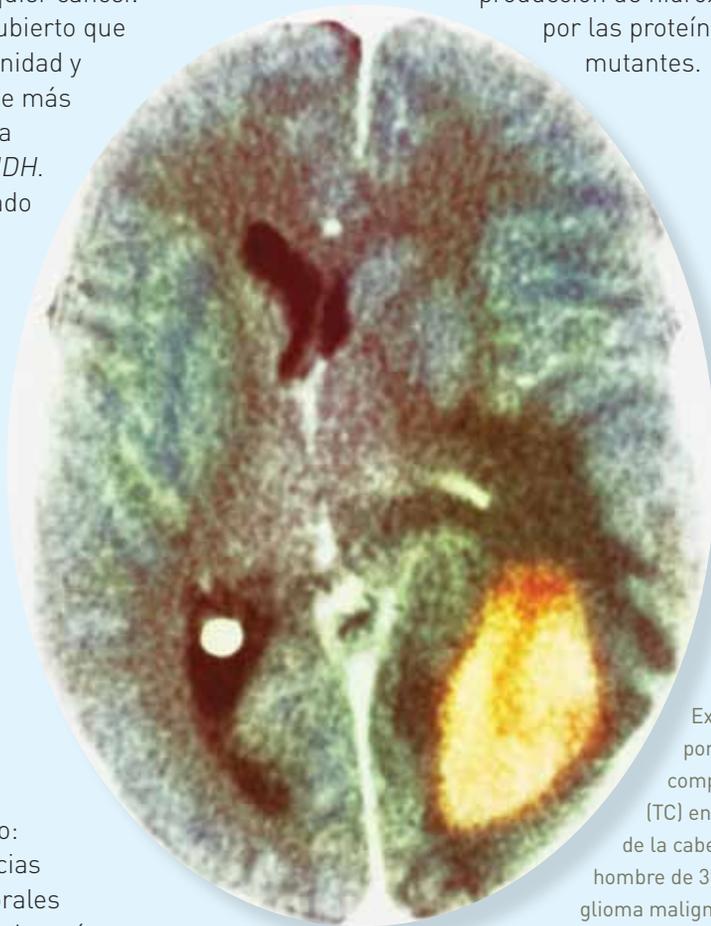
¿Cómo adquieren las células tumorales sus nuevas características? Una manera es por medio de la adquisición de mutaciones en los genes, lo que, a su vez, causa la producción de proteínas anormales. De esta forma, las células cancerosas pueden apropiarse de, o tomar, un proceso fisiológico normal y generar nuevas características que las ayuden a sobrevivir o proliferar. Los biólogos que estudian el cáncer continúan identificando y caracterizando estos tipos de mutaciones.

La IDH es una enzima (una proteína que acelera, o cataliza, las reacciones químicas en el cuerpo) que cumple un papel esencial al convertir los carbohidratos simples en la molécula que la célula utiliza como fuente clave de energía. Hace aproximadamente dos años, se identificaron mutaciones en el gen *IDH* en el glioma, un tipo de cáncer cerebral. Antes de eso, los científicos no sabían que la IDH y la vía en que funciona tenían un papel esencial en la evolución de cualquier cáncer. Sin embargo, desde entonces, se ha descubierto que más de 70% de los gliomas de poca malignidad y los glioblastomas secundarios (tumores de más malignidad que surgen de gliomas de poca malignidad) tienen mutaciones en el gen *IDH*. Las investigaciones también han confirmado que algunos casos de otros dos tipos de neoplasias muy diferentes, la leucemia mieloide aguda, un cáncer de la sangre y de la médula ósea, y el cáncer de pulmón, tienen mutaciones en estos genes.

Las actividades enzimáticas de las proteínas producidas por formas mutantes del gen *IDH* difieren de aquellas de las proteínas normales. La IDH normalmente cambia el isocitrato (un carbohidrato simple) en un nuevo compuesto, el cetoglutarato. Las mutaciones hacen que esta enzima funcione mal. En lugar de formar cetoglutarato, la IDH ahora consume el cetoglutarato y forma un tercer compuesto: el hidroxiglutarato. Una de las consecuencias de esta diferencia es que las células tumorales con mutaciones del gen *IDH* producen mucho más hidroxiglutarato y mucho menos cetoglutarato, cambios metabólicos comunes en las células cancerosas.

Estos dos compuestos regulan una amplia variedad de procesos biológicos, como la forma en que las células utilizan los azúcares o el hierro y la forma en que ellas responden a las concentraciones de oxígeno. Básicamente, estos cambios fuerzan a las células a emplear el metabolismo energético de las células cancerosas.

Aún más importante es que, si las proteínas de IDH mutantes se eliminan de las células, las células vuelven a su comportamiento normal. Para obtener más información sobre la manera en que las mutaciones del gen *IDH* afectan el crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas, y contribuir con otras investigaciones básicas financiadas por el NCI, el *Broad Institute of MIT and Harvard* participa en la *Cancer Target Discovery and Development Network* del NCI (<http://ocg.cancer.gov/programs/ctdd.asp>), para identificar pequeñas moléculas que bloquean la producción de hidroxiglutarato por las proteínas de IDH mutantes.



Exploración por tomografía computarizada (TC) en corte axial de la cabeza de un hombre de 30 años con un glioma maligno de rápido crecimiento (amarillo, parte inferior derecha).

## DOTAR AL SISTEMA INMUNITARIO PARA LA INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA EN EL CÁNCER

Otra área de intensa investigación de la biología de la célula cancerosa apunta a comprender de qué manera los tumores evaden el sistema inmunitario del cuerpo, su defensa natural contra las infecciones y otras enfermedades, incluso el cáncer.

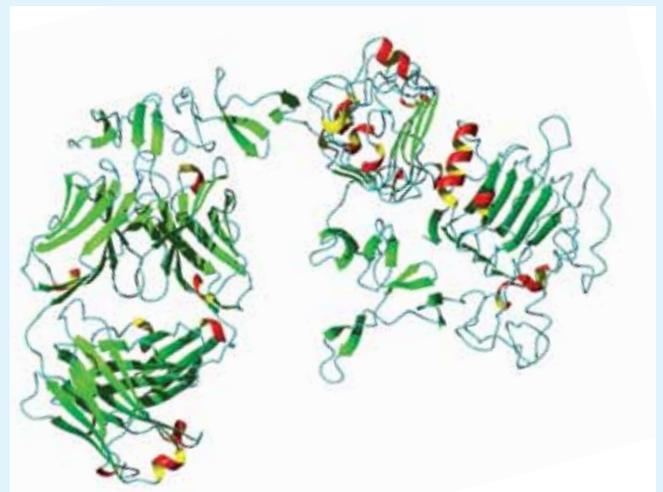
El sistema inmunitario comprende los glóbulos blancos, en los que se incluyen los linfocitos B y los linfocitos T, los linfocitos citolíticos naturales, macrófagos y células dendríticas, y otros componentes. Normalmente puede controlar o destruir bacterias y virus invasores. Pero las células cancerosas a menudo evaden este destino, ya que se asemejan a células normales y sanas en formas suficientes como para impedir que las respuestas inmunitarias estén dirigidas contra ellas. Además, incluso a medida que los tumores crecen y sus células presentan más y más mutaciones genéticas, convirtiéndose en más “foráneos” al cuerpo, pueden suprimir la función de las células normales en su microambiente para impedir aún más la capacidad del sistema inmunitario de atacar y destruir las células cancerosas. En la última década, los fondos del NCI han apoyado a un gran número de investigadores que estudian las maneras de fortalecer la respuesta inmunitaria del cuerpo contra los tumores o de aumentar el poder del sistema inmunitario.

Esta estrategia terapéutica, llamada inmunoterapia, a menudo incluye el uso de anticuerpos producidos en el laboratorio, llamados anticuerpos monoclonales, que se concentran en proteínas o en antígenos específicos ubicados en la superficie de las células cancerosas. Cuando los anticuerpos se unen a sus correspondientes antígenos en las células cancerosas, pueden alertar al sistema inmunitario que las células cancerosas son invasores foráneos que deben ser erradicadas. La unión de estos anticuerpos a las células cancerosas puede también afectar los sistemas de comunicación dentro de las células, lo cual hace que las células se autodestruyan. Aunque algunos antígenos, que se ponen en la mira de esta forma, también se encuentran en la superficie de las células normales, a menudo son mucho más abundantes en las células cancerosas, lo que los convierte en excelentes blancos de la inmunoterapia.

El trastuzumab, anticuerpo monoclonal, fue formulado en parte mediante investigaciones con fondos del NCI.

Un anticuerpo monoclonal muy conocido, el trastuzumab (Herceptina), formulado en la década de los noventa, puede ejercer sus efectos contra el cáncer mediante diferentes mecanismos, incluida la selección de una proteína en la superficie celular llamada HER2. Esta proteína fue identificada por primera vez una década antes, cuando investigadores que estudiaban el cáncer en roedores descubrieron que la versión de HER2 en el roedor contribuía a la formación de tumores. Esto llevó al posterior reconocimiento en humanos de que aproximadamente un cuarto de las mujeres que padecen cáncer de mama tienen tumores que producen mucho más HER2 que lo normal (por lo que se dice que estos tumores son HER2 positivos). Estos cánceres son particularmente malignos, pero el tratamiento con trastuzumab mejora enormemente la supervivencia general de muchas mujeres con enfermedad HER2 positiva y, normalmente, se administra en combinación con o después de tratamiento con quimioterapia convencional y posible radiación.

Tal como sucede con muchos de los fondos del NCI para investigación, los hallazgos sobre un tipo de cáncer pueden convertirse en avances para otros tipos. En 2010, la Administración de Drogas y Alimentos aprobó el uso del trastuzumab para tratar el cáncer de estómago HER2 positivo luego de un estudio clínico que reveló que los pacientes tratados con este anticuerpo tenían una mejor supervivencia. El cáncer de estómago es un cáncer muy difícil de tratar, y el trastuzumab es la primera terapia prometedora que se aprobó para esta enfermedad en dos décadas.



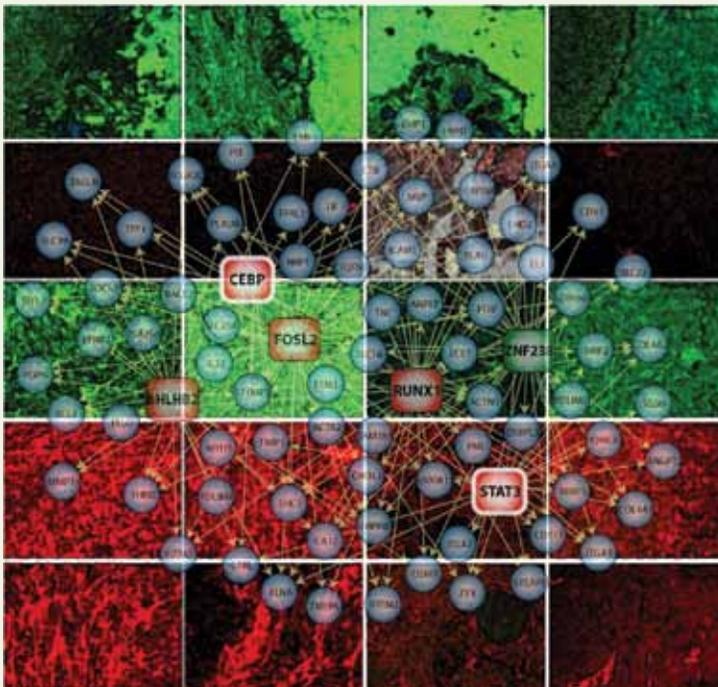
## MODELOS COMPUTACIONALES

La biología de sistemas del cáncer aplica modelos computacionales y matemáticos para entender mejor las complejidades del cáncer. Su crecimiento ha sido estimulado en los últimos años gracias a los significativos avances tecnológicos en técnicas de gran rendimiento, como son los microarreglos, la secuenciación genómica de última generación y técnicas usadas para analizar las interacciones de las proteínas con el ADN.

Las ciencias de ingeniería tradicionales utilizan modelado computacional para predecir los efectos de un alambre roto en un circuito electrónico. De la misma manera, el modelado de la biología de sistemas del cáncer puede predecir los efectos que diferentes fármacos contra el cáncer tendrán en una célula o en un paciente. Los enfoques tradicionales en el diseño de fármacos dependen principalmente de modelos lógicos lineales o de un gen, pero bloquear una sola molécula blanco no es siempre suficiente, ya que las células a menudo encuentran rutas alternativas para escapar de ese bloqueo. Esta es una de las razones por las cuales fallan muchas estrategias de diseño de medicamentos actuales. El enfoque de la biología de sistemas es adecuado para analizar enfermedades como el cáncer, que implican una gran cantidad de genes y vías que interactúan a través de redes complejas. Muchos investigadores creen que un enfoque por medio de la biología de sistemas tiene

el potencial de superar las limitaciones de los modelos lineales e identificar nuevas opciones para el tratamiento del cáncer.

El modelado computacional funciona mediante la investigación de las relaciones entre las vías que controlan la respuesta de la célula a la inflamación, los factores de crecimiento, el daño del ADN y otros eventos. El objetivo es crear un modelo dinámico de los procesos biológicos relacionados con el comienzo del cáncer, la evolución y la metástasis. Los datos obtenidos luego se aplican a métodos matemáticos, estadísticos y computacionales sofisticados, y los resultados se utilizan para predecir las respuestas de los pacientes a nuevos fármacos. “Con los modelos computacionales, se puede predecir de manera inteligente qué funcionará y qué no para un paciente antes de probarlo”, comenta el doctor Paul Spellman, investigador del *Lawrence Berkeley National Laboratory*, financiado en parte por el Programa Integral de Biología del Cáncer (*Integrative Cancer Biology Program, ICBP*) del NCI. “Ofrece la oportunidad de aprender acerca de los fenómenos biológicos que se llevarían miles de horas en el laboratorio para descubrirlos”. Estos tipos de avances dependen en gran medida de las investigaciones financiadas por el NCI, como el ICBP, que actualmente financia nueve Centros para la Biología de Sistemas del Cáncer.



Red transcripcional de proteínas relacionadas con tumores cerebrales. Las flechas indican posibles relaciones de proteínas derivadas de modelado computacional, cubiertas con tinciones de inmunofluorescencia de las células tumorales.

## EL ATLAS DEL GENOMA DEL CÁNCER

Casi a fines de 2005, el NCI y el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NHGRI) anunciaron planes para una nueva iniciativa fascinante. Cada uno asignó 50 millones de dólares durante varios años para lo que sería un proyecto piloto. Este proyecto fue diseñado para determinar si una secuenciación a gran escala, seguida de un análisis complicado y caracterización, podría acelerar el entendimiento de la base molecular del cáncer. Fue un emprendimiento ambicioso, llevado a cabo a través de una red de más de 150 investigadores en docenas de instituciones en todo el país, que incluía un recurso de muestras biológicas para reunir, procesar y distribuir muestras de tejidos; centros de secuenciación genómica y centros de caracterización genómica, que identifican cambios genómicos a gran escala, como cambios en el número de copias del gen (aumentos y disminuciones), expresión génica, modificación del ADN y desplazamientos cromosómicos, que pueden producir la formación y evolución del cáncer. Los primeros tipos seleccionados para el estudio fueron los cánceres de cerebro, de ovarios y de pulmón.

Menos de tres años después de su anuncio, el Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) entregó los primeros resultados. En el glioblastoma multiforme, la forma más común y mortal de cáncer de cerebro, los investigadores del TCGA identificaron tres mutaciones que no se habían reconocido anteriormente y que se producen en la enfermedad con significativa frecuencia, junto con vías centrales que se rompen en el glioblastoma.

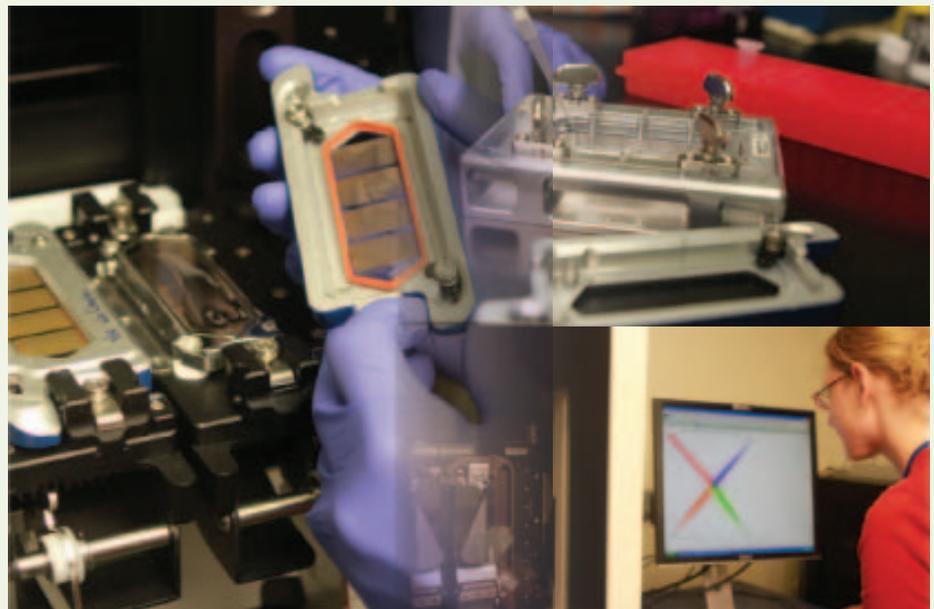
La secuenciación de ADN implica muchos procedimientos complejos, incluidos los descritos aquí: carga de cuentas, compuestas por piezas largas de ADN, en pocillos de placas (centro), que luego se colocan en un secuenciador de ADN (izquierda) y se leen como diagramas de dispersión (derecha), donde cada punto de color en el gráfico es un par base en una secuencia de ADN.

Los resultados, basados en los genomas de 206 pacientes, también apuntaban a un posible mecanismo de resistencia a un fármaco de quimioterapia utilizado comúnmente en el glioblastoma. Un hallazgo durante el seguimiento de este estudio, que se anunció en 2010, demostró que el glioblastoma no es una sola enfermedad, sino que parece ser cuatro subtipos moleculares distintos, cada uno susceptible a diferentes tratamientos. Este conocimiento tiene el potencial, con el tiempo, de conducir a nuevas terapias mejor diseñadas para cada subtipo.

La ciencia del TCGA proporciona el catalizador para más investigaciones que prometen afectar el tratamiento de muchas formas de cáncer, comenzando con el conocimiento de sus genes y cómo se descontrolan.

El plan del TCGA para los próximos años es tan ambicioso en la actualidad como lo fue al principio: secuenciar, caracterizar y comprender los cambios genómicos de 20 o más tipos adicionales de tumores.

Además de ver los cambios genéticos, el TCGA explorará también cambios epigenéticos, que incluyen el agregado o la extracción de marcadores químicos y proteínas asociadas al ADN para el mismo ADN. Estos cambios epigenéticos pueden llevar a la formación y diseminación del cáncer y son vitales para comprender el proceso del cáncer.



## JAVED KHAN, BIÓLOGO MOLECULAR DEL NCI

“Durante mi capacitación como oncólogo pediátrico en la Universidad de Cambridge a principios de los noventa, me desconcertó el limitado conocimiento que teníamos acerca de la biología de los cánceres en niños”.



Esa cruda evaluación, en especial la imposibilidad de saber por qué algunos pacientes con ciertos tipos de cáncer responden al tratamiento a diferencia de otros, llevó al **doctor Javed Khan** al estudio de la biología molecular y a unirse a la Unidad de Oncología Pediátrica del Centro para la Investigación del Cáncer del NCI.

“Vine al NCI a realizar una combinación de prácticas clínicas y ciencia de vanguardia, lo que ahora se conoce como medicina aplicada”, comenta Khan. Eso lo llevó a la genómica y recientemente a un extenso esfuerzo en cánceres de niños. El Proyecto de Genoma del Cáncer Infantil patrocinado por el NCI y lanzado en 2010 realiza la secuenciación de los genomas de tumores de cientos de niños con cáncer para descubrir los cambios genéticos que causan o impulsan la enfermedad. El objetivo, dice Khan, es “identificar el talón de Aquiles de estos cánceres”.

Los investigadores que participan en este proyecto se encuentran en el *St. Jude Children’s Research Hospital* y en la *Washington University School of Medicine* en St. Louis. *St. Jude* cuenta con un depósito de muestras biológicas e información clínica de niños que han sido tratados allí desde los años setenta. La colección representa un valioso tesoro de información sobre el cáncer, y ahora se puede consultar usando las últimas tecnologías genómicas.

Cabe destacar que la secuenciación genómica de pacientes y de tumores es un punto inicial. Una vez que

se descubre una alteración en un gen, menciona Khan, se debe investigar más con el objeto de determinar si ese gen cambiado afecta el comportamiento de una célula. “Las mutaciones más fáciles de entender son aquellas que afectan las regiones de codificación de proteínas del ADN, que representan 2% del genoma. Eso es importante porque las proteínas pueden ser buenos blancos de los fármacos”.

“Se deben secuenciar cientos de genomas para encontrar el cambio que es común en ese 2%”, agrega Khan. “Si ese cambio es común, se debe formular la hipótesis de que realmente es un área importante; puede ser un gen importante para impulsar ese tumor”. Este tipo de cambio se conoce como una mutación conductora. “Es muy probable”, menciona Khan, “que la mayoría de los cambios que vemos no sean mutaciones conductoras. Es decir, que la mayoría de los cambios no serán significativos funcionalmente. Posiblemente, cinco o diez alteraciones genéticas serán las conductoras que se conviertan en los blancos de futuras terapias del cáncer infantil”.

Al principio, la caracterización genómica ayudará a los médicos clínicos a prescribir los tratamientos adecuados. Al realizar el perfil genómico de los pacientes, dice Khan, “encontramos que podemos separar los tumores en jugadores buenos y malos. Los jugadores buenos, sabemos que responden a la terapia”. Debido a que son cánceres infantiles, agrega Khan, “a nivel genético, no son tan complicados como, digamos, los cánceres de mama, los cuales han acumulado múltiples mutaciones durante muchos años”. Sin embargo, estas mutaciones o cambios simples identificados en cánceres infantiles poco frecuentes pueden ser importantes conductores en muchos otros cánceres.

Seleccionar una lista de posibles blancos terapéuticos será una de las contribuciones clave del NCI en los próximos años, comentó Khan. La industria farmacéutica, continúa Khan, no seguirá cada descubrimiento de un solo gen mutado. El NCI y el mundo académico serán principalmente los jugadores responsables de convalidar la importancia de las mutaciones de los genes y las alteraciones en la biología del cáncer y de resolver cuáles son las más adecuadas para la formulación de medicamentos. Todo se trata de un “tipo aplicable de investigación”, dice Khan.



## Prevención y detección

La prevención y la detección representan los dos pilares de nuestras defensas de prioridad contra el cáncer. La prevención del cáncer incluye esfuerzos por anticipar el proceso que conduce al cáncer, junto con la detección y el tratamiento de afecciones precancerosas en los estadios más tempranos y tratables, y la prevención de nuevos cánceres o de segundos cánceres primarios en los supervivientes. La detección del cáncer identifica precánceres o cánceres iniciales que son aún más sensibles al tratamiento ya que la cantidad de células malignas es muy baja.

La investigación sobre la prevención y la detección del cáncer se centra en tres áreas principales: la concepción de estrategias de detección temprana y de exámenes de detección que den como resultado la identificación y eliminación de tumores precancerosos y de cánceres en estadios iniciales; la creación de intervenciones médicas, como medicamentos o vacunas, para prevenir o interrumpir el proceso carcinogénico; y la evaluación de riesgo, que incluya la comprensión y modificación de factores del estilo de vida que aumentan el riesgo de cáncer. Para ilustrar nuestro progreso en esta área, presentamos tres ejemplos (exámenes de detección de cáncer colorrectal, vacunas contra el cáncer de cuello uterino y cese del uso de tabaco) de diferentes enfoques hacia la prevención y exámenes de detección del cáncer, que puedan reducir la carga del cáncer de manera considerable.

La colonoscopia virtual utiliza exploraciones de TC para crear una imagen del colon y detectar pólipos precancerosos.

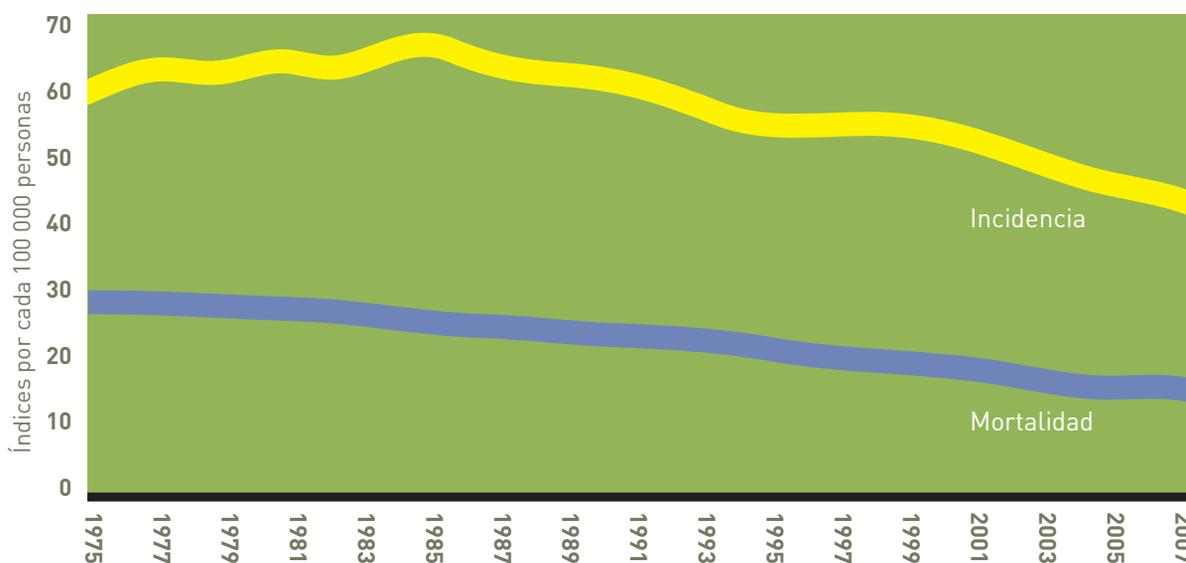
## Exámenes de detección del cáncer colorrectal

Un ejemplo excelente del poder de la investigación de prevención es el progreso sustancial que hemos logrado en la reducción de la incidencia y muerte por cáncer colorrectal, con nuevos conocimientos que iluminan el camino a incluso mayores reducciones en un futuro cercano.

El cáncer colorrectal, actualmente la segunda causa principal de muerte por cáncer en el país, es a menudo evitable y altamente tratable si se detecta temprano. Desde 1975 hasta 2007, la mortalidad por esta enfermedad disminuyó 40% en los EE. UU. debido a cambios en los factores de riesgo, a un uso mayor de exámenes selectivos de detección y a los avances en el tratamiento. La Red de Modelado de Intervención y Vigilancia del Cáncer (CISNET), patrocinada por la División de Control del Cáncer y Ciencias Demográficas (DCCPS) del NCI, calcula que más de 50% de esta reducción se puede atribuir a los exámenes de detección, incluidas la prueba de sangre oculta en la materia fecal (FOBT), la sigmoidoscopia flexible y la colonoscopia. Estos exámenes selectivos de detección ayudan a reducir la mortalidad por cáncer colorrectal al identificar los cánceres en un estadio inicial y pólipos adenomatosos, que pueden ser los precursores del cáncer colorrectal, para su extracción.

Además de las mejoras en la modificación de los factores de riesgo y el tratamiento, existen importantes oportunidades para mejorar los exámenes selectivos de detección del cáncer colorrectal, mediante un mejor seguimiento de las recomendaciones de exámenes de detección y una mayor precisión de las pruebas de detección. De acuerdo con una encuesta realizada por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en 2008, solo 64% de los encuestados de 50 años o más informaron haberse realizado una prueba de sangre oculta en la materia fecal el año anterior o una sigmoidoscopia o colonoscopia en los últimos 10 años. Los factores que probablemente contribuyen a esta falta de cumplimiento total incluyen el acceso limitado a la atención médica asequible, la resistencia a limitaciones alimentarias impuestas antes de los exámenes de detección y el rechazo a las técnicas de limpieza intestinal y a los procedimientos invasivos asociados con la colonoscopia y la sigmoidoscopia.

**Incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal entre 1975 y 2007**



Debido a que ningún examen de detección del cáncer es 100% preciso, los científicos continúan formulando nuevas pruebas y mejorando las pruebas existentes. En un área de investigación de vanguardia, científicos patrocinados por la Alianza para la Nanotecnología del Cáncer del NCI intentan mejorar la precisión de la colonoscopia usando nanopartículas recubiertas de oro para identificar células cancerosas o precancerosas en las paredes del colon antes de que se forme un crecimiento visible. La luz emitida por el colonoscopio se refleja en las nanopartículas, lo cual permite que las células anormales se destaquen mejor de entre las células normales circundantes. También se está investigando el uso de nanopartículas para suministrar agentes tóxicos a las células cancerosas en el colon.

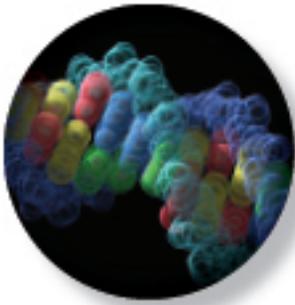
Otra línea de investigación se centra en el uso de fármacos u otras sustancias para prevenir el cáncer colorrectal, en especial entre personas con alto riesgo de sufrir esta enfermedad. Los estudios clínicos patrocinados por la División de Prevención del Cáncer (DCP), la División de Epidemiología y Genética del Cáncer (DCEG) y la División de Tratamiento y Diagnóstico del Cáncer (DCTD) del NCI, ya han demostrado que los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE), como aspirina, celecoxib y sulindaco (más difluorometilornitina), pueden reducir la incidencia de nuevos pólipos adenomatosos en personas a las que anteriormente se les ha extraído uno o más pólipos. Además, un análisis reciente de datos de cuatro estudios clínicos demostró que la aspirina tomada durante muchos años a una dosis de al menos 75 miligramos por día redujo la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal. Debido a que los AINE están asociados a diferentes efectos adversos, resulta de gran importancia para futuras investigaciones encontrar sustancias preventivas aún más seguras y más efectivas que las ya identificadas.

### **Una vacuna para prevenir el cáncer de cuello uterino**

Ya en la década de los cuarenta, el cáncer de cuello uterino, o cérvix, era una causa principal de muerte entre las mujeres en edad fértil en los EE. UU. La introducción a nivel general de la prueba de Papanicolaou (más conocida hoy como prueba de Pap) en la década de los cincuenta, que permite la detección temprana de células anormales y de células cancerosas en el cuello uterino, ayudó a reducir en más de 70% la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino en este país. En la actualidad, el cáncer de cuello uterino es la decimocuarta causa de muerte por cáncer entre las mujeres estadounidenses.

Sin embargo, en ciertas poblaciones y regiones geográficas de los EE. UU., los índices de incidencia y de mortalidad del cáncer de cuello uterino son aún altos, debido en gran parte a un acceso limitado a los exámenes de detección de cáncer de cuello uterino y a la atención de seguimiento. Los índices de incidencia y de mortalidad del cáncer de cuello uterino continúan también siendo altos en los países en desarrollo, donde se producen más de 80% de los casos de este cáncer. A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino es el tercer cáncer más común entre las mujeres y la segunda causa más frecuente de muertes relacionadas con el cáncer, con casi 300 000 muertes por año. Como en este país, el acceso limitado a los exámenes de detección de cáncer de cuello uterino y a la atención de seguimiento son factores significativos que contribuyen a la carga de este tipo de cáncer.

En las últimas décadas, un mayor entendimiento de cómo se forma el cáncer de cuello uterino ha llevado a grandes avances en la detección temprana y prevención de esta enfermedad. Ahora sabemos que las persistentes infecciones con ciertos tipos de virus del papiloma humano (VPH) son la causa de la gran mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino. Los científicos en la División de Epidemiología y Genética del Cáncer (DCEG) del NCI realizaron descubrimientos esenciales que llevaron a darse cuenta de esto, y los científicos del Centro para la Investigación del Cáncer del NCI introdujeron técnicas que permitieron se concibieran dos vacunas aprobadas por la FDA para prevenir el cáncer de cuello uterino. Estas vacunas tienen como blanco dos tipos de VPH que causan aproximadamente 70% de los casos de cáncer de cuello uterino a nivel mundial. Una de las vacunas apunta además a dos tipos de VPH que causan aproximadamente 90% de los casos de verrugas genitales.

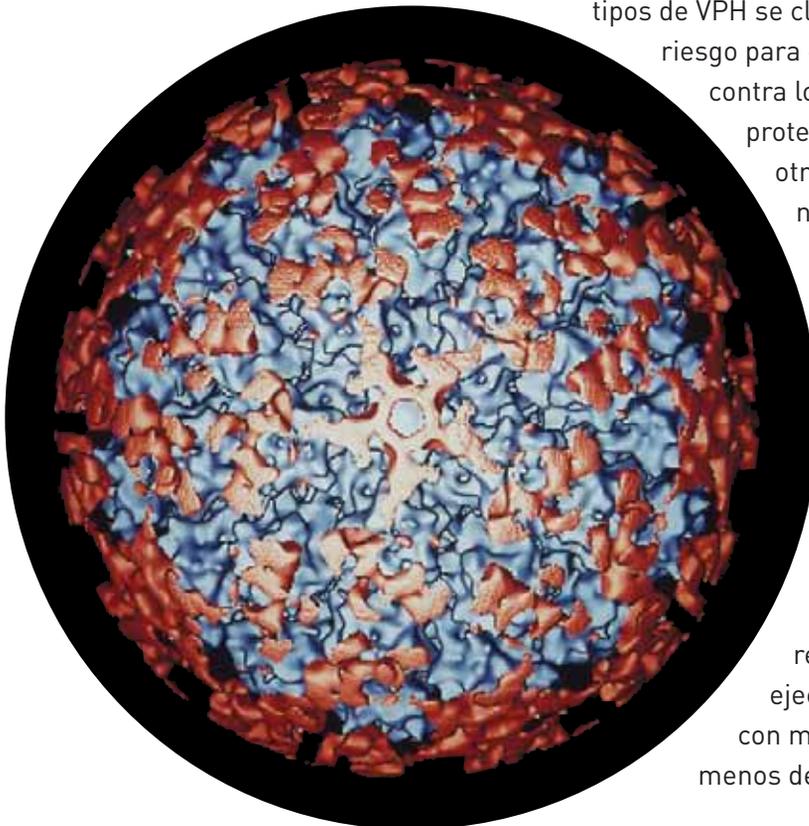


**Los científicos en el NCI han realizado descubrimientos cruciales que llevaron a comprender cómo evoluciona el cáncer de cuello uterino e introdujeron técnicas que permitieron la creación de vacunas para prevenir la enfermedad.**

Visualización de partícula de virus del papiloma humano usando la micrografía de transmisión electrónica.

La infección por VPH causa varios tipos de cáncer (anal, vulvar, vaginal y de orofaringe), además del cáncer de cuello uterino. Existe la capacidad de formular vacunas para prevenir estos otros cánceres asociados con los VPH.

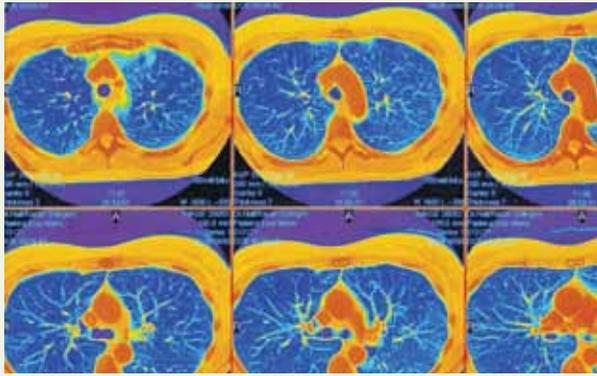
A pesar de este éxito, aún se necesita hacer mucho más. Al menos otros 13 tipos de VPH se clasifican como oncogénicos o de alto riesgo para el cáncer. Las vacunas aprobadas contra los VPH ofrecen una modesta protección cruzada contra algunos de estos otros tipos de virus de alto riesgo, pero no contra todos.



La creación de nuevas vacunas que proporcionen una protección cruzada más amplia y más efectiva —en el mejor de los casos, contra todos los tipos oncogénicos de VPH— constituye una prioridad. La disponibilidad de formulaciones de vacunas cuya producción sea menos costosa y que no requieran refrigeración alentaría también la ejecución de programas de vacunación con más amplitud, en especial en países menos desarrollados.

## EL ESTUDIO NACIONAL DE EXÁMENES DE PULMÓN

Los recientes resultados iniciales del Estudio Nacional de Exámenes de Pulmón (NLST), un estudio nacional aleatorizado que incluyó a más de 53 000 fumadores y



ex-fumadores empedernidos de 55 a 74 años de edad, demostraron que los exámenes de detección con tomografía computarizada espiral de baja dosis, en comparación con la radiografía convencional del tórax, produjeron 20% menos muertes por cáncer de pulmón entre los participantes del estudio a los que se les realizó una TC espiral de baja dosis. Estos resultados del NLST, patrocinado por el NCI con un costo superior a los 250 millones de dólares durante un período de ocho años, proporcionaron un método para prevenir la muerte por cáncer de pulmón mediante exámenes de detección de las personas con un riesgo especialmente alto. En particular, aquellas personas que han sido fumadores empedernidos son quienes pueden beneficiarse más con una TC espiral, la cual puede detectar pequeños tumores potencialmente letales en estadios iniciales y tratables de la enfermedad.

“Esta es la primera vez que hemos logrado una evidencia clara de una reducción importante en la mortalidad del cáncer de pulmón con una prueba de detección en un estudio controlado aleatorizado. El hecho de que la TC espiral de baja dosis proporcione un beneficio indudable es un resultado que tendrá implicaciones para la detección y el manejo del cáncer de pulmón en los años futuros”, dijo la doctora Christine Berg, funcionaria del proyecto NLST en el NCI.

El NLST fue un estudio con una coordinación extremadamente complicada. Para garantizar y mejorar la representatividad de los resultados, el NLST se realizó en 33 centros del país. La pericia en el diseño y gestión de estudios clínicos de muy gran escala, con comunicación muy clara y vigilada de cerca, demostró, nuevamente, la importancia del papel federal en la coordinación y gestión de un estudio con decenas de miles de personas.

Una gran cantidad de análisis detallados de datos del NLST, que estarán listos en 2011, proporcionará

Exploraciones de un pulmón normal mediante el uso de tomografía computarizada o TC.

a los científicos una mayor comprensión de esta enfermedad, sus causas y otras potenciales formas de reducir su carga. El NLST ofrece claramente

una herramienta para la detección en las personas de alto riesgo, junto con un recordatorio de que la mejor manera de evitar tener un alto riesgo es no fumar.

Como con todos los estudios clínicos del cáncer, el NLST proporcionó las respuestas para una serie de preguntas específicas relacionadas con una población determinada. El tema de futuros análisis y estudios será determinar si dichas respuestas se pueden usar para brindar recomendaciones generales para toda la población. La amplia cantidad de datos generados por el NLST, que aún se están reuniendo y estudiando, dará forma en gran parte a la formulación de pautas clínicas y de recomendaciones de políticas. Sin embargo, esas son decisiones que finalmente tomarán otras organizaciones.

De acuerdo con el doctor Richard Fagerstrom, jefe de Estadística del NLST, “hay muchas otras cosas que aprenderemos de este estudio, no sólo si los exámenes de detección por medio de TC espiral disminuyen la mortalidad de cáncer de pulmón. También obtendremos considerable información sobre la rentabilidad de la técnica. Esto será un aporte importante para los terceros que pagan por el procedimiento, como Medicare, para saber si será realmente económico. Esto podría tener un importante impacto positivo en el sistema de atención médica en lo que se refiere a costos”.

El doctor Fagerstrom observó también que existe una cantidad considerable de información para analizar con respecto a los diferentes tipos de muestras, entre ellos el esputo, la sangre e incluso la orina. Además, la base de datos está abierta a investigadores en otras instituciones y no sólo a aquellas afiliadas al estudio.

A pesar de que estos hallazgos son importantes, no restringirán los esfuerzos del NCI por reducir o eliminar el uso del tabaco. Dejar el hábito de fumar sigue siendo la mejor manera de prevenir la muerte por cáncer de pulmón.

## Freno en el uso del tabaco

El área de prevención del cáncer que tiene el potencial de ofrecer el mayor beneficio de salud pública en los EE. UU. y a nivel mundial, es el acelerar los esfuerzos de prevención y el apresurar el cese del uso de tabaco. El uso del tabaco, en especial del cigarrillo, es la principal causa en el país de las muertes evitables, no sólo por cáncer sino también por enfermedades cardíacas y otras afecciones. Además de ser la causa de la mayoría de los casos de cáncer de pulmón, el tabaco está relacionado con el cáncer de garganta, de boca, cavidad nasal, esófago, estómago, páncreas, riñón, vejiga y cuello uterino, entre otros. El uso del tabaco es responsable de aproximadamente 30% de todas las muertes por cáncer en los EE. UU.

La prevalencia del uso del cigarrillo en los EE. UU. continúa siendo inaceptablemente alta, y la disminución del uso del tabaco que se observó desde principios de la década de los setenta se ha detenido en los últimos años. Los cálculos actuales de la prevalencia del uso del cigarrillo en los adultos estadounidenses indican que una de cada cinco personas fuma cigarrillos.

Las cifras generales de la prevalencia del cigarrillo ocultan amplias desigualdades en el uso del tabaco y la mortalidad por cáncer de pulmón, cuando se tiene en cuenta el nivel educativo, la raza, la etnicidad y otros factores. Por ejemplo, entre todos los grupos de población en los EE. UU., los hombres de raza negra tienen el índice más alto de muerte por cáncer de pulmón. Los índices del hábito de fumar en los EE. UU. son inversamente proporcionales a la educación: mientras más alto es el nivel educativo, menos probable es que se fume. Por ejemplo, 41% de los adultos con estudios secundarios finalizados fuman, mientras que solo 6% de los adultos con un título de grado fuman. Entre el personal militar, 42% de los hombres de 18 a 25 años de edad son fumadores, mientras que 22% del personal caucásico en servicio, de 18 a 24 años, usan tabaco sin humo. Estas cifras enfatizan la necesidad de nuevas estrategias e intervenciones para reducir el uso de tabaco entre los grupos de población que solo han sido marginalmente influenciados por las estrategias e intervenciones existentes.

Para tratar estos vacíos importantes en la investigación sobre poblaciones con poca educación y desfavorecidas, en relación con las desigualdades en salud asociadas con el tabaco, el NCI, junto con la Fundación del Legado Americano, creó una red de investigadores, la Red de Investigación de Tabaco sobre Desigualdades (*Tobacco Research Network on Disparities, TReND*) (<http://www.tobaccodisparities.org>). Uno de los primeros proyectos de investigación de TReND buscaba crear un índice para medir cómo los diferentes grupos raciales, étnicos y socioeconómicos están expuestos a los mensajes relacionados con el tabaco y cómo los perciben.

El NCI apoya a una gran cartera de investigaciones sobre el cese del hábito de fumar y a la Red Nacional de Líneas Telefónicas para Dejar de Fumar (*National Network of Tobacco Cessation Quitlines, 1-800-QUIT-NOW*) y *Smokefree.gov* (<http://www.smokefree.gov>). En 2009, el NCI lanzó Mujeres que no fuman (*Smokefree Women*) (<http://women.smokefree.gov>) para ofrecer pautas para el cese basadas en datos científicos y diseñadas para las necesidades de mujeres fumadoras y para formar una comunidad de apoyo en línea, utilizando sitios web para mujeres que quieren dejar el hábito. Los investigadores del NCI están también trabajando para ayudar a los Centros Oncológicos designados por el NCI a mejorar la prestación de servicios para el cese del hábito de fumar para pacientes que fuman. Si los pacientes con cáncer continúan fumando, se reduce la eficacia de los tratamientos contra el cáncer, se retrasan los tiempos de curación y aumenta el riesgo de segundos cánceres primarios.

## CENTRO DEL NCI PARA REDUCIR LAS DESIGUALDADES EN SALUD POR CÁNCER

La carga del cáncer no está distribuida en forma equitativa. Existen diferencias en la incidencia, en la prevalencia y mortalidad del cáncer entre grupos de población específicos en los EE. UU. El Centro para la Reducción de Desigualdades en Salud por Cáncer (CRCHD) es el componente del NCI dedicado a abordar dichas inequidades, en especial para comprender la manera en que los factores biológicos, ambientales, sociales y culturales contribuyen en las diferencias de prevención, atención y tratamiento del cáncer.

Uno de los programas principales del CRCHD, el Programa de Redes Comunitarias (CNP), incluye alianzas innovadoras entre instituciones académicas, organizaciones comunitarias y proveedores de atención médica que sirven en la comunidad. Por ejemplo, un programa llamado Redes en Acción del CNP aumentó la inscripción de niños en estudios clínicos en 48% y el programa de Hawái del CNP mostró un aumento en los índices de exámenes de detección con mamografías de 35% a 62% entre las mujeres filipinas mediante el uso de carteleras educativas en los autobuses.

Otro programa del CRCHD a destacar es el Programa de Investigación de Gestión de Pacientes (PNRP). El gestor del paciente, que puede ser una enfermera titulada, un trabajador social o incluso un paciente que ha sido tratado por cáncer en ese centro, actúa como un guía a través del desalentador tratamiento del cáncer. Los gestores trabajan con los pacientes, con supervivientes, con las familias y con quienes cuidan a pacientes para ayudarles a tener acceso y seguir un curso a través del sistema de atención médica y así superar las barreras para una atención de calidad.



## SALUD MUNDIAL Y UNA PERSPECTIVA MUNDIAL

Ninguna nación existe en el vacío, y el cáncer es, evidentemente, una enfermedad que trasciende fronteras. Los investigadores estadounidenses se benefician



de una perspectiva más amplia al participar en investigaciones fuera de los territorios de los EE. UU., así como los investigadores internacionales contribuyen de manera significativa a la misión global del NCI mientras adquieren conocimientos, capacidades y habilidades para mejorar el ambiente de investigación en sus países de origen.

La carga mundial del cáncer es grande y sigue creciendo. Cada año, más de 11 millones de personas en todo el mundo reciben un diagnóstico de cáncer. Se espera que este número aumente a 16 millones para el año 2020. El cáncer causa más de ocho millones de muertes cada año, o aproximadamente 13% de todas las muertes en el mundo. En los países en desarrollo, se prevé que el cáncer aumente rápidamente en las próximas décadas. A menos que las tendencias actuales cambien, se espera que en los países en desarrollo el cáncer represente 70% de la carga mundial del cáncer para el año 2030. Esta estadística surge de los cambios demográficos que apuntan a una mayor cantidad de poblaciones de edad avanzada y del movimiento hacia estilos de vida más occidentales, lo que significa un notable aumento del consumo de tabaco por persona y dietas más ricas en grasas y más pobres en fibras.

Una perspectiva de investigación mundial sobre el cáncer brinda mayores oportunidades que las que podría lograr una investigación realizada solo en los EE. UU. Por ejemplo, los estudios internacionales nos permiten investigar tipos poco comunes de cáncer (como determinados tipos de cáncer de riñón hereditarios y que se presentan en familias, como el melanoma y otros cánceres) al facilitar el acceso a poblaciones más grandes de pacientes de las que se pueden encontrar dentro de los límites de las fronteras de nuestro país. Una perspectiva mundial aumenta también la diversidad de ambientes que ocupan los seres humanos, y brinda oportunidades únicas de explorar las relaciones entre los genes y las exposiciones ambientales específicas, incluidos los agentes infecciosos que pueden estar relacionados con el cáncer.

A menudo se nos recuerda que el mundo está interconectado, política y económicamente. Los países tienen obligaciones mutuas, y la investigación biomédica no es una excepción. El NCI puede ayudar a otros países a encarar y a estudiar sus cargas de cáncer específicas. En ese sentido, el NCI pronto afianzará su compromiso con la creación de un centro para la salud mundial. El nuevo

centro tendrá muchas tareas por realizar, desde abordar el gravamen del cáncer de naciones con poblaciones de cientos de millones, hasta superar el obstáculo aparentemente simple de distribuir vacunas en lugares que carecen incluso de la infraestructura para refrigerar esos medicamentos.

Por ejemplo, los países del África subsahariana son los menos preparados para enfrentar una carga creciente del cáncer. Sin embargo, 20% de los cánceres en África pueden prevenirse porque están asociados a gérmenes infecciosos, como virus, bacterias y parásitos. Dos cánceres que pueden prevenirse de manera sorprendente, el de hígado y de cuello uterino, representan aproximadamente 60% de las muertes relacionadas con el cáncer en las regiones oriental y occidental de África. En muchas zonas de África, el cáncer de hígado es el tipo de cáncer que más afecta a los hombres y el de cuello uterino es el que más afecta a las mujeres. Sin embargo, este tipo de prevención no será una cuestión simple. El tiempo de espera para la creación de vacunas contra los gérmenes que causan cáncer se mide en décadas. En el caso del cáncer hepatocelular causado por el virus de la hepatitis B, para citar sólo un ejemplo, hay una vacuna disponible; sin embargo, para el cáncer hepatocelular causado por la hepatitis C, todavía no existe una vacuna.

Hay otras partes del mundo en donde los riesgos de cáncer son altos, incluso más altos que en África; por ejemplo, el carcinoma de nasofaringe es común en partes de Asia. Al evaluar las zonas de alto riesgo en todo el mundo, hemos comprendido mejor factores de riesgo anteriormente desconocidos y las causas subyacentes del cáncer. Varios de estos estudios internacionales están examinando los posibles factores de riesgo ambientales y genéticos en diferentes poblaciones, incluidas las exposiciones a hidrocarburos aromáticos policíclicos, que son contaminantes ambientales que pueden contribuir a mayores índices de incidencia de una variedad de cánceres.

El observar las variaciones en el riesgo de cáncer en niños a nivel mundial puede tener también notables consecuencias. Científicos patrocinados por el NCI, entre ellos la doctora Cheryl Willman, profesora de patología en la Universidad de Nuevo México, han estudiado la leucemia en niños hispanos. Algunos de estos niños presentan un riesgo significativamente alto de recaída de leucemia linfoblástica aguda (LLA), que no depende de otros factores pronósticos. Los resultados de los estudios en esta población de alto riesgo distinguieron grupos únicos de genes asociados con los niños que también tienen un alto porcentaje de ascendencia indígena americana. Estos estudios revelan también la notable heterogeneidad clínica y genética de la LLA de alto riesgo y apuntan hacia genes nuevos que pueden servir como nuevos objetivos de diagnóstico, de clasificación de riesgo y de terapia.



## Atención y tratamiento

La creación de tratamientos del cáncer más eficaces y efectivos (tratamientos que destruyen las células cancerosas sin dañar los tejidos sanos circundantes) es un elemento fundamental del programa de investigación del NCI, en particular la creación de terapias adaptadas a los cánceres de pacientes individuales. Mientras que el objetivo inmediato es el tratamiento del cáncer, las intervenciones dirigidas pueden también, con el tiempo, desempeñar un papel importante en la prevención del cáncer.

Nuestra comprensión de los cambios moleculares en el cáncer conduce al comienzo de una era de medicina para el cáncer que se basa en la información obtenida de los genes. Actualmente estamos diseñando terapias precisas que se centran en objetivos específicos que impulsan la proliferación y supervivencia de células tumorales, incluidos no sólo blancos en células cancerosas, sino también en células adyacentes, es decir, el microambiente del tumor.

También estamos aprendiendo que la complejidad de las interacciones moleculares dentro de las células cancerosas y entre éstas, y entre las células cancerosas y las células normales, requerirá una revisión de los enfoques de los tratamientos con múltiples fármacos contra el cáncer. Como resultado, la formulación de futuros tratamientos necesitará estrategias innovadoras y la colaboración de las instituciones académicas, del sector público y de la industria. Adaptar este nuevo enfoque exigirá la participación y el liderazgo del NCI en cada paso, en particular cuando se trata de las combinaciones de medicamentos en fase experimental fabricados por más de una compañía.

Mujer colocada frente a un aparato portador de la fuente de radiación (inclinado a 45°) para tratamiento de cáncer de mama.

## LOGRAR QUE EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO CORRESPONDAN ENTRE SÍ

Todavía estamos en los comienzos de la medicina para el cáncer basada en la información obtenida de los genes. La mayor parte del enfoque se ha centrado en la formulación de terapias moleculares dirigidas, como el imatinib (Gleevec) y el trastuzumab (Herceptina). Sin



embargo, los investigadores del cáncer y las compañías farmacéuticas y biotecnológicas han comenzado a dedicar una mayor atención a otra parte de la ecuación terapéutica: las pruebas, o los diagnósticos moleculares —como generalmente se las denomina—necesarias para determinar no solo si el tumor de un paciente expresa la molécula que está en la mira, o si se ha mutado, sino también si los perfiles mutacionales generales de expresión génica de las células cancerosas predicen una buena respuesta al tratamiento.

Todo es parte del distanciamiento de la terapéutica no selectiva, explica el doctor **Paul Mischel, investigador del Jonsson Comprehensive Cancer Center de UCLA**. “Si trabajamos con terapias que se apuntan a enzimas específicas, las alteraciones en esas enzimas y las vías que regulan generalmente son diferentes en pacientes con el mismo tipo de cáncer. Por lo tanto, el diagnóstico molecular es fundamental para seleccionar las terapias óptimas”, comenta el doctor Mischel.

En 2002, por ejemplo, un equipo internacional de investigación, que incluyó a científicos del NCI y del Sanger Institute de Gran Bretaña, así como a otros colaboradores internacionales, identificó una mutación específica en un gen denominado *BRAF*. Éste se encuentra presente en casi 60% de las muestras tumorales de pacientes con melanoma metastático, una enfermedad con pronóstico precario y para la cual se han realizado muy pocos avances en los tratamientos. Estudios de laboratorio adicionales mostraron que

el gen *BRAF* mutado por sí solo puede transformar células normales en células cancerosas. Estos hallazgos condujeron a los investigadores a idear varios fármacos que actúan sobre el gen *BRAF* mutado. Uno de estos fármacos, el PLX4032, ya pasó a estudio clínico en fase III, que solo inscribe a pacientes cuyas células tumorales tienen mutaciones en el gen *BRAF*, según los resultados de una prueba de diagnóstico. Estudios anteriores del PLX4032 demostraron resultados prometedores. La mayoría de los pacientes experimentaron una reducción del tumor, incluidos algunos pacientes en los que los tumores desaparecieron.

Un medicamento denominado crizotinib sigue la misma dirección que el PLX4032. EL crizotinib, formulado inicialmente para tratar tumores con mutaciones en un gen llamado *MET*, también inhibe una proteína llamada ALK, que se relaciona con la formación de algunos cánceres, incluido el cáncer de pulmón. En 2007, los investigadores mostraron, en estudios de laboratorio y de modelos murinos, que una alteración genética en *ALK*,—una fusión con otro gen, el *EML4*—, puede conducir a una expresión inapropiada de ALK y a la formación de tumores. También descubrieron la fusión de genes *EML4-ALK* en un porcentaje bajo de las muestras tumorales de pacientes con un solo tipo de cáncer de pulmón. Sobre la base del descubrimiento, un estudio clínico anterior para probar el crizotinib, y que ya estaba inscribiendo a pacientes, se modificó para inscribir a más pacientes con cáncer de pulmón avanzado cuyos tumores tenían la alteración del gen *ALK*. Basado en la excelente respuesta de estos pacientes al crizotinib en el estudio anterior, el fármaco ahora se prueba en un estudio clínico en fase III de pacientes con cáncer de pulmón con *ALK* positivo.

Los aspectos tecnológicos y logísticos del diagnóstico molecular no son la única dificultad. “Existen muchas vías interconectadas en una célula cancerosa”, explicó la doctora Sheila Taube del Programa para la Evaluación de las Pruebas Clínicas del Cáncer (PACCT) del NCI. “Si se corta una vía, puede haber otra vía que la célula utilice para cumplir el mismo objetivo”, dijo la doctora Taube. “Por lo tanto, si se mide solo una parte de una vía que pueda estar involucrada, es posible que eso no sea suficiente para saber si el paciente responderá al medicamento”.

El NCI y sus aliados están tomando las medidas para mejorar el proceso de creación de fármacos, desde la identificación y validación de blancos, a la optimización de exámenes de detección de alto rendimiento y del diseño químico, a los experimentos en modelos animales y al diseño de mecanismos para controlar la actividad in vivo. El final del proceso es la aplicación de los descubrimientos a estudios clínicos y a tratamientos en humanos. El desafío ahora es priorizar los objetivos que se seguirán y, luego, trasladarlos a una plataforma eficaz para su realización. La misión del NCI no es competir con el sector privado. Más bien, trabajamos para crear terapias tanto para tipos comunes como para tipos poco frecuentes de cáncer a los que la industria no se dedica demasiado. Los recursos del NCI, desde la química hasta la toxicología, son también de gran utilidad para muchos investigadores académicos.

Para la mayoría de los pacientes con cáncer, la cirugía, generalmente seguida de radiación o de quimioterapia, sigue siendo una parte fundamental del tratamiento y algo en lo que el NCI trabaja continuamente para mejorar. Un resultado de un importante estudio quirúrgico, respaldado por el NCI y por sus grupos interdisciplinarios patrocinados, atrajo la atención recientemente cuando se demostró que, para 20% de los diagnósticos de cáncer de mama, no existía beneficio alguno en la extirpación extensa de ganglios linfáticos cancerosos de la axila. La cirugía no cambió el resultado del tratamiento, no mejoró la supervivencia ni hizo que el cáncer tuviera menos posibilidad de recidivar, pero sí aumentó el tiempo de recuperación y produjo complicaciones como linfedema e infección. Se demostró que la extirpación extensa de ganglios linfáticos no era necesaria porque las mujeres del estudio recibieron quimioterapia y radiación, lo que probablemente eliminó cualquier enfermedad en los ganglios.

Muchos fármacos para quimioterapia utilizados durante décadas, para el cáncer de mama y otros tipos de cáncer, tienen su origen en la investigación realizada por el NCI. Actualmente, el Consorcio de Biología Química (CBC) del NCI, una red de instituciones, que formalmente han acordado colaborar, se encuentra trabajando en las etapas iniciales del proceso de descubrimiento de fármacos en estudios de selección de alto rendimiento para identificar pequeñas moléculas que tienen actividad contra el cáncer. Este consorcio de investigación integrado es el puente entre la biología química y la oncología molecular.

A medida que emergen posibles tratamientos (pequeñas moléculas con propiedades similares a los medicamentos, moléculas biológicas grandes, y aquellas que apuntan a la función inmunológica), los investigadores deberán diseñar nuevas maneras de evaluar su eficacia y establecer los regímenes de tratamiento adecuados. Del mismo modo, el NCI busca con determinación mejorar el sistema de estudios clínicos para adaptar mejor las terapias dirigidas y evaluar con precisión los cambios genómicos en los pacientes.

Podemos prever que, con el tiempo, el tratamiento adaptado que depende del perfil molecular del tumor se convertirá en la norma para la mayoría de las neoplasias malignas. El desafío es lograr que el régimen terapéutico corresponda en forma óptima al tumor en cada paciente. Se están tomando medidas en el campo para asegurar que, en los próximos años, haya disponibles terapias dirigidas para muchos tipos de cáncer.

## DEMOGRAFÍA Y COMORBILIDAD

El diagnóstico y el tratamiento del cáncer, complejos por naturaleza, son aún más difíciles porque muchos pacientes tienen también otras enfermedades. Según una investigación reciente, gran parte de la cual se financió por medio de subsidios del NCI, estas comorbilidades (en particular la diabetes, la hipertensión y la obesidad) son comunes en pacientes con cáncer de mama, de próstata, de colon y recto y de pulmón, especialmente en aquellos que son de mayor edad y que pertenecen a niveles socioeconómicos bajos. Los estudios muestran también un riesgo mayor de muerte en pacientes con comorbilidades, ya que generalmente tienen pronósticos más precarios y menos opciones de tratamiento. Normalmente, los pacientes con múltiples enfermedades no califican para los estudios clínicos; esto restringe el uso de datos de observación que puedan hacer los investigadores que estudian comorbilidades.

Al comienzo, el NCI vio la oportunidad de trabajar dentro de esta limitación. Los investigadores del NCI revisaron índices de comorbilidad que ya existían y mejoraron los análisis antiguos, lo que resultó en un algoritmo de medición de comorbilidad fácil de aplicar. Esta nueva herramienta permite a los investigadores que usan bases de datos, como el registro SEER-Medicare del NCI, estudiar en forma más profunda y eficaz los cuatro cánceres más comunes vinculados a la comorbilidad.

Consideremos otro ejemplo de una afección comórbida de cáncer de la que estamos obteniendo más información. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un factor bien definido de riesgo del cáncer de pulmón, y las dos enfermedades están totalmente relacionadas con el tabaquismo. Estudios recientes de asociación del genoma completo (que buscan en el genoma cambios pequeños y comunes en genes heredados) identificaron una región genética en el cromosoma número 15 que está relacionada con la conducta del tabaquismo, con el cáncer de pulmón y probablemente con la EPOC. La investigación, patrocinada por el NCI, está en curso para comprender mejor si esta región ayuda a regular la conducta del tabaquismo, lo que puede modificar el riesgo del cáncer de pulmón y de la EPOC.

Los estudios de asociación del genoma completo están descubriendo también los *loci* genéticos vinculados a enfermedades que antes no se creía que estaban relacionadas entre sí. Ahora, las variantes de los



genes *CDKN2A* y *CDKN2B* están relacionadas con la contribución al riesgo de melanoma y de la diabetes tipo 2. Una variante de otro gen, el *CDKAL1*, y el gen *JAZF1* están relacionados con la diabetes tipo 2 y el cáncer de próstata. Mientras estos estudios todavía están, en su mayoría, en sus etapas iniciales, la relación de diferentes enfermedades con los mismos genes comunes o variantes de genes puede conducir a tratamientos comunes en el futuro.

Todavía debe investigarse más antes de que los científicos puedan formular tratamientos para ayudar a los pacientes que luchan con comorbilidades y a las personas con múltiples afecciones crónicas.

“Existe una necesidad urgente de comprender mejor la prevalencia y las consecuencias de las comorbilidades del cáncer, especialmente debido a los crecientes índices de otras afecciones crónicas como la obesidad y la diabetes”, explicó el doctor **Robert Croyle**, director de la División de Control del Cáncer y Ciencias Demográficas (DCCPS) del NCI. “Los médicos clínicos necesitan orientación que tenga su base en datos científicos respecto de los pacientes complejos que no coinciden con las características de los pacientes que se inscriben en los estudios clínicos. La atención multidisciplinaria coordinada es prometedora para el manejo de pacientes, pero tendremos que ampliar los estudios y la recolección de datos de observación para responder las muchas preguntas que tenemos sobre las comorbilidades”.

## RESURGIMIENTO DE UNA SUSTANCIA PARA ESTUDIOS CON IMÁGENES

Desde 2009, la suspensión del funcionamiento de varios reactores nucleares ocasionó la escasez mundial de isótopos que normalmente se utilizan en procedimientos de imágenes médicas y de diagnóstico, particularmente del cáncer. El NCI desempeñó un papel nuevo y vital en la urgencia por encontrar una solución a la escasez.

Muchas pruebas de diagnóstico por imágenes, incluidas las exploraciones óseas que utilizan tomografía de emisión monofotónica (SPECT), requieren el uso de marcadores. Las exploraciones óseas son herramientas esenciales para el diagnóstico de metástasis óseas en pacientes con cáncer, especialmente los que tienen cánceres (como el de mama y de próstata) que tienden a metastatizar en los huesos.

En enero de 2011, la FDA aprobó una solicitud de registro (NDA) del NCI para un medicamento ya aprobado, fluoruro de sodio F18, para ser utilizado en las exploraciones óseas. La NDA es el vehículo por medio del cual los patrocinadores de medicamentos proponen formalmente que la FDA apruebe un producto farmacéutico para la venta y la comercialización en los Estados Unidos. En ese momento, se solicitó la NDA porque ese sería un nuevo uso para esta sustancia. A diferencia del único marcador radiactivo aprobado anteriormente para las exploraciones óseas, el fluoruro de sodio F18 no está

sujeto a los problemas de suministro que condujeron a la reciente escasez nacional del marcador más utilizado, el Tc-99m.

El fluoruro de sodio F18 es más costoso que el otro marcador, pero se puede producir en **ciclotrones médicos**, los cuales se encuentran disponibles en muchas universidades dedicadas a la investigación y en proveedores comerciales de los Estados Unidos. Esta sustancia proporciona también mejores imágenes, ya que utiliza tomografía por emisión de positrones (PET) en lugar de imágenes obtenidas con SPECT, lo cual permite una mejor y temprana detección de anomalías.

Al presentar esta sustancia para exploración con imágenes con el fin de que la FDA la aprobara, el NCI puso a disposición un producto químico que ninguna empresa comercial tenía interés en manufacturar, debido a sus altos costos de elaboración y de su mercado limitado. El NCI siguió adelante con la aprobación de este fármaco por razones de salud pública y para facilitar el tratamiento de enfermedades poco comunes. Las solicitudes de registro de fármacos nuevos son costosas por diversos motivos, incluidos el costo de los estudios clínicos para demostrar la seguridad y eficacia de la nueva sustancia, los costos de registro y los gastos de fabricación y distribución. Todos estos gastos pueden fácilmente sumar muchos millones de dólares.



Ciclotrón médico para la fabricación de marcadores radiactivos

## Síntesis de avances en el tratamiento del cáncer

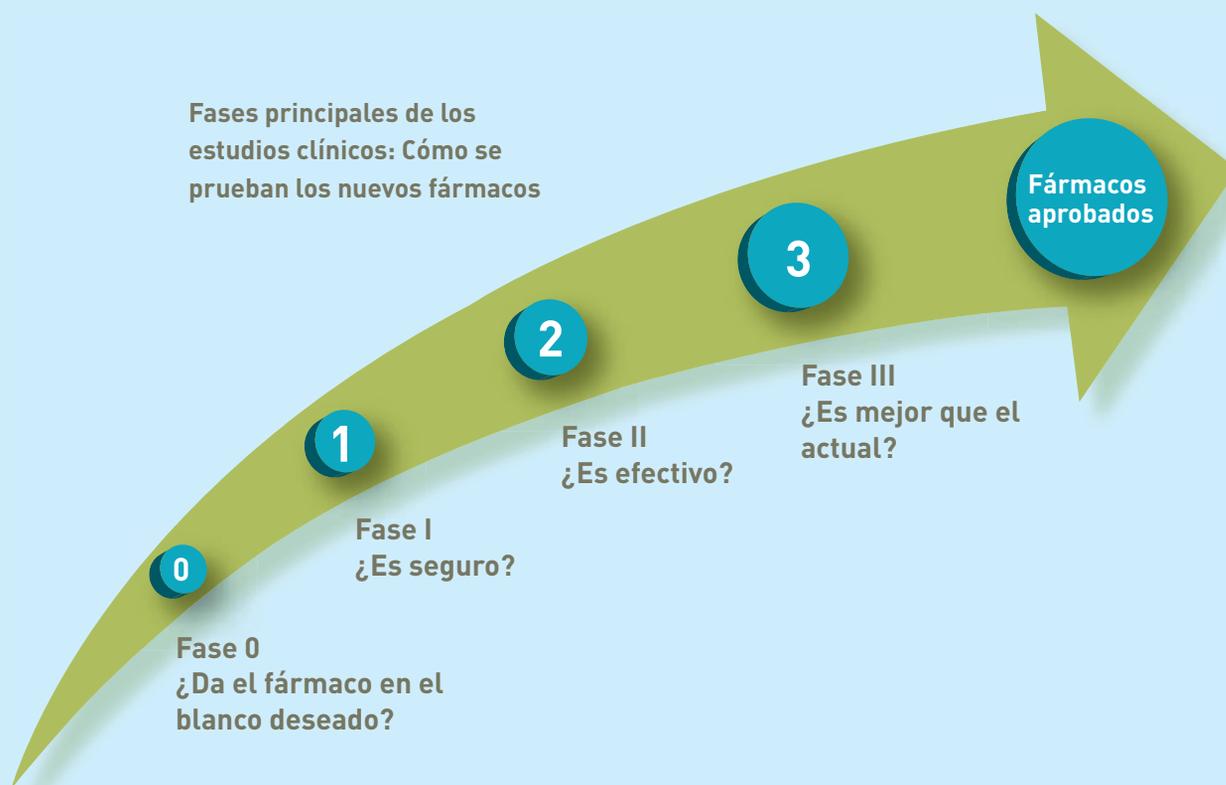
### Nuevos medicamentos y estudios clínicos

- En 2010, la FDA aprobó 12 nuevos medicamentos o usos de medicamentos para oncología.
- En los Estados Unidos, se están realizando 348 estudios de oncología en fase III.
- Según datos del año 2009, 861 medicamentos para el cáncer se encuentran en alguna etapa del proceso de estudios.
- Más de 2 000 estudios clínicos que aceptan niños y adultos jóvenes están en marcha.
- Más de 200 estudios de prevención están abiertos.
- Más de 100 estudios de exámenes de detección están abiertos.

### Aspectos importantes y tendencias específicas en la creación de medicamentos en 2010.

- Se aprobó la primera vacuna terapéutica contra el cáncer.
- Están en preparación medicamentos inhibidores para blancos específicos, como los genes BRAF y ALK.
- Muchas nuevas terapias dirigidas se están probando en estudios.
- Los avances para entender la fármacorresistencia se están convirtiendo en nuevas terapias.

### Fases principales de los estudios clínicos: Cómo se prueban los nuevos fármacos



Investigación de extramuros: las máximas prioridades del NCI son el financiamiento y la realización de investigaciones innovadoras. El Programa de Investigaciones de Extramuros del NCI abarca casi 650 universidades, hospitales, centros oncológicos y otros centros en todo el territorio de los EE. UU. y en otros 20 países más. La financiación de actividades de investigaciones de extramuros consume más de 80% del presupuesto actual del NCI. El NCI tiene seis divisiones y varios centros principales.

Cinco divisiones supervisan y coordinan las actividades de extramuros:

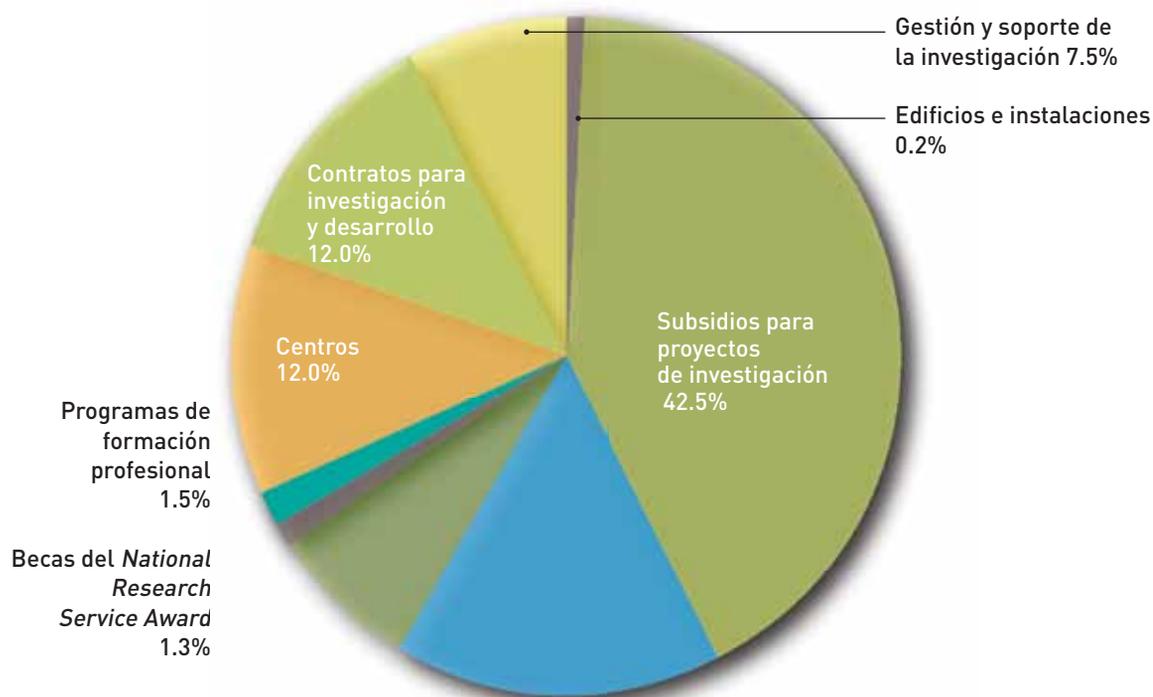
- La División de Biología del Cáncer financia la investigación de la biología básica que comprende todos los aspectos del cáncer, incluidas sus causas.
- La División de Control del Cáncer y Ciencias Demográficas patrocina un programa integral de investigación genética, epidemiológica, conductual, social y de vigilancia del cáncer.
- La División de Prevención del Cáncer patrocina la investigación para determinar y reducir el riesgo individual de padecer cáncer, además de la investigación para crear y evaluar los procedimientos de exámenes selectivos de detección del cáncer.
- La División de Tratamiento y Diagnóstico del Cáncer trabaja para identificar y convertir áreas prometedoras de investigación en mejores intervenciones de diagnóstico y tratamiento para pacientes con cáncer.
- La División de Actividades de Extramuros coordina la revisión científica de solicitudes de financiamiento de investigaciones de extramuros y proporciona vigilancia sistemática de esas investigaciones después de otorgadas las subvenciones.

Investigación de Intramuros: una parte del dinero para investigación del NCI financia el trabajo de científicos en las dos secciones de intramuros:

- El Centro para la Investigación del Cáncer alberga a más de 250 científicos y médicos clínicos, organizados en más de 50 unidades y laboratorios, que realizan estudios de ciencia básica, clínica y aplicada para progresar en el conocimiento sobre el cáncer y el sida. Los investigadores del centro convierten sus descubrimientos en aplicaciones clínicas mediante la utilización de la infraestructura provista por el Centro Clínico de los NIH, el hospital de investigación clínica más grande del mundo.
- La División de Epidemiología y Genética del Cáncer realiza investigaciones multidisciplinarias y demográficas para descubrir los factores determinantes genéticos y ambientales del cáncer y nuevos enfoques para la prevención del cáncer.

Además de las seis divisiones y del Centro para la Investigación del Cáncer, la Oficina del Director del NCI comprende una cantidad de oficinas que desempeñan funciones importantes y brindan servicios en todo el instituto, como bioinformática, capacitación, desigualdades en salud, y sobre VIH y sida, entre otros, y respalda la investigación en varias áreas de alta tecnología a través del Centro para Iniciativas Científicas Estratégicas (CSSI).

## Categorías de financiamiento para el año fiscal 2010



Categoría de financiamiento	Financiamiento [en miles]	% del total
Subsidios para proyectos de investigación	USD \$2 168 058	42.5%
Investigaciones de intramuros	\$805 332	15.8 %
Otro tipo de investigaciones	\$367 699	7.2%
Becas del <i>National Research Service Award</i>	\$67 564	1.3 %
Programas de formación profesional	\$74 914	1.5 %
Centros	\$611 133	12.0 %
Contratos para investigación y desarrollo	\$613 762	12.0 %
Gestión y soporte de la investigación	\$381 765	7.5 %
Edificios e instalaciones	\$7 920	0.2 %
Presupuesto total para el año fiscal 2010	USD \$5 098 147	

Las cifras para el año fiscal 2010 excluyen los fondos del Decreto de Recuperación y Reinversión de los Estados Unidos (ARRA).

## DECRETO DE RECUPERACIÓN Y REINVERSIÓN DE LOS ESTADOS UNIDOS (ARRA)



En febrero de 2009, después de que el presidente Obama aprobara como ley el Decreto de Recuperación y Reinversión de los Estados Unidos, el NCI comenzó a afrontar el tipo de problema que a la mayoría de nosotros nos encantaría tener: gastar una enorme e inesperada suma de dinero. El decreto de recuperación, o ARRA, como se le conoce, proporcionó al NCI aproximadamente \$1.3 mil millones de fondos adicionales sobre su asignación anual, que serían distribuidos en un período de dos años. Esta asignación fue una excelente inyección de fondos; sin embargo, también alteró las expectativas de financiamiento de los años siguientes.

El gasto de los fondos del ARRA trajo consigo algunas inquietudes en particular, entre las cuales se incluía nada menos que el manejo de fondos de estímulo económico de dos años junto con el presupuesto anual asignado del NCI. La ley era, ante todo, para mantener y crear empleos; es decir, para sustentar y establecer la fuerza laboral estadounidense. El NCI destinó aproximadamente \$747 millones, o 60% de los fondos del ARRA, al financiamiento de 573 subsidios para la investigación, mediante la complementación de subsidios existentes de larga duración y de nuevas y concurrentes propuestas de investigación, muchas de las cuales se financiaron por dos años. Conscientes de nuestra responsabilidad de aumentar la fuerza laboral científica, el NCI invirtió también en nuevas asignaciones para académicos de los centros oncológicos designados por el NCI y para alianzas entre instituciones minoritarias y los centros oncológicos del NCI.

Sin embargo, en términos científicos, dos años es muy poco tiempo. Este es, al fin y al cabo, un campo que generalmente progresa de manera gradual, crea experimento sobre experimento, publicación sobre publicación, y en el cuál la mayoría de los proyectos se realizan en un período de varios años. En el planeamiento del gasto de los fondos del ARRA, quienes dirigen el NCI sabían muy bien que muchos beneficiarios de dos años solicitarían extensiones o investigación consecutiva en los años siguientes. Del mismo

modo, existía una clara expectativa de que muchas solicitudes del ARRA que no tuvieron éxito, aunque eran meritorias, se revisarían y se presentarían nuevamente para obtener apoyo convencional de investigación. En pocas palabras, continuamente nos preguntábamos: ¿Cuánto dinero asignado tendremos en los próximos años para financiar el trabajo que comenzó con financiación del ARRA?

Esta es una pregunta un tanto abierta, ya que esperamos ver cómo serán las asignaciones y los conjuntos de solicitudes en el futuro cercano. Sin embargo, en un periodo continuo de dificultad económica, el análisis minucioso será fundamental, incluso en los escenarios más optimistas.

El planeamiento del NCI para los fondos del ARRA no se basó sólo en los subsidios; el instituto financió muchas iniciativas nuevas y, lo que es más importante, aumentó algunos subsidios existentes para disminuir algo de riesgo en los años posteriores a la asignación.

En particular, el Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA), un programa destacado, recibió fondos del ARRA del NCI y del instituto hermano, el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano, para comenzar a identificar todas las alteraciones genómicas importantes en 20 o más tipos de tumores. Esta importancia se refleja en el hecho que los Institutos Nacionales de la Salud nombraron al TCGA como uno de sus siete proyectos exclusivos de los fondos del ARRA y el vicepresidente Biden lo nombró como el proyecto número 2 del ARRA en el país. Otras inversiones del NCI con fondos del ARRA incluyeron el financiamiento de casi 40 estudios clínicos en fase inicial de nuevos tratamientos molecularmente dirigidos; la mejoría del Programa de Centros Comunitarios Oncológicos del NCI; la creación de métodos para el almacenamiento de muestras biológicas y de plataformas bioinformáticas; esfuerzos para atraer científicos de otras disciplinas hacia el estudio del cáncer, y el financiamiento complementario para los centros oncológicos designados por el NCI.

## ALCANCE NACIONAL DEL NCI

Los descubrimientos de laboratorio prometedores, que son la base de la ciencia biomédica, comienzan un largo proceso para aplicar los conocimientos científicos a nuevos tratamientos para pacientes con cáncer. Paralelas con ese proceso, del laboratorio a la clínica, el NCI apoya un número importante de iniciativas en los Estados Unidos.

**Los centros oncológicos del NCI**, que actualmente comprenden un total de 66 instituciones en todo el país, tienen sus sedes principalmente en universidades dedicadas a la investigación que albergan a muchos de los cientos de científicos patrocinados por el NCI. Ellos son quienes realizan una amplia variedad de profundas investigaciones de laboratorio sobre los orígenes y la evolución del cáncer. Este documento refleja su trabajo.

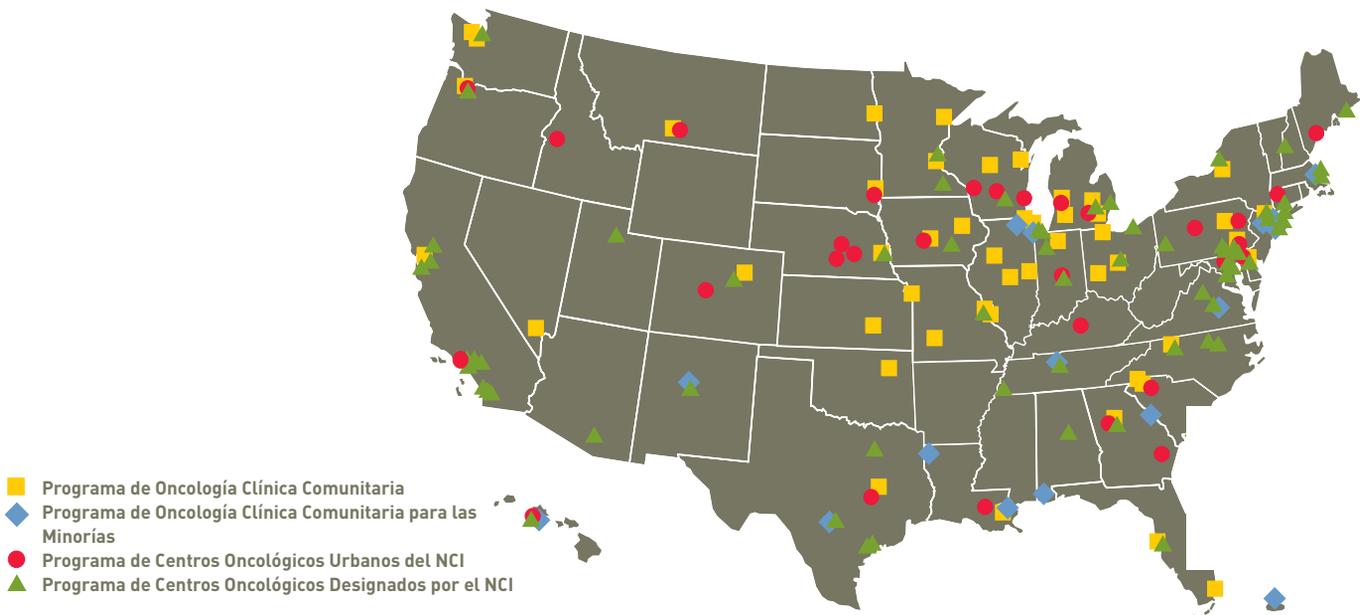
El Programa de Centros Oncológicos se centra en la investigación transdisciplinaria, incluida la demografía y la investigación clínica. Estos centros, designados como integrales, de los cuales hay actualmente 40, deben tener una cartera sólida de investigación que comprenda la investigación básica, la demográfica y la clínica, y deben además demostrar actividades profesionales educativas públicas en las comunidades en las que trabajan.

Muchos de los centros son también instituciones de tratamiento que ofrecen los últimos avances médicos a pacientes, e incluyen el apoyo a supervivientes del cáncer y servicios de extensión a poblaciones desfavorecidas. Los centros oncológicos, al igual que todos los programas del NCI, están sujetos a revisión por colegas cada vez que solicitan la renovación de sus subsidios financieros.

**El Programa de Centros Oncológicos Urbanos del NCI** surgió para poner a prueba el concepto de una red nacional de centros oncológicos urbanos con el fin de ampliar y brindar atención avanzada en las localidades urbanas.

**El Programa de Oncología Clínica Comunitaria (CCOP)** del NCI conecta a más de 3 000 médicos urbanos en casi 400 hospitales en 34 estados y Puerto Rico con investigadores académicos, para acelerar la ejecución de estudios clínicos de tratamiento, de prevención y de control del cáncer patrocinados por el NCI. Los CCOP fomentan la participación de las poblaciones desfavorecidas, al brindar a la comunidad acceso a los estudios clínicos.

**El Programa de Oncología Clínica Comunitaria para las Minorías (MB-CCOP) del NCI**, un programa que acompaña al CCOP, se centra en zonas donde los médicos prestan servicios a las grandes poblaciones minoritarias.





## Alianza para el progreso

**E**l progreso en la investigación del cáncer depende de alianzas, en la utilización de nuevas tecnologías, en la cooperación para progresar en las técnicas experimentales, en los métodos innovadores para ayudar a financiar las etapas iniciales del desarrollo de pequeñas compañías que trabajan en el campo del cáncer, y en el análisis de nuevos fármacos moleculares en pacientes con cáncer. El respaldo a las alianzas abarca también los programas del NCI que son demasiados como para nombrarlos a todos, pero definitivamente incluye programas como los que se detallan en las siguientes páginas.

El Programa de Terapéutica Experimental (NExT) del NCI pone a disposición de los investigadores externos, del mundo académico y de la industria, recursos de investigación que no se encuentran fácilmente disponibles en la mayoría de los centros médicos. Estos recursos pueden recortar 10 a 12 años del ciclo de creación de un nuevo medicamento. Pueden también ayudar a disminuir el costo de creación en casi mil millones de dólares de muchos de los fármacos contra el cáncer. El NExT facilita también la fase más inicial de los estudios clínicos en seres humanos, denominada fase 0, que analiza los fármacos moleculares nuevos en dosis subterapéuticas, en un pequeño número de pacientes, para determinar si posibles fármacos contra el cáncer atacan el blanco deseado.

Como modelo de trabajo con la industria para promover y crear nuevos fármacos, la primera sustancia que se probó como parte de un estudio en fase 0 fue el fármaco ABT-888, una sustancia que inhibe una proteína del cáncer denominada PARP, el cual fue suministrado por los laboratorios Abbott. “La exitosa y rápida realización de este estudio, y el impacto que ha tenido en la cronología de formulación del ABT-888 en Abbott, proporciona un ejemplo inicial del desarrollo terapéutico mejorado en oncología”, dijo el doctor James H. Doroshow, director de la División de Tratamiento y Diagnóstico del Cáncer del NCI, quien dirige el Programa NExT. El NCI utiliza también el estudio en fase 0 para probar nuevas sustancias para exploraciones con imágenes.

## Tecnologías moleculares

Como ejemplo de otra alianza, en 1998, el NCI estableció la base para un programa centrado en la creación de tecnología para satisfacer las necesidades de los investigadores y médicos clínicos de oncología.

El Programa, Tecnologías Innovadoras de Análisis Molecular (*Innovative Molecular Analysis Technologies, IMAT*), se arriesgó con tecnologías potencialmente transformadoras de etapa inicial y contribuyó a muchas tecnologías que ahora se encuentran en el mercado y que se aplican en forma frecuente en comunidades clínicas y de investigación del cáncer. Tal como ocurre con los otros programas del NCI, el IMAT somete todas las solicitudes a revisión competitiva por colegas.

Los productos comerciales de uso generalizado actualmente, como RNALater, los chips de genes Affymetrix, las plataformas de microesferas Illumina y el etiquetado de puntos Quantum para controlar interacciones complejas dentro de las células vivas, eran considerados ideas de alto riesgo cuando se financiaron inicialmente a través del programa IMAT. Sin embargo, su disponibilidad y aplicabilidad actual en múltiples entornos de investigación clínica y de ciencias básicas son un testimonio del beneficio que dichas tecnologías de transformación han brindado al campo de la investigación oncológica.

Para mencionar sólo un ejemplo del éxito del programa, el doctor James Landers, catedrático de química en la Universidad de Virginia, utilizó fondos del IMAT para ayudar a crear una tecnología que él llama un “laboratorio en un chip”, para el diagnóstico del linfoma de células T. Este sistema altamente integrado es capaz de detectar los gérmenes infecciosos presentes en líquidos biológicos complejos en menos de 30 minutos, y de diagnosticar ciertos cánceres de la sangre en menos de una hora.

Científico examina pocillos que contienen cultivos celulares.

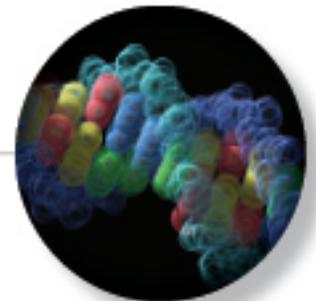


## Innovación de la pequeña empresa

El financiamiento es un componente esencial de cualquier alianza, y el NCI se ha convertido en una de las fuentes más grandes de financiamiento para tecnologías de investigación oncológica en etapa inicial en los Estados Unidos. El Programa de Investigación de la Innovación de la Pequeña Empresa (SBIR), junto con el Programa de Transferencia Tecnológica para la Pequeña Empresa (STTR), son los motores del NCI para la creación y comercialización de nuevas tecnologías para prevenir, diagnosticar y tratar el cáncer.

Ambos programas buscan aumentar la participación de las pequeñas empresas y la comercialización del sector privado de tecnología creada por medio de investigación y desarrollo federal. El Programa SBIR ha tenido grandes avances al enfrentar un importante déficit de financiamiento entre el fin de un subsidio y el ciclo subsiguiente de financiamiento privado necesario para llevar un producto o servicio hacia la comercialización. Para cubrir este déficit, el original programa de subvenciones *Bridge Award* del NCI está diseñado específicamente para promover las alianzas entre los beneficiarios de la segunda etapa del SBIR y los inversionistas externos y aliados estratégicos. El Bridge Award más que triplica la cantidad de fondos disponibles para los solicitantes del SBIR y, con frecuencia, ha resultado ser la entrada hacia el financiamiento privado.

**El NCI se ha convertido en una de las fuentes más grandes de financiamiento para tecnologías de investigación oncológica en etapas iniciales en los Estados Unidos.**



Una de las primeras compañías en recibir fondos del Bridge Award del NCI fue Altor BioScience, una empresa con sede en Florida, la cual está progresando en el descubrimiento y formulación de fármacos inmunoterapéuticos dirigidos para el tratamiento de cánceres, infecciones virales y enfermedades inflamatorias. Altor utilizó los fondos de una subvención Bridge del Programa SBIR de \$3 millones para sustentar el desarrollo clínico del ALT-801, una sustancia inmunoterapéutica.

En enero de 2011, Altor anunció que recaudó más de \$10 millones de fondos privados para completar múltiples estudios clínicos en fase II de la sustancia nueva. En la búsqueda de esas inversiones, las empresas “tienen su propio debido proceso”, dijo el doctor Hing C. Wong, gerente general de Altor, “pero siempre desean ver lo que piensan los NIH sobre el producto y la tecnología. Realmente les gusta ese tipo de validación”.



Para el observador casual, la exploración biomédica por imágenes todavía significa dispositivos como tomografía computarizada o rayos X: tecnología que explora el interior del cuerpo para que todo sea visible, desde huesos rotos hasta masas dentro de los órganos. Para la doctora **Anna Wu**, del Instituto Crump de Imágenes Moleculares, (*Crump Institute for Molecular Imaging*), de la Universidad de California en Los Ángeles, las tecnologías actuales más avanzadas de imágenes moleculares son “herramientas que sirven para considerar cuestiones biológicas muy específicas de las personas vivas”.

La doctora Wu es la fundadora y directora y asesora científica de ImaginAb, Inc., una empresa pequeña de biotecnología y nanotecnología con sede en California,

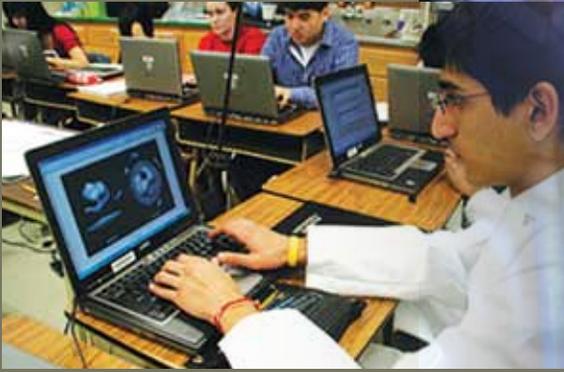
que se dedica a la creación de una nueva clase de proteínas altamente dirigidas para exploración por imágenes y terapia, con base en fragmentos de anticuerpos genotecnológicos.

Los anticuerpos, los cuales detectan y ayudan a destruir invasores, son sustancias que pueden también ser manipuladas para que se unan a las moléculas en la superficie de las células que presentan proteínas específicas. Los anticuerpos pueden utilizarse terapéuticamente para impedir el crecimiento de tumores al bloquear receptores celulares específicos o al llevar dosis de sustancias químicas a un blanco específico. Lo que ImaginAb ha hecho es reformar los anticuerpos en fragmentos más pequeños adecuados para el diagnóstico por imágenes para poner un cáncer determinado en la mira. Estos pequeños fragmentos de anticuerpos están unidos a un isótopo emisor de positrones que permite la producción de imágenes moleculares de células cancerosas por medio de la tomografía por emisión de positrones, PET.

El Programa SBIR del NCI, por medio de su proceso de revisión competitiva por colegas, designó a ImaginAb como uno de sus premiados con financiamiento del SBIR. Esa inyección de fondos, dice la doctora Wu, “ha sido invaluable para la supervivencia y el crecimiento de la compañía. El financiamiento del NCI nos ayudó a seguir adelante en tiempos muy difíciles, cuando simplemente no había capital de inversión disponible”. Actualmente, ImaginAb tiene como clientes a importantes compañías mundiales y ha rediseñado más de una docena de anticuerpos terapéuticos en fragmentos para exploración por imágenes y, posiblemente, para nuevas terapias.

Imagen de cáncer de próstata injertado en un ratón (iluminado de color amarillo en la cadera) y detectado con un marcador creado por ImaginAb





## Preparación de una nueva generación para la investigación del cáncer

Los programas de capacitación del NCI juntos abarcan la investigación básica, la terapéutica de investigación y los estudios demográficos. Los NIH son, en muchos aspectos, parecidos a una gran universidad dedicada a la investigación. Con frecuencia, sus investigadores son considerados como catedráticos, y muchos de sus científicos reúnen los requisitos para obtener un cargo en los programas de intramuros de sus institutos.

El Centro para la Investigación del Cáncer dirige el programa más grande, el cual, como parte del programa de investigación de intramuros del NCI, ofrece becas para la capacitación en ciencias básicas y aplicadas, y en la clínica de la sede de los NIH. Cerca de 1 300 becarios se inscriben en el programa cada año. Para los becarios clínicos, el Centro Clínico de los NIH reúne, bajo un mismo techo, el tratamiento de pacientes con la ciencia de laboratorio, una modalidad única para los investigadores que de ordinario no tienen la oportunidad de realizar investigación clínica y básica en el mismo proyecto de investigación.

Además de proporcionar capacitación de intramuros, el Centro de Capacitación Oncológica (CCT) del NCI se dedica a desarrollar la capacidad de investigación oncológica en las instituciones de todo el país y a impulsar la próxima generación de la fuerza laboral en investigación oncológica, una fuerza laboral variada y multidisciplinaria. El NCI patrocina una variedad de becas, *Career Development Awards*, *Institutional Training Awards*, e *Institutional Education Awards*, para ayudar a científicos y a clínicos incipientes a convertirse en investigadores independientes y para motivar a los científicos con más experiencia a ser tutores de sus colegas más jóvenes.

Es muy sabido también que el NCI trae a estudiantes a los laboratorios en la sede de los NIH en Bethesda, Maryland. Cada verano, la sede se llena de nuevas caras de estudiantes de grado y de posgrado distribuidos en laboratorios y clínicas. Hace muchos años, esta oportunidad se extendió para incluir a estudiantes talentosos de escuelas secundarias.

La capacitación se realiza también fuera de la sede de los NIH en Bethesda. La sede del NCI en Frederick, Maryland, dirige programas de pasantías para estudiantes en los que estudiantes de escuelas secundarias locales pueden inscribirse durante el verano y el año escolar.

**P**ara el NCI, dirigir el programa de investigación del cáncer del país ha sido una oportunidad desafiante y esperanzadora. En las últimas dos décadas, los investigadores han resuelto algunos de los misterios que ocurren en el genoma de una célula cancerosa y cómo ésta se comporta en su entorno local. Gracias a una mejor comprensión y a los avances tecnológicos recientes en campos como la genómica, la biología molecular, la bioquímica y las ciencias informáticas, se logró progresar en muchas áreas y se hizo un retrato de muchos cánceres. Con el financiamiento continuo y rápido, el NCI puede ampliar los avances actuales del cáncer con pensamientos que hacen reflexionar, a través de cuestiones de investigación que se basan en descubrimientos recientes.

El NCI se dirige a los investigadores de varias disciplinas para plantear y formular “Cuestiones para la Reflexión” (*Provocative Questions*) que pueden ayudar a guiar la inversión del país en el cáncer. Es posible que las cuestiones para la reflexión se basen en antiguas y olvidadas observaciones que nunca se exploraron adecuadamente, o en recientes descubrimientos desconcertantes, o en problemas que tradicionalmente se consideraban difíciles de resolver pero que ahora podrían abordarse con nuevos métodos.

El objetivo de la iniciativa Cuestiones para la Reflexión es que la comunidad científica del NCI participe en una discusión seria y estimule a las muchas partes interesadas del NCI por medio de reuniones y de un sitio web público. A continuación se presentan algunas cuestiones que se debatieron en seminarios y en Internet:

- ¿Qué mecanismos moleculares son responsables de la relación bien documentada entre la obesidad y ciertos tipos de cáncer?
- ¿Por qué se curan con quimioterapia sola algunos cánceres que se diseminan?
- ¿Por qué mueren muchas células cancerosas cuando repentinamente se las priva de una proteína codificada por un oncogén?

Usted puede leer las cuestiones recibidas, ofrecer su comentario sobre alguna, o enviar la suya en <http://provocativequestions.nci.nih.gov>.

## Perfiles de seis tipos de cáncer: Introducción

El progreso logrado frente a los seis cánceres que se describen en esta sección ejemplifica la inversión del NCI en la investigación científica, desde ciencia básica y demografía hasta las aplicaciones en prevención y atención del cáncer. Las historias de estos cánceres explican cómo los datos moleculares y genómicos mejoraron la identificación de los subtipos de cáncer y proporcionaron una perspectiva de los posibles blancos terapéuticos, produciendo beneficios tangibles para los pacientes, algunas veces en menos de 10 años desde el descubrimiento genético hasta los estudios clínicos iniciales. Cada cáncer tiene una parte diferente de la historia que contar, ya sea simplemente la habilidad para distinguir qué pacientes se beneficiarían con una terapia más intensiva, como es el caso en la leucemia mieloide aguda, o con un nuevo fármaco con posibles beneficios terapéuticos para dos cánceres diferentes, como es el caso en el neuroblastoma y el cáncer de pulmón. El elemento que une estas historias es la función que desempeña el NCI.

Aunque nosotros hemos logrado un gran progreso en algunos de los cánceres destacados en esta sección, existen otros que continúan siendo más imponentes. Es por estos cánceres que el apoyo continuo del NCI no puede subestimarse. Apenas hemos empezado a revelar los misterios que son la base de estas enfermedades, y debemos mantener ese impulso para lograr progresos que puedan conducir a nuevas técnicas de exámenes de detección, de diagnóstico o de tratamiento. Ese progreso es factible, pero no inevitable. Cada año que pasa trae progreso verdadero, pero también una comprensión más profunda de lo difícil que es vencer estas enfermedades. El progreso continuo requerirá de mayor dedicación para utilizar la ciencia para comprender y contrarrestar mejor el conjunto de enfermedades que llamamos cáncer.

## MELANOMA

La mayoría de los cánceres de piel son carcinomas de células basales o escamosas. También se los denomina cánceres de piel que no son melanoma. La mayoría de los tipos de cáncer de piel no melanoma son altamente curables y pueden evitarse al exponerse menos al sol. La exposición al sol puede también aumentar el riesgo de melanoma, un tipo de cáncer de piel que comienza en los melanocitos, las células que producen melanina. Aunque el melanoma causó menos de 70 000 casos en más de dos millones de casos de cáncer de piel en 2010, cobró más muertes que cualquier otro tipo de cáncer, con 8 700 muertes estimadas en 2010. En los últimos 30 años, la incidencia de melanoma en los EE. UU. casi se ha triplicado.

A la mayoría de los pacientes con melanoma se les diagnostica la enfermedad localizada, y la cirugía es la cura para la mayoría de los casos de enfermedad localizada. No se puede minimizar la importancia de la detección temprana del melanoma, cuando todavía se encuentra en un estadio localizado y tratable. Sin embargo, los pacientes con melanoma metastático avanzado pocas veces sobreviven más de un año después del diagnóstico. El índice de supervivencia de cinco años es 15%.

Los resultados de los casos de melanoma en estadio avanzado no han mejorado considerablemente por décadas, pero los resultados de estudios clínicos recientes sugieren que nuevas estrategias terapéuticas pueden cambiar esta tendencia.

En agosto de 2010, Plexxikon, una pequeña compañía que produce fármacos, anunció que uno de ellos, el PLX4032, obtuvo una respuesta en más de 80% de los pacientes con melanoma en un estudio clínico en fase inicial. El PLX4032 redujo los tumores al menos 30% en 24 de los



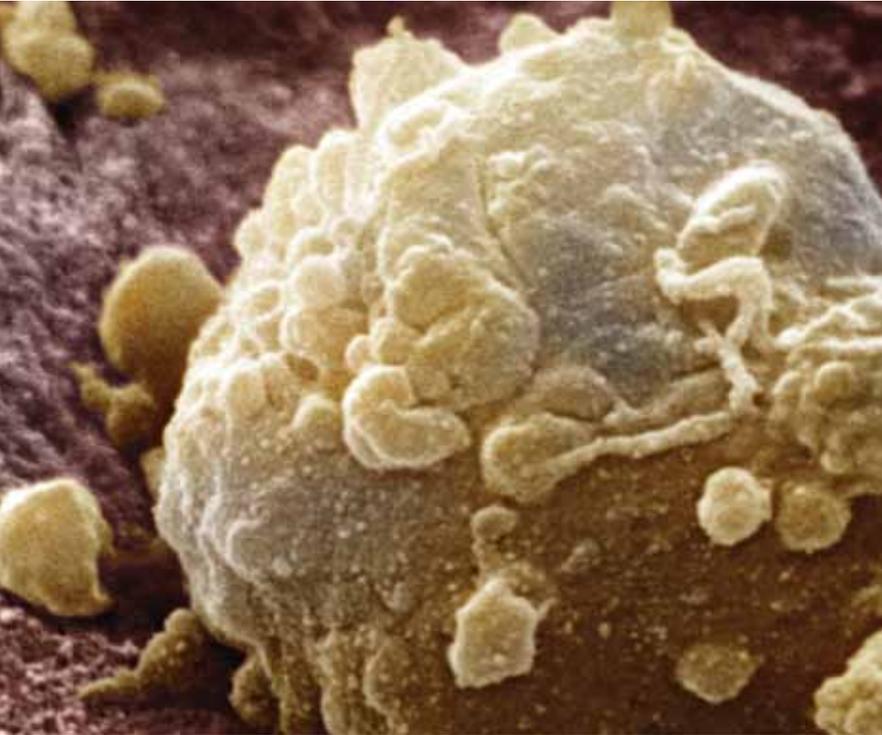


Imagen micrográfica de una célula de melanoma.

30 pacientes que participaron en el estudio, mientras que los tumores de dos pacientes desaparecieron.

Algunos meses después, la evidencia de la eficacia del fármaco aumentó todavía más: un estudio clínico en el que se inscribieron cientos de participantes de muchas instituciones mostró que los pacientes con melanoma metastático tratados con PLX4032 vivieron más tiempo que los tratados con el fármaco quimioterapéutico dacarbazina, que es el tratamiento aceptado en la actualidad.

Al examinar más detenidamente la investigación que hizo posible este fármaco prometedor, se proporciona un ejemplo excelente de cómo la investigación básica del cáncer se convierte en un potencial terapéutico. El PLX4032 es una terapia molecular dirigida, un fármaco cuyo objetivo es cambiar la actividad de una molécula específica o de un grupo de moléculas. Este fármaco se diseñó para inhibir la actividad de una forma mutante de una proteína denominada BRAF. El gen BRAF es el que comúnmente tiene más mutaciones en el melanoma (mutado en más de la mitad de todos los melanomas) y también, en un

grado menor, en al menos algunos otros tipos de cáncer, incluido el cáncer de pulmón.

El conocimiento de la proteína BRAF como molécula de señalización pro crecimiento surgió inicialmente después de años de investigación básica de laboratorio. Posteriormente, científicos del Reino Unido descubrieron las mutaciones del gen *BRAF* en el melanoma en el año 2002, y se demostró que estas mutaciones convierten el gen *BRAF* en oncogénico. El gran predominio de las mutaciones del gen BRAF en el melanoma lo convirtió en un blanco terapéutico y, según la doctora Lynda Chin, catedrática de la Escuela de Medicina de Harvard e investigadora financiada por el NCI, fue un acontecimiento transformador que ayudó a estimular la secuenciación del genoma del cáncer. Este nuevo entusiasmo eventualmente se transformó en esfuerzos a gran escala, como el Atlas del Genoma del Cáncer.

Los primeros esfuerzos dirigidos a la proteína BRAF en el melanoma no fueron exitosos en la clínica, en parte porque los fármacos utilizados interfirieron con la función de esa proteína, tanto en las células cancerosas como en las normales. Para abordar este problema, un equipo que incluyó a investigadores patrocinados por el NCI utilizó análisis de alto rendimiento, en combinación con la biología estructural, para identificar compuestos que inhiben la actividad de la forma mutante del gen *BRAF* encontrado en la mayoría de los melanomas, pero que tienen poco efecto en el gen BRAF que se encuentra en las células normales. Esta investigación demostró que con el PLX4032 es posible apuntar selectivamente a la forma mutante del gen BRAF. Los resultados de los estudios clínicos en fase I que probaron la eficacia del PLX4032 se

publicaron sólo ocho años después del descubrimiento de la mutación del gen *BRAF*.

Los investigadores clínicos continuarán evaluando el PLX4032 en pacientes, y se realizarán investigaciones de laboratorio adicionales de forma paralela para obtener una perspectiva sobre cómo las células del melanoma responden a la inhibición de la proteína BRAF. Ya existe evidencia de que muchos tumores que inicialmente respondían al PLX4032 con el tiempo se hicieron resistentes al fármaco, un fenómeno que ocurre con muchos fármacos molecularmente dirigidos, porque las células cancerosas evolucionan para eludir la vía de señalización bloqueada. En muchos casos, se conocen los mecanismos de desvío que permiten a los tumores hacerse resistentes al fármaco. Las estrategias de la última generación basadas en el conocimiento de estos mecanismos permitirán a los investigadores utilizar combinaciones de medicamentos para apuntar a múltiples vías a la vez y poder prevenir o reducir la resistencia. Los investigadores buscan también pistas de por qué algunos pacientes con melanoma con el gen *BRAF* mutado no responden tan bien al PLX4032 como otros pacientes. Esta información garantizará que el PLX4032 pueda utilizarse en pacientes

que muy probablemente se beneficien con el fármaco. Además, puede impulsar la formulación de estrategias nuevas o combinadas para tratar a otros pacientes. Asimismo, 40% de los melanomas carecen de mutación en el gen *BRAF*. Para estos pacientes, la identificación de nuevas vías es aún más importante.

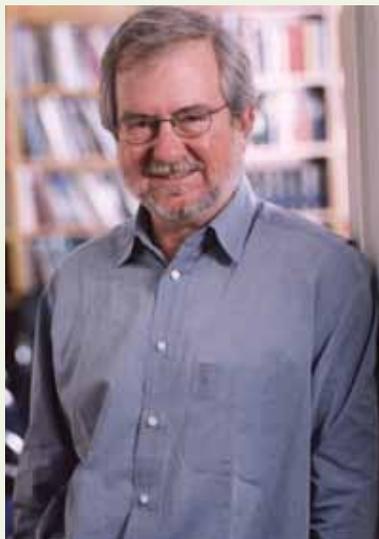
La investigación sigue contribuyendo al conjunto de conocimientos sobre los mecanismos que impulsan el comportamiento maligno de las células. La comprensión de estos mecanismos puede conducir a otros blancos además del gen *BRAF*. Por ejemplo, las mutaciones de la línea germinal en el gen p16 han sido identificadas en casi la mitad de pacientes con melanoma familiar. Un estudio reciente de asociación del genoma completo identificó tres genes adicionales relacionados con el riesgo de melanoma. Como se explicó con el ejemplo del PLX4032, el NCI desempeña una función fundamental en el paso rápido de los medicamentos a través del ámbito completo de investigación desde el laboratorio hasta la clínica. El apoyo del NCI es esencial para los continuos esfuerzos por ampliar el éxito de los fármacos como el PLX4032, para que los resultados clínicos puedan impulsar el ciclo de fármacos nuevos de siguiente generación prometedores para el melanoma.

## HERRAMIENTA DE EVALUACIÓN DEL RIESGO DE MELANOMA

Ya se encuentra disponible una herramienta de evaluación del riesgo de melanoma para ayudar a los médicos a evaluar el riesgo de una persona de padecer la enfermedad. La herramienta, concebida por un grupo de investigadores del NCI, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Pensilvania, del Centro Oncológico Memorial Sloan-Kettering y de la Universidad de California en San Francisco, utiliza información que se obtiene fácilmente para calcular el riesgo de una persona de padecer cáncer de piel en los cinco años siguientes. El equipo de investigación identificó varios factores que pueden predecir el riesgo de cáncer de piel, incluidos el área geográfica, el color de cabello, la tez, el tipo de quemadura de sol, el tipo de bronceado, la edad, los lunares y las pecas.

El programa (disponible en el sitio web del NCI en <http://www.cancer.gov/melanomarisksktool>) utiliza una complicada fórmula matemática para calcular el riesgo, y permite a los médicos identificar fácil y rápidamente los pacientes con mayor riesgo de padecer melanoma (e indirectamente otros cánceres de piel). Estos pacientes pueden luego someterse a intervenciones, como un examen completo de piel, orientación especial para evitar la exposición al sol, control personal y profesional frecuente de lunares o participación en estudios clínicos para la prevención del cáncer de piel.

## INMUNOTERAPIAS PARA EL MELANOMA



Con una simple frase, el New York Times anunció el 25 de marzo un importante paso contra un cáncer temido: “El primer fármaco que demostró prolongar la vida de personas con melanoma (cáncer de piel) obtuvo la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos el viernes”.

El nuevo fármaco, Yervoy (ipilimumab), fue elaborado por el doctor **James Allison**, quien en la actualidad dirige el programa de inmunología en el Centro Oncológico Memorial Sloan-Kettering en Nueva York. El nuevo fármaco se destaca también por su mecanismo de acción. “El tratamiento”, indicó el doctor Allison al New York Times, “es para el sistema inmunitario, no para el tumor”.

Durante más de dos décadas, el doctor Allison ha estudiado los mecanismos que regulan las respuestas inmunitarias de los linfocitos T, comúnmente denominados células T. Su trabajo consiste en manipular la respuesta de los linfocitos T para concebir novedosos enfoques de inmunoterapia tumoral.

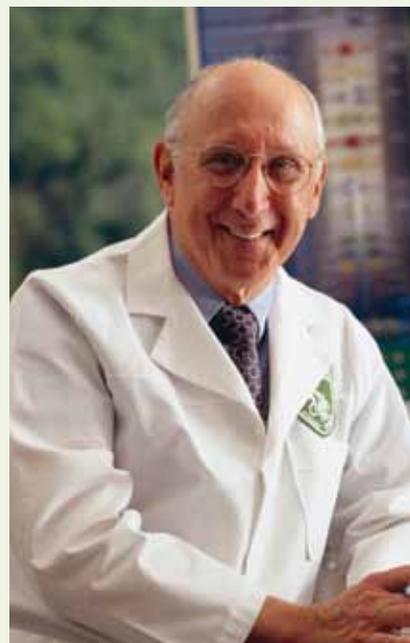
“El éxito del ipilimumab pone de relieve la importancia que tiene la investigación básica en los logros clínicos”, expresó el doctor Allison en una declaración. “El concepto surgió directamente de nuestros estudios sobre los mecanismos fundamentales de regulación de las respuestas de los linfocitos T”.

De acuerdo con la FDA, “la seguridad y eficacia del Yervoy se establecieron en un estudio internacional realizado con 676 pacientes con melanoma”. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria para recibir uno de los tres regímenes de tratamiento: Yervoy más una vacuna experimental contra el tumor denominada gp100; Yervoy solo o la vacuna sola. Los pacientes que recibieron la combinación de Yervoy y la vacuna, o Yervoy solo, vivieron un promedio de aproximadamente 10 meses, mientras que quienes recibieron sólo la vacuna experimental vivieron un promedio de 6.5 meses.

Antes de la reciente aprobación, los tratamientos contra el melanoma eran más limitados debido a que muchos melanomas son relativamente resistentes a los fármacos quimioterapéuticos convencionales. Dos fármacos aprobados por la FDA, interleucina-2 (IL-2) y dacarbazina, produjeron una respuesta en solo 10% a 20% de los pacientes.

Otros métodos para estimular la inmunidad contra los tumores utilizan una tecnología denominada terapia adoptiva de linfocitos T. Durante esta terapia, se recolectan de la sangre linfocitos T específicos del sistema inmunitario del paciente o de un donante compatible. Luego, los linfocitos T se activan fuera del cuerpo en el laboratorio para que identifiquen y destruyan células tumorales. Después, los linfocitos T modificados se infunden nuevamente en el paciente y el cuerpo los “adopta” para mejorar su sistema inmunitario natural. Este método de tratamiento se está probando en diversos estudios clínicos en fase inicial y en última fase. Los estudios del NCI, dirigidos por el **doctor Steven Rosenberg**, jefe de cirugía del NCI, probaron la terapia de transferencia adoptiva en el melanoma, mediante la transfusión en los pacientes de linfocitos T específicos del tumor, denominados linfocitos infiltrantes del tumor.

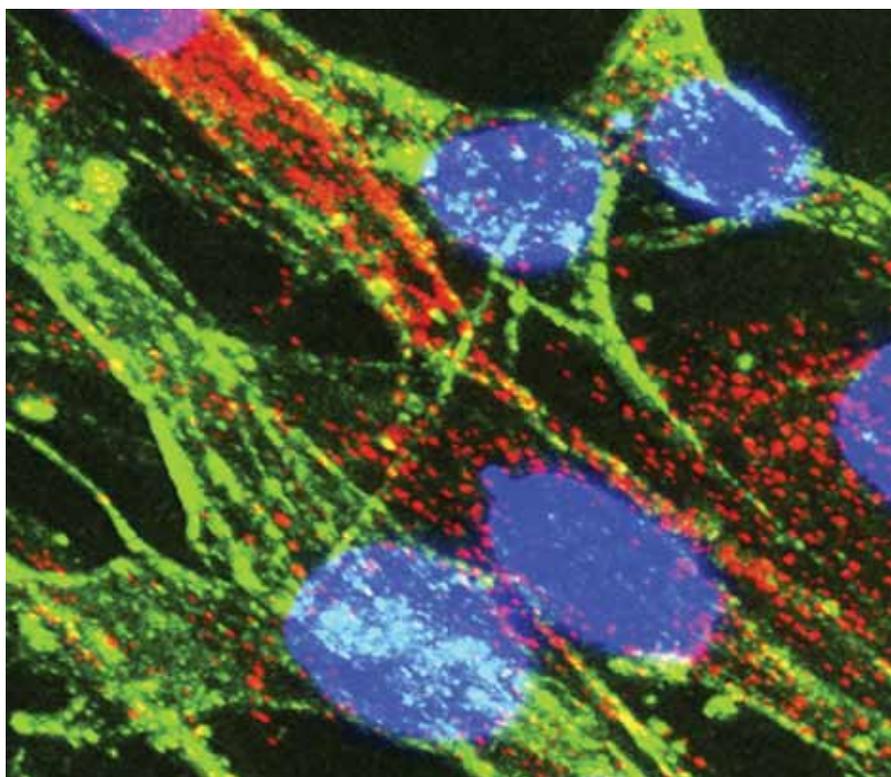
El doctor Rosenberg cree que la terapia adoptiva de linfocitos T puede ser una herramienta útil en otros cánceres además del melanoma. “Hemos demostrado que los linfocitos T modificados genéticamente pueden identificar y eliminar las células de melanoma que sobreexpresan un antígeno específico, lo que conduce a una respuesta clínica en algunos pacientes”, dijo él. “Con estos estudios, esperamos extender este tipo de inmunoterapia a pacientes con cánceres más comunes, como el cáncer de mama y de colon”.



## GLIOBLASTOMA

Los cánceres de cerebro son relativamente raros, pero con frecuencia son devastadores; sólo 1.5% de los cánceres primarios malignos se originan en el cerebro. El glioblastoma multiforme (GBM) es la forma más común de cáncer cerebral primario y es uno de los varios tipos de glioma, un tipo de tumor que se origina en las células del cerebro y de la columna vertebral, denominadas células gliales. En los EE. UU., cerca de 11 000 personas reciben un diagnóstico de glioblastoma multiforme cada año. Si bien el GBM rara vez hace metástasis en otros órganos, se disemina de manera agresiva dentro del cerebro y es más mortal que la mayoría de las otras neoplasias malignas de cerebro.

Los pacientes a quienes se les diagnosticó recientemente un GBM en general responden mal a los tratamientos convencionales, y tienen una mediana de supervivencia de aproximadamente un año después de recibir el diagnóstico. Recientemente, hubo avances en el campo de la investigación, la cual comenzó con mejoras pequeñas y graduales hasta alcanzar grandes progresos en la comprensión y el tratamiento del GBM. Por esfuerzos coordinados de las iniciativas financiadas por el NCI, incluido el Atlas del Genoma del Cáncer, la Iniciativa de Diagnóstico Molecular de Gliomas (GMDI) y el *Repository of Molecular Brain Neoplasia Data* (REMBRANDT), los científicos han recopilado y caracterizado molecularmente una cantidad sin precedente de estos tumores poco frecuentes. Los análisis de los datos de secuenciación del TCGA revelaron que el GBM no es una sola enfermedad, sino que

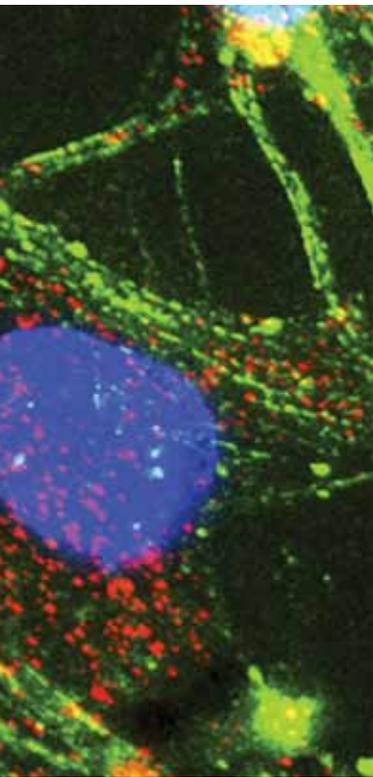


Células de glioblastoma observadas mediante tintas fluorescentes para hacer resaltar las proteínas y las estructuras celulares.

tiene al menos cuatro subtipos moleculares: proneuronal, neuronal, clásico y mesenquimatoso. Debido a que diferentes vías celulares son afectadas en estos subtipos, se observan diferencias en las respuestas a los tratamientos. Este hallazgo abre paso a una selección que se basa más en información de tratamientos para los pacientes con GBM, quienes tradicionalmente han recibido el mismo tratamiento porque sus tumores tenían una apariencia similar al microscopio.

El TCGA ha identificado también conexiones entre características como la edad del paciente y el subtipo molecular. El subtipo proneuronal se asocia con pacientes más jóvenes, mutaciones en los genes *IDH1* y *TP53*, y resistencia a la quimioterapia y a la radiación.

Por otra parte, el subtipo clásico con anomalías en el gen *EGFR*



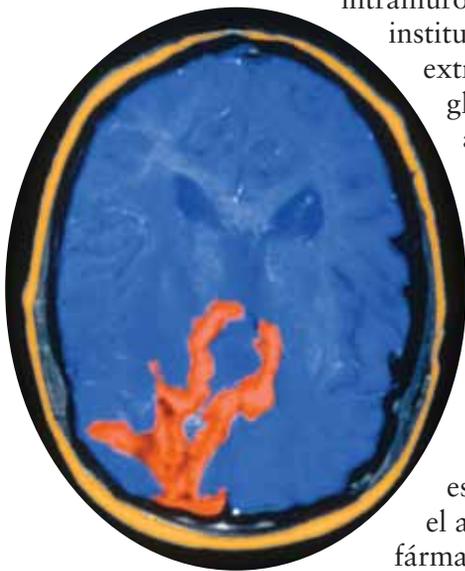
ha respondido mejor a la terapia. El próximo paso es determinar cómo mejorar los procedimientos avanzados de diagnóstico, como el perfil molecular, e identificar varios subtipos de GBM y hacerlos que correspondan con las terapias más apropiadas para los pacientes. Existen fármacos disponibles que afectan algunas de estas vías y, si bien en teoría son prometedores, han arrojado resultados variados en los estudios clínicos.

La dificultad para transformar la información sobre anomalías genéticas en tratamientos exitosos pone de relieve la necesidad de un modelo viable de laboratorio del GBM. Ha sido difícil cultivar estas células de manera que conserven sus características y perfiles moleculares únicos. Recientemente, los investigadores del programa de intramuros del NCI y de otras instituciones aislaron células extrañas de los tejidos de gliomas que se parecen a las células madre neurales normales, pero tienen todas las anomalías genéticas del tumor. Estas “células madre cancerosas” posiblemente constituirán un mejor modelo para el estudio del GBM y para el análisis de cientos de fármacos o combinaciones de fármacos que las líneas

de células cancerosas tradicionales utilizadas hasta ahora. Existe la esperanza de que los modelos mejorados del cáncer aceleren la disponibilidad de tratamientos para los pacientes.

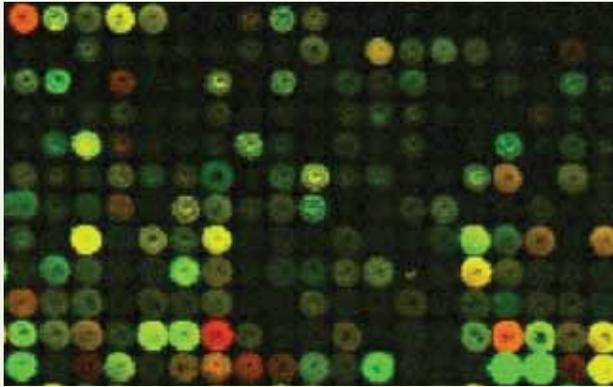
La angiogénesis, es decir, la formación de nuevos vasos sanguíneos, es un proceso crítico que ocurre durante la evolución de casi todos los tumores, incluido el GBM. Un tumor, a medida que crece, necesita un suministro suficiente de nutrientes que sólo puede obtener mediante la formación de nuevos vasos sanguíneos. Al comprender los mecanismos de la angiogénesis, se pueden identificar posibles blancos terapéuticos. El bevacizumab (Avastin) se convirtió en el primer fármaco aprobado por la FDA formulado específicamente como inhibidor de la angiogénesis. El NCI tuvo un papel fundamental en la promoción del uso del bevacizumab para el tratamiento del GBM (el primer tratamiento nuevo aprobado por la FDA para tratar el GBM recurrente en casi 30 años).

En el futuro, los tumores como el GBM no se definirán únicamente por lo que se vea al microscopio, sino que además se considerarán sus características moleculares. A medida que extendemos los diagnósticos moleculares a la totalidad del genoma del GBM, el NCI continuará desempeñando un papel fundamental en la prestación de recursos y en la expansión de la infraestructura científica a fin de aplicar los hallazgos para dar forma a los próximos pasos en el campo del descubrimiento.



Resonancia magnética del cerebro de un adulto con glioblastoma invasivo en el lóbulo frontal izquierdo, en color naranja.

## PERFIL MOLECULAR



Microarreglo de linfoma difuso de linfocitos B grandes.

Durante los últimos 20 años, los científicos han creado y mejorado una gran cantidad de técnicas de laboratorio, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), un proceso que amplifica el ADN o el ARN, y los microarreglos de ADN y proteínas compuestos por pequeños chips salpicados de miles de partes microscópicas de ADN. De este modo, estimularon la creación de la próxima generación de herramientas tecnológicas: el perfil molecular. El perfil molecular utiliza una fusión de estas y otras técnicas para proporcionar un panorama más integral de las características de un tumor individual. Algunas de estas características incluyen mutaciones u otros cambios en la secuencia del ADN, cambios epigenéticos y patrones únicos en la expresión de miles de genes y proteínas. Al proporcionar un mapa molecular de un tipo de cáncer en particular, el perfil molecular puede permitir a los médicos clínicos determinar el origen de un cáncer, su potencial para hacer metástasis, su respuesta ante los fármacos y la probabilidad de que vuelva a presentarse. Esto hace posible el diseño de estrategias de tratamiento confeccionadas específicamente para cada paciente.

Los investigadores patrocinados por el NCI fueron de los primeros en demostrar que el perfil molecular podía ayudar a clasificar tipos similares de cánceres. Utilizaron dos tipos diferentes de leucemia: la leucemia mieloide aguda (LMA) y la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Estos dos tipos de leucemia se usaron como casos de prueba para demostrar la utilidad de este método. Distinguir entre la LMA y la LLA es fundamental para lograr un tratamiento eficaz. Y, aunque se ha establecido bien la distinción entre estos dos tipos de leucemia, no existe

una prueba única lo suficientemente precisa como para establecer el diagnóstico e identificar el tipo de tumor. La práctica clínica actual implica la interpretación de la morfología del tumor y otras características físicas, que se determinan mediante diversos exámenes especializados. Si bien suelen ser precisos, existen márgenes de error y la clasificación de la leucemia aún sigue siendo deficiente. Al utilizar un método más sistemático para clasificar el cáncer, es decir, el perfil molecular, los investigadores pudieron no sólo distinguir entre los dos tipos de leucemia, sino pudieron, además, predecir su respuesta a la quimioterapia. El perfil molecular tiene el potencial de ofrecer mejoras importantes en el diagnóstico molecular y en el tratamiento dirigido de la enfermedad, al proporcionar un complemento útil para los diagnósticos ya existentes.

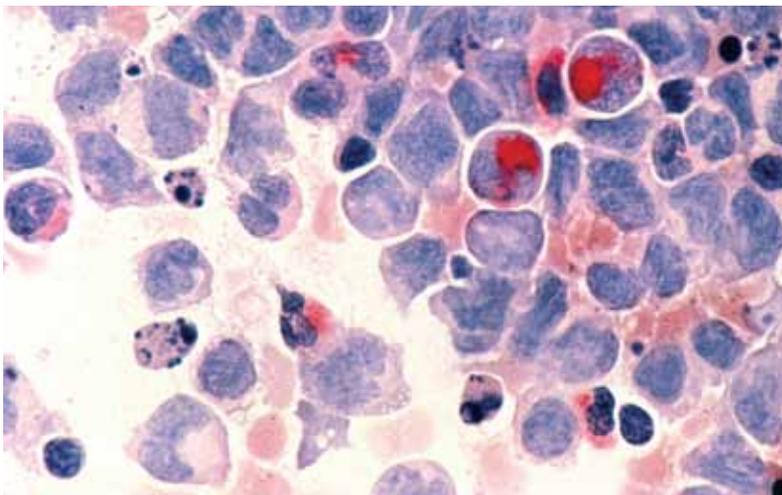
Otros numerosos estudios realizados por el NCI han utilizado las técnicas de perfil molecular para clasificar aún más dos tipos de linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), el tipo más común de linfoma no Hodgkin. Estos tipos de cáncer no son distinguibles cuando se los diagnostica por primera vez, pero, desde el punto de vista clínico, son muy diferentes a medida que la enfermedad evoluciona: 40% de los pacientes responden bien y presentan una supervivencia prolongada mientras que 60% presentan lo contrario. Un equipo de investigadores de diversas instituciones dirigido por el doctor Louis Staudt, jefe de la Sección de Biología Molecular de Cánceres Linfoides del NCI, utilizó el perfil molecular para demostrar que existe una gran diversidad entre los tumores de pacientes con DLBCL. Ellos identificaron dos formas de DLBCL molecularmente diferentes y asociaron cada una de ellas con un desenlace clínico. Estos perfiles se utilizaron luego para formular indicadores matemáticos que dividieron con precisión a los pacientes en dos categorías: aquellos con un buen pronóstico y aquellos con un mal pronóstico. Además, dichos perfiles demostraron ser una herramienta más poderosa que los métodos aceptados para identificar a los pacientes de alto riesgo.

El potencial del perfil molecular no se limita a la leucemia y al linfoma. También se ha progresado con este método en muchos tumores sólidos. No obstante, es necesario realizar más investigaciones antes de que esta herramienta pueda utilizarse de manera habitual en la clínica.

## LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Más de 12 000 estadounidenses recibieron un diagnóstico de leucemia mieloide aguda, LMA, en 2010 y casi 9 000 murieron a causa de esta enfermedad. Después del diagnóstico, los pacientes con LMA tienen un índice de supervivencia general de cinco años de 23%.

La LMA es un cáncer de la médula ósea que se presenta cuando un tipo de célula precursora, el mieloblasto, prolifera sin control y no puede diferenciarse. Esto provoca una acumulación de mieloblastos en la médula ósea y en la sangre. La LMA se caracteriza por un alto grado de alteraciones genéticas. Aproximadamente la mitad de los pacientes que la padecen experimentan alteraciones o reordenaciones cromosómicas que pueden observarse mediante procedimientos especiales de tinción al microscopio (cariotipado). La LMA pone de manifiesto el importante apoyo que brinda el NCI para dilucidar la gran cantidad de mutaciones que causan el cáncer.



Fotomicrografía de luz de grandes cantidades de glóbulos blancos de un paciente con LMA.

Descubrir estas mutaciones es el primer paso para la creación de nuevos tratamientos.

Los recientes avances en la comprensión de la genética de la LMA han llevado al diagnóstico desde el cariotipado hasta el perfil molecular (consulte la página anterior). Esto da lugar a una clasificación y estratificación mejoradas de los subtipos de cáncer. El perfil molecular se refiere a una serie de técnicas de alto rendimiento que los científicos utilizan para medir muchas características de la célula; fundamentalmente, proporciona una imagen de la célula al momento de la prueba, que incluye una caracterización extensa del ADN mediante el análisis de secuencias, la detección de copias adicionales de algunos genes y la evaluación de otras alteraciones en el ADN o en las proteínas asociadas con él que pueden influir en la expresión génica (también denominados cambios epigenéticos). Además, es posible comprender mejor las vías que se encuentran activas en una célula, al medir las concentraciones de proteínas y del ARN mensajero (patrones a partir de los cuales se forman las proteínas), y observar los patrones de expresión de los microARN, que son pequeñas moléculas de ARN capaces de regular la expresión génica. Al unir toda la información proporcionada por el perfil molecular, se obtendrá el mapa que, finalmente, puede guiarnos hacia la creación de nuevas terapias para tratar la LMA.

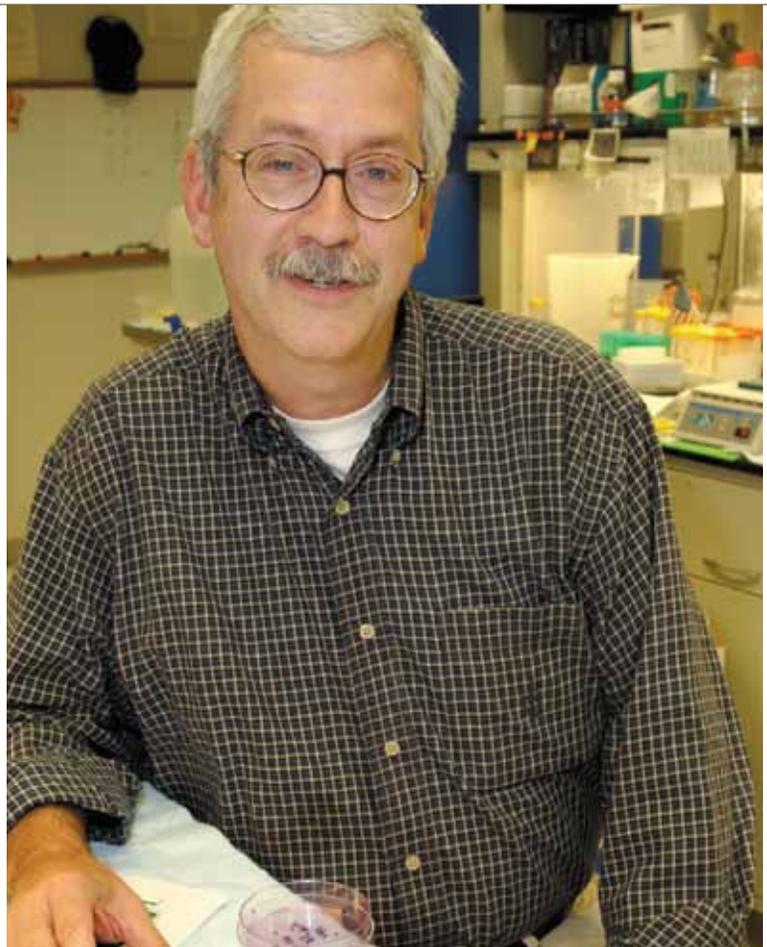
En 2003, el doctor Timothy Ley, catedrático de genética en la Washington University en St. Louis, y sus colegas solicitaron un subsidio al NCI para secuenciar todos los

genes en las células normales y en las leucémicas de pacientes con LMA. En esa época, secuenciar el genoma completo de pacientes con cáncer era un concepto extremadamente costoso y ambicioso. A pesar del debate sobre la información que podría obtenerse, el NCI respaldó la investigación propuesta.

Finalmente, el equipo del doctor Ley identificó una mutación en el gen de ADN metiltransferasa 3A (el gen *DNMT3A*) en las células tumorales de pacientes con LMA, quienes no presentaron alteraciones cromosómicas de gran escala. Las metiltransferasas de ADN agregan al ADN moléculas denominadas grupos metilo, que pueden influir en la estructura y en la actividad del ADN. Las concentraciones elevadas de metilación en regiones del ADN que controlan la expresión de genes específicos, con frecuencia provocan niveles más bajos de expresión de esos genes.

Esta mutación particular del gen *DNMT3A* se asocia con desenlaces precarios en la LMA y se puede utilizar para tomar decisiones de tratamiento: en el caso de pacientes con una mutación del gen *DNMT3A*, la quimioterapia no es la mejor opción de tratamiento. Estos datos sugieren que, para el cáncer individual de un paciente, se seleccionarán tratamientos en los que se cuente con información molecular, los cuales probablemente tendrán el mayor nivel de eficacia.

Posteriormente, en 2009, el equipo del doctor Ley relacionó las mutaciones en el isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (genes *IDH1/2*) con la LMA. Estas mutaciones ya se habían encontrado anteriormente en el glioblastoma. Al año del descubrimiento de la mutación del



gen *IDH1/2* en la LMA, estudios realizados por un grupo, en parte financiado por un subsidio del centro de cooperación especializado del NCI diseñado para reunir científicos físicos, ingenieros, biólogos del cáncer y oncólogos, y en colaboración con una compañía farmacéutica, revelaron que estas mutaciones generaron un exceso de producción del metabolito celular, 2-hidroxiglutarato (2HG). Los estudios sugieren que las mutaciones del gen *IDH1/2* pueden no ser el primer paso en la formación de la LMA o del glioblastoma, pero son las posibles impulsoras de la evolución de los tumores. Tal como lo muestra este perfil, comprender los cambios moleculares subyacentes del cáncer puede proporcionar las bases para mejorar la manera en que administramos las terapias y para identificar los nuevos blancos de los tratamientos.

**“La investigación del cáncer se encuentra en un gran momento. Estoy convencido de que algunos de los hallazgos son tan claros e informativos, y que tienen tanto potencial para cambiar las cosas, que sólo se puede ser optimista acerca del futuro”.**

— Dr. Tim Ley, catedrático de genética en la Washington University en St. Louis

## EPIGENÉTICA

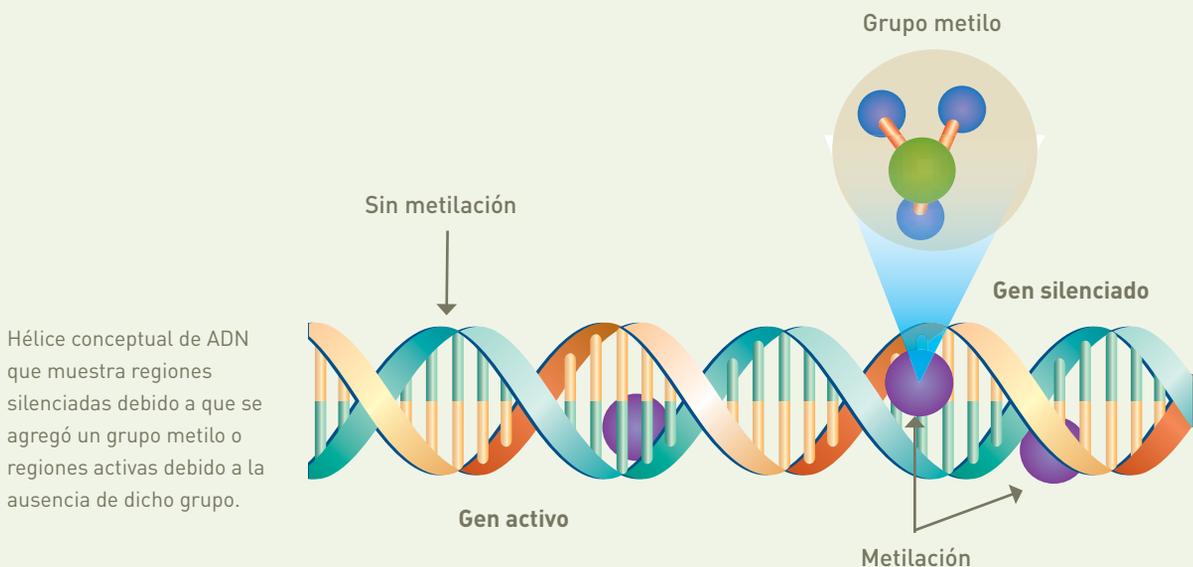
Si miramos retrospectivamente los descubrimientos realizados en las dos últimas décadas, es fácil observar la esperanza y la promesa que depara el futuro. Por ejemplo, contamos con mucha más información sobre alteraciones genéticas (cambios en la secuencia del ADN, alteraciones en el número de copias de los genes y reordenaciones del ADN cromosómico) y cambios epigenéticos (cambios persistentes en la actividad de los genes como consecuencia de agregar o extraer del ADN marcadores químicos y proteínas asociadas con el ADN, lo que afecta la manera y el momento en que los genes se activan o se desactivan), y de qué modo estos cambios generan el inicio la formación y la propagación del cáncer.

El inicio y la evolución del cáncer están controlados tanto por los cambios genéticos como por los epigenéticos; sin embargo, a diferencia de las alteraciones genéticas, los cambios epigenéticos son potencialmente reversibles. Después de la aprobación de diversos fármacos que están apuntados a moléculas específicas involucradas en la regulación epigenética de la expresión genética, el uso de blancos epigenéticos está surgiendo como un valioso enfoque hacia la quimioterapia así como hacia la quimioprofilaxis del cáncer.

Las modificaciones epigenéticas normales abarcan dos tipos principales de cambios: la metilación de ADN y las modificaciones en los componentes que producen cromosomas, o cromatina, cada uno de los cuales se altera en muchas células cancerosas. Como resultado, las células no pueden controlar la expresión genética de manera adecuada (los genes se reprimen cuando deberían

activarse o se activan cuando deberían silenciarse). De esta manera, las células pueden proliferar en momentos inadecuados, lo que aumenta la formación del cáncer.

La posibilidad de revertir las modificaciones epigenéticas sugiere que son blancos viables para el tratamiento del cáncer. Con el paso de los años, se ha producido una pequeña cantidad de fármacos que se apuntan a los cambios epigenéticos. Un subsidio para la investigación de desarrollo del NCI respaldó la preparación de vorinostat (Zolinza), que se concentra en las modificaciones de la histona. Este fármaco, junto con un segundo inhibidor de las modificaciones de la histona, la romidepsina (Istodax), ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma de linfocitos T. Un estudio reciente indicó que el vorinostat posee también cierta actividad contra el glioblastoma multiforme recurrente, dando lugar a una mejor media general de supervivencia de 5.7 meses. La decitabina (Dacogen) y la azacitidina (Vidaza), que se concentran en la metilación de ADN, fueron aprobadas para el tratamiento del síndrome mielodisplásico, un estado precanceroso que frecuentemente conduce a un cáncer mortal de médula ósea. Hace unos años, el diagnóstico de este último cáncer era una sentencia de muerte. En la actualidad, los pacientes tienen muchas posibilidades de remisión, con menos efectos secundarios que los de la quimioterapia convencional. Estos fármacos ofrecen el potencial de quimioprofilaxis, ya que revierten los cambios epigenéticos antes de que el cáncer evolucione por completo.



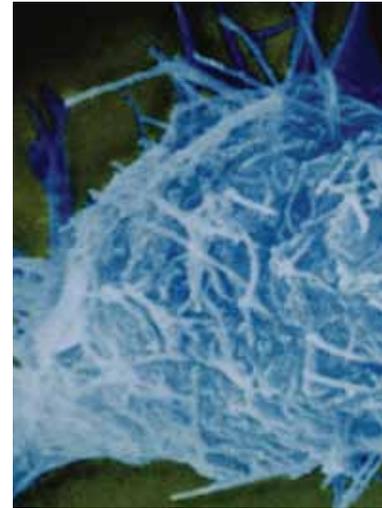
## NEUROBLASTOMA

Cada año, en los Estados Unidos, cerca de 700 niños reciben un diagnóstico de neuroblastoma (lo que constituye alrededor de 7% de los cánceres en niños) y cerca de 200 niños mueren a causa de esta enfermedad. Si bien no existe mucha información sobre los factores de riesgo del neuroblastoma, entre 1% y 2% de los pacientes tienen antecedentes familiares de esta enfermedad. La rareza de este tipo de cáncer hace que la participación del NCI en la financiación de investigaciones y creación de nuevos tratamientos sea muy importante, ya que es poco probable que las compañías farmacéuticas inviertan en enfermedades para las cuales el mercado potencial es pequeño.

Tal como hemos estado aprendiendo con muchos otros cánceres, el neuroblastoma no es una sola enfermedad. Los investigadores han identificado tres tipos diferentes de neuroblastoma desde el punto de vista biológico. Las tres categorías de riesgo de neuroblastoma (bajo, intermedio y alto), las cuales indican el pronóstico de un paciente, se basan en parte en estos tipos biológicos. El neuroblastoma de alto riesgo representa casi la mitad de todos los casos y su tratamiento supone el mayor desafío. La mayoría de los casos de neuroblastoma de alto riesgo se presentan en niños de un año o más. Los índices de supervivencia de cinco años en el caso de los niños de un año o más han mejorado. En el período entre 1975 y 1978, eran de 35%. Entre 1999 y 2002, alcanzaron 65%. A pesar de las mejoras en la supervivencia, la terapia actual no resulta adecuada para casi la mitad de los niños con enfermedad de alto riesgo.

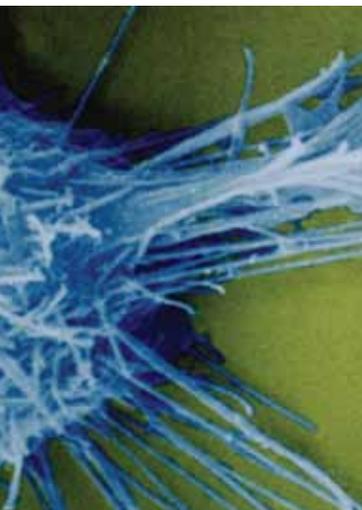
La creación de nuevas terapias para el neuroblastoma de alto riesgo ha sido un gran desafío. Hasta hace poco, estos niños tenían pocas opciones de tratamiento fuera de dosis de quimioterapia o de radioterapia en aumento. Otros cánceres brindan información sobre posibles tratamientos para el neuroblastoma, ya que algunas mutaciones se comparten entre los diferentes tipos de enfermedad.

Apenas el año pasado, los resultados de un estudio clínico del Grupo de Oncología Infantil (COG) financiado por el NCI demostró que el ch14.18, un anticuerpo que se une a una proteína de la superficie celular denominada GD2, es efectivo en niños con neuroblastoma de alto riesgo cuando se administra en conjunto con otros fármacos que refuerzan el sistema inmunitario. Se observó un aumento de aproximadamente 10% en la supervivencia de dos años (que subió de 75% a 86%) entre los pacientes que habían recibido tratamiento con el anticuerpo y con los fármacos de refuerzo del sistema inmunitario, en comparación con aquellos que habían recibido el tratamiento convencional. El descubrimiento inicial de que la mayoría de las células de neuroblastoma expresan la GD2 en sus superficies se realizó en la década de los ochenta. Pero la aplicación de este hallazgo en un tratamiento efectivo llevó cerca de dos décadas. Debido a que la GD2 no se encuentra presente en los tipos más comunes de cáncer, las compañías farmacéuticas mostraron poco interés en la fabricación del anticuerpo ch14.18. Por el contrario, el NCI fabricó y proporcionó el anticuerpo para el estudio en fase III que demostró su



Una célula de neuroblastoma observada con un microscopio electrónico de barrido; la célula tiene una superficie áspera con muchas proyecciones citoplásmicas que se asemejan a dedos.





“El papel del NCI en el éxito de este estudio se extendió mucho más allá de la financiación. El equipo del COG que dirigió el estudio clínico tuvo acceso a un recurso único y excepcional: las instalaciones del NCI de fabricación de fármacos. Fue allí donde los científicos del NCI elaboraron el anticuerpo porque ninguna compañía del sector privado estaba dispuesta a hacerlo”.

— Dr. John Maris, director del Centro de Investigación de Oncología Pediátrica (Center for Childhood Cancer Research), Abramson Family Cancer Research Institute

eficacia y continúa fabricándolo para su uso en estudios en curso del COG.

La aplicación del ch14.18 desde la etapa de descubrimiento hasta la clínica llevó de 20 a 25 años; sin embargo, bajo las circunstancias correctas, la producción de nuevos tratamientos puede ocurrir con más rapidez. En 2008, un laboratorio financiado por el NCI descubrió que las mutaciones en el gen de la cinasa del linfoma anaplásico (*ALK*) provocan la mayoría de los casos de neuroblastoma hereditario. Además, el gen *ALK* se muta o se amplifica en casi 7% de los casos esporádicos de neuroblastoma. Si bien la mayoría de los descubrimientos genéticos se señalan como objetivos prometedores para exámenes de detección o tratamiento, el potencial del gen *ALK* como blanco terapéutico se aprovechó rápidamente. El gen *ALK* también se muta, por un mecanismo diferente (fusión con otro gen mediante reordenación cromosómica), en cerca de 3% a 5% de los cánceres de pulmón no microcíticos (NSCLC) (consulte el perfil del cáncer de pulmón). Como resultado, el potencial del gen *ALK* como objetivo para tratar el NSCLC, además del neuroblastoma, aumentó el interés en la creación de fármacos contra este gen y rápidamente impulsó el lanzamiento de un estudio clínico en fase I de crizotinib, realizado por el COG. Este fármaco es un inhibidor del *ALK* que tuvo un resultado exitoso en un estudio en fase I de cáncer

de pulmón, apenas un año y medio después del descubrimiento genético inicial en el neuroblastoma.

Se ha dado mucha atención a los descubrimientos genéticos, como los hallazgos sobre el gen *ALK*, pero comprender la biología básica puede llevar también a nuevas intervenciones. Los investigadores del programa de intramuros del NCI observaron que los retinoides (derivados de la vitamina A) impusieron un control en el crecimiento e indujeron una diferenciación de las células de neuroblastoma que crecieron en cultivo de laboratorio. Al investigar los mecanismos que condujeron a la diferenciación, los científicos descubrieron que el ácido retinoico estaba provocando quimioresistencia mediante una vía de señalización de supervivencia celular que involucra a la familia *AKT* de proteínas cinasas. La inhibición de la *AKT* con una molécula pequeña denominada perifosina hizo más lento el crecimiento celular y sensibilizó los tumores a la quimioterapia.

Probablemente, la identificación de pautas para las pruebas en estudios clínicos futuros surgirá de los continuos esfuerzos por comprender la biología básica que impulsa la formación de tumores. Un aspecto del neuroblastoma que intriga a los investigadores es el hecho de que muchos tumores de bajo riesgo se resuelven espontáneamente. Esto sugiere que el cuerpo es capaz de eliminar al menos algunas de las células fuera de control. Resolver el misterio de la regresión espontánea podría tener repercusiones en la prevención y el tratamiento del neuroblastoma y de otros cánceres en el futuro.



Pocillos con células de neuroblastoma en cultivo, utilizados para evaluar los efectos de posibles sustancias terapéuticas en las células

## CÁNCER DE PULMÓN

Se estima que 220 000 personas recibieron un diagnóstico de alguna forma de cáncer de pulmón en 2010. Es la principal causa de muertes relacionadas con el cáncer, con más de 157 000 muertes previstas en 2010. El fumar es, sin duda, el factor de riesgo más importante del cáncer de pulmón. Es evidente que el riesgo aumenta con la cantidad de cigarrillos que se fuman en un día y la duración del hábito. Las muertes a causa del cáncer de pulmón han disminuido en el caso de los hombres desde 1990, pero se han mantenido estables en el caso de las mujeres desde 2003, después de haber aumentado constantemente durante varias décadas. Estas tendencias reflejan diferencias históricas en el consumo de cigarrillos entre los hombres y las mujeres, y la disminución en el consumo de tabaco durante los últimos 40 años.

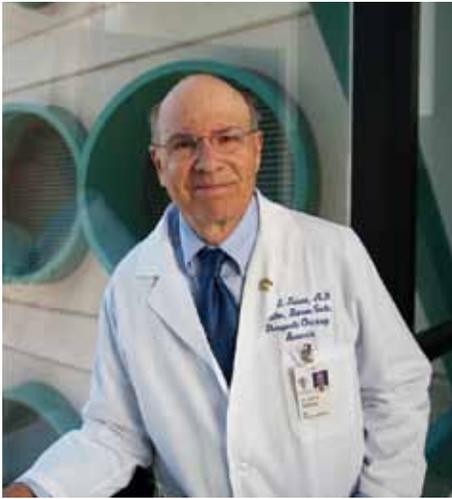
La comunidad del cáncer está preparada para aprovechar la convergencia de la información genética, las técnicas de exámenes de detección adecuadas (consulte la sección sobre el Estudio Nacional de Exámenes de Pulmón (NLST) en la página 14) y las nuevas terapias dirigidas para el cáncer de pulmón. Para el gran número de personas que se enfrentarán a un diagnóstico de cáncer de pulmón este año, cualquier perspectiva que sea más prometedora es bienvenida.

Cuando decimos cáncer de pulmón, en realidad nos referimos a cuatro subtipos diferentes. Tres de estos subtipos son carcinomas de pulmón no microcíticos, o NSCLC: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes; el cuarto subtipo es el carcinoma de células pequeñas.



Es probable que la clasificación de primer nivel sea el comienzo para resolver el complicado desafío de conectar las características de diagnóstico con los tratamientos más eficaces. Los investigadores patrocinados por el NCI están comenzando a descubrir los impulsores genéticos de estos cuatro subtipos y a aplicar este conocimiento molecular para obtener beneficios clínicos. No obstante, está claro que será necesario contar con lo mejor en tecnologías de diagnóstico y

Imagen de un pequeño tumor canceroso dentro de un alveolo, o bolsa de aire, en un pulmón tomada con un microógrafo electrónico de barrido.



“Creo que **avancesamos un momento muy emocionante porque si pudiéramos influir en la prevención y el diagnóstico temprano del cáncer de pulmón, y en la atención del cáncer de pulmón detectado, podríamos hacer un gran cambio en la mortalidad total por cáncer en los Estados Unidos. [Ya] la mortalidad total por cáncer se ha reducido en los últimos cinco o diez años, principalmente debido a la disminución en el consumo de cigarrillos”.**

— Dr. John Minna, director del Harmon Center for Therapeutic Oncology Research del University of Texas Southwestern Medical Center

avances terapéuticos a fin de lograr progresos significativos en el tratamiento de este conjunto muy complejo de enfermedades. En el mejor de los casos, esto se complementará con las tendencias descendentes en los índices del tabaquismo, lo cual constituye la forma más eficaz de reducir la carga del cáncer de pulmón.

En la actualidad, se conoce la existencia de diversas mutaciones

presentes en el cáncer de pulmón, incluidas las mutaciones de los genes *EGFR* y *RAS* en el cáncer de pulmón no microcítico. Tal como sucede con el melanoma y con otros tipos de cánceres, también se han encontrado mutaciones del gen *BRAF* en los cánceres de pulmón. El año pasado, los investigadores identificaron un blanco genético conocido como traslocación genética, o movimiento de un fragmento génico de una ubicación cromosómica a otra. El gen desplazado, el *EML4-ALK*, que se encuentra en 5% de los pacientes con NSCLC, se puede tratar con crizotinib, un nuevo fármaco prometedor con mínimos efectos secundarios. El crizotinib bloquea la cinasa de ALK, la cual se cree que estimula el crecimiento de los tumores. Los resultados de este estudio en fase I demostraron que más de la mitad de los pacientes tratados experimentaron una disminución en el tamaño de sus tumores mientras que en 33% se estabilizaron. La producción de crizotinib fue posible gracias a la caracterización molecular de los tumores realizada en los

centros oncológicos del NCI. El fármaco se probó por primera vez en células de linfoma anaplásico de células grandes, así como en células de neuroblastoma y de NSCLC cultivadas en el laboratorio. Los resultados preliminares del estudio en fase I resultaron tan prometedores que, menos de seis meses después de la publicación de dichos resultados, se lanzó un estudio en el que se probó el crizotinib en niños con neuroblastoma (consulte el perfil del neuroblastoma).

Si bien los esfuerzos por reducir los índices de tabaquismo son críticos, también existen muchas oportunidades para utilizar la información molecular y genética para mejorar aún más las opciones de tratamiento disponibles para los pacientes a quienes se les diagnostica cáncer de pulmón. Esto requerirá la investigación continua de la biología de los varios tipos de cáncer de pulmón y la coordinación entre los investigadores clínicos y de laboratorio para optimizar las estrategias de tratamiento actuales y crear estrategias nuevas.

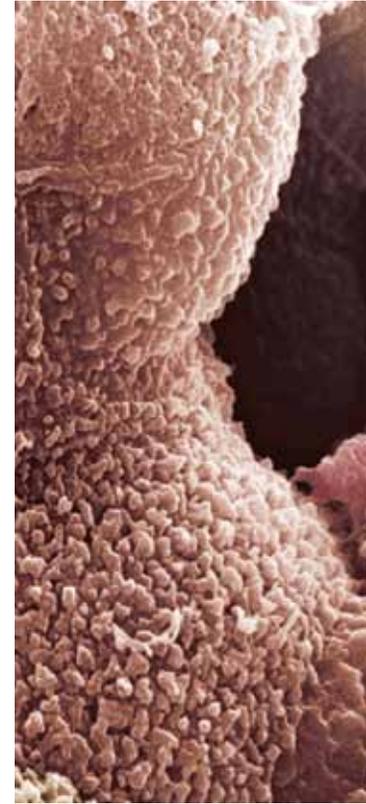
## CÁNCER DE OVARIO

**E**n 2010, el cáncer de ovario fue la quinta causa más común de muerte por cáncer en las mujeres de los Estados Unidos. Cada año, más de 21 000 mujeres estadounidenses reciben un diagnóstico de cáncer de ovario y aproximadamente 14 000 mueren por causa de esta enfermedad. Esto hace que el cáncer de ovario sea el cáncer más mortal del aparato reproductor femenino. Si bien este cáncer se diagnostica en mujeres adultas de todas las edades, el índice de supervivencia de cinco años de 57% en el caso de las mujeres menores de 65 años es casi dos veces mayor que el de las mujeres mayores de 65 años. El cáncer de ovario es particularmente devastador, ya que esta enfermedad con frecuencia no se reconoce sino hasta cuando ya se encuentra en un estadio avanzado de evolución, debido a la falta de síntomas iniciales y de exámenes de detección eficaces. En la actualidad, menos de 20% de los cánceres de ovario se diagnostican temprano, cuando el tratamiento es más eficaz. El pronóstico es particularmente desalentador para las pacientes en el estadio avanzado de esta enfermedad (aproximadamente sólo un tercio vive cinco años después de recibir el diagnóstico).

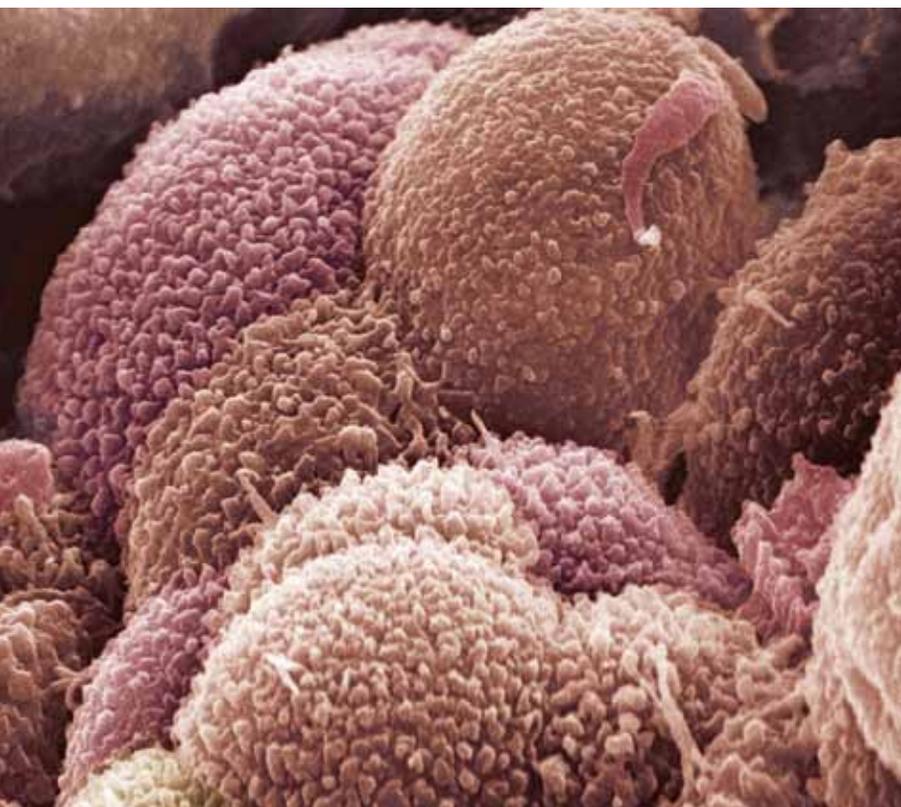
Aunque el cáncer de ovario continúa representando un grave problema, los investigadores oncológicos están progresando con respecto a las mejoras en el diagnóstico, el tratamiento y en nuestra comprensión básica de esta enfermedad. Además, el NCI contribuye con diversos e importantes esfuerzos para avanzar en estas áreas. Por ejemplo, el tipo más agresivo de cáncer de ovario

fue uno de los tres tipos de cáncer analizados durante la fase piloto del Atlas del Genoma del Cáncer. En estudios anteriores, se observó una heterogeneidad significativa entre los casi 500 tumores de ovario que se sometieron a la caracterización molecular. Si bien prácticamente todos los tumores presentaron mutaciones en el gen supresor tumoral bien caracterizado, *p53*, se observaron otras mutaciones presentes en subconjuntos más pequeños de tumores, incluidas mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* (genes también asociados con el cáncer de mama hereditario).

Otro hallazgo que surgió de la caracterización del cáncer de ovario tiene un estimulante potencial terapéutico. Existen muchos cambios en el número de copias de ADN (grandes regiones de ADN cuyo número de copias aumenta o disminuye en comparación con el ADN normal) acordes con un alto nivel de inestabilidad genómica. Además, hay algunos indicios, provenientes de estudios de cáncer de ovario y de otros tipos de cáncer, que indican que es posible aprovechar la inestabilidad genómica a nivel terapéutico. Asimismo, es posible que haya patrones recurrentes en algunas regiones del ADN cuyo número de copias aumente o disminuya. Las áreas con aumento en el número de copias encontradas en altas proporciones en cánceres de ovario tienden a contener uno o más oncogenes que contribuyen con las propiedades malignas del cáncer. Los biólogos oncológicos pueden analizar los genes candidatos que se encuentran en estas regiones para determinar cuáles son los más importantes para el cáncer de



Células de cáncer de ovario observadas con un micrógrafo electrónico de barrido; estas son células pleomórficas epiteliales cubiertas con microvellosidades.



ovario. Este tipo de análisis puede identificar nuevos blancos terapéuticos importantes para una gran proporción de cánceres de ovario.

Tal como sucede con todos los datos del TCGA, la información genómica se encuentra a la libre disposición de la comunidad científica, y proporciona una oportunidad para que los investigadores de diferentes entornos y con diferentes perspectivas obtengan información sobre esta enfermedad. Por ejemplo, los biólogos de sistemas utilizan el análisis molecular integral realizado por el TCGA para diseñar modelos computacionales que apuntan a predecir la respuesta del paciente ante varias intervenciones terapéuticas basándose en el perfil molecular de un tumor. Estos y otros esfuerzos finalmente pueden ayudar para que las pacientes con tumores de ovario diversos a nivel molecular reciban el tratamiento más adecuado.

A pesar de los desafíos que representa el tratamiento del cáncer de ovario en estadio avanzado, ya se ha logrado algún progreso.

Por ejemplo, el bevacizumab (consulte el perfil de glioblastoma) ha demostrado actividad en las mujeres con cáncer de ovario recurrente. En 2010, los resultados de un estudio clínico en fase III que analizó el efecto producido al agregar bevacizumab al tratamiento convencional con quimioterapia en mujeres con cáncer de ovario en estadio avanzado recién diagnosticado, demostraron que la adición del fármaco prolongó la supervivencia durante varios meses en comparación con la quimioterapia convencional sola.

Los avances tecnológicos en las áreas de diagnóstico molecular y de exploraciones con imágenes tienen el potencial de facilitar la creación de pruebas de detección temprana eficaces y mínimamente invasivas. Por medio de su Red de Investigación para Detección Temprana (EDRN) y otros mecanismos, el NCI respalda a los investigadores de ciencias de transferencia en instituciones de todo el país, que utilizan una variedad de enfoques para identificar posibles marcadores biológicos para la detección, y realizan las investigaciones clínicas y epidemiológicas necesarias para confirmar iniciativas prometedoras. Gran parte del trabajo se centra en diseñar paneles de marcadores biológicos que pueden detectar el cáncer de manera más precisa en un estadio temprano. Se han observado algunos progresos en esta área, pero es evidente que se debe continuar trabajando para producir pruebas que sean tan sensibles como para detectar el cáncer en un estadio suficientemente temprano con el fin de mejorar los resultados del paciente.

## AVANCES EN INMUNOTERAPIA

El ritmo del progreso en el campo de la inmunoterapia se ha acelerado en los últimos años, ya que varios estudios clínicos en fase inicial de diferentes terapias dieron resultados positivos para diversos tipos de cáncer. En un estudio clínico reciente grande, un anticuerpo monoclonal denominado ipilimumab (conocido también como MDX-010), que trata el cáncer al unirse a las células del sistema inmunitario e inhibir su actividad, se convirtió en la primera sustancia inmunoterapéutica que mostró un incremento de la supervivencia de pacientes con melanoma en estadio avanzado, cuya enfermedad ya no respondía a otros tratamientos. Debido a la escasez de tratamientos eficaces para pacientes con melanoma en estadio avanzado, este hallazgo representa un avance importante en el campo terapéutico. A finales de marzo, la FDA aprobó ese fármaco, que se comercializará bajo el nombre de Yervoy, para tratar el melanoma en estadio avanzado.

Desde el comienzo de 2011, ya había nueve sustancias inmunoterapéuticas aprobadas por la FDA, incluido el trastuzumab. Muchas otras sustancias, para muchos tipos de cánceres, se están probando en estudios clínicos.

Hay otras formas de inmunoterapia que también son prometedoras. El año pasado, la FDA aprobó la primera vacuna terapéutica contra el cáncer. La vacuna sipuleucel-T (Provenge) está diseñada para

hombres con cáncer de próstata en estadio avanzado. Los investigadores del NCI prepararon una vacuna terapéutica diferente para tratar el cáncer de próstata en estadio avanzado, la cual está pasando hacia un estudio clínico en fase III, o avanzada.

Otros enfoques de la inmunoterapia potencialmente prometedores incluyen inducir al sistema inmunitario para que se apunte a las llamadas células madre tumorales (o células que inician el crecimiento de tumores, las cuales se cree son la causa principal de las recidivas del cáncer) o para atacar las células normales en el microentorno del tumor que colaboran con las células tumorales ayudándolas a sobrevivir y a diseminarse hacia otras partes del cuerpo.

A pesar del progreso que hemos logrado, se necesitan con urgencia más tratamientos para estimular de manera eficaz al sistema inmunitario para que destruya las células cancerosas y fomente la destrucción de tumores. El diseño de modelos animales confiables de cáncer que imiten más de cerca la manera en que el sistema inmunitario humano responde a los tumores, proporcionará herramientas valiosas para producir sustancias inmunoterapéuticas y vacunas contra el cáncer en el futuro.

Inmunoterapia en la que se utiliza una jeringa para extraer linfocitos purificados de una bolsa de sangre antes de agregar interleucina-2 (IL-2).



## LETALIDAD SINTÉTICA

Uno de los mayores desafíos en el tratamiento del cáncer ha sido descubrir fármacos que destruyan las células cancerosas sin dañar las células normales. No obstante, se han conseguido notables avances en el campo de la genómica durante la última década que han revelado un nuevo y prometedor enfoque: la letalidad sintética. El concepto es simple: un compuesto que se apunta a un gen o a una vía en particular es selectivamente letal para las células que albergan una mutación que provoca cáncer en una vía complementaria. Las células sanas no cancerosas no están expuestas. En este método, se dice que dos genes se encuentran en una relación letal sintética si la alteración de cualquiera de los dos genes por separado no es letal, pero los cambios en ambos genes, ya sea por mutación o por inhibición química, provoca la muerte celular.

Este enfoque adaptado a la biología del cáncer se basa en la premisa de que las mutaciones oncogénicas con frecuencia hacen que las células cancerosas creen dependencias secundarias en otros genes que no son inherentemente oncogénicos. Los inhibidores químicos que alteran estos últimos genes provocan una interacción letal sintética específica de los oncogenes y, como consecuencia, la muerte celular. Las células sanas –no cancerosas– no están expuestas.

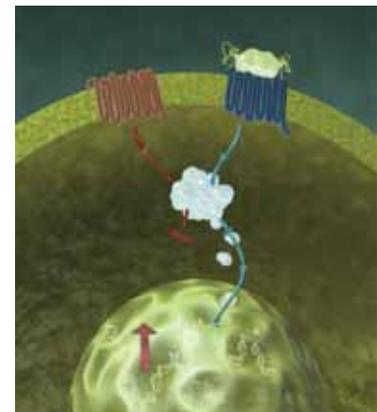
Como ejemplo, se está sometiendo a prueba una extraordinaria clase nueva de fármacos, denominados inhibidores PARP (poli-adenosina difosfato ribosa polimerasa), en varios estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer que presentan mutaciones en el gen *BRCA*. Los genes *BRCA* y *PARP*, los cuales tienen una relación letal sintética, desempeñan papeles diferentes pero complementarios en la reparación del ADN. La pérdida de cualquiera de estos dos genes permite que la célula sobreviva; pero cuando la actividad de PARP se bloquea en las células con mutaciones del gen *BRCA*, éstas pierden su capacidad para autorrepararse y se produce su muerte celular. De igual importancia, la inhibición de PARP, que destruye las células cancerosas, no expone las células que tienen al menos una copia normal del gen *BRCA*.

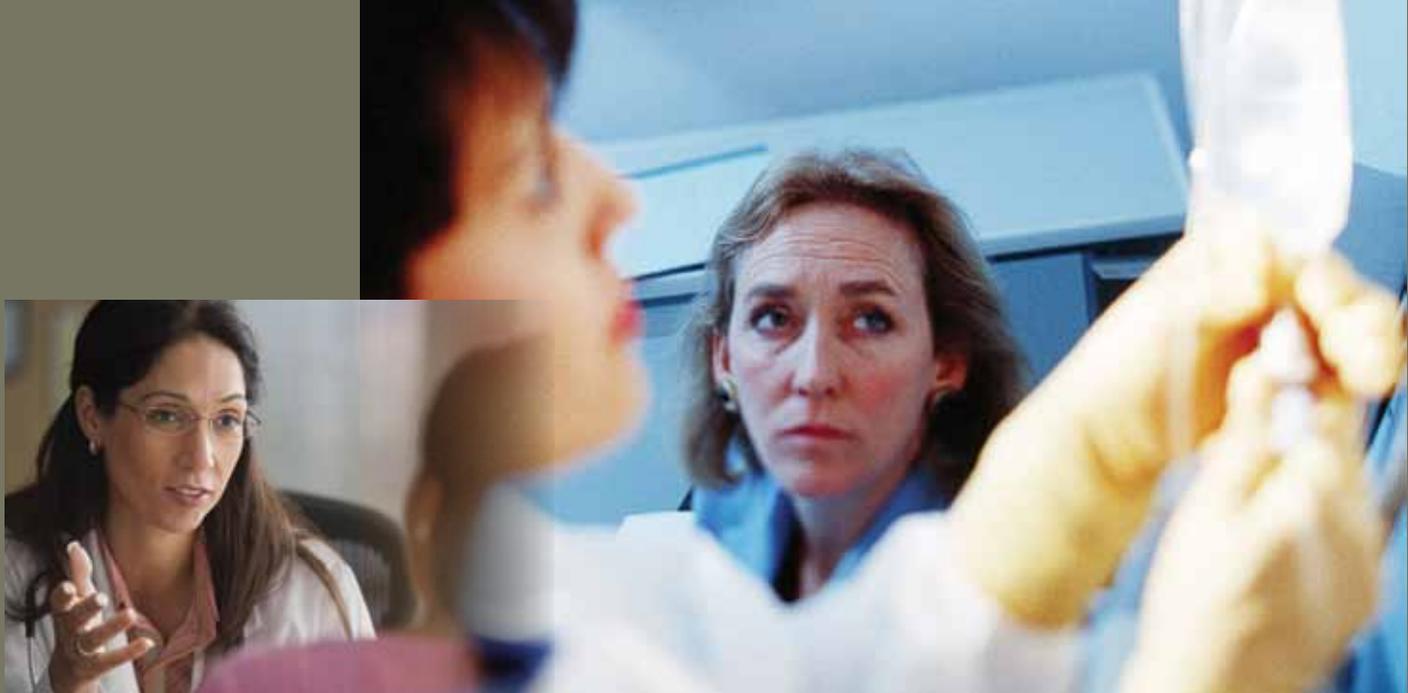
Los resultados de un reciente estudio en fase I con olaparib, un inhibidor de PARP, demostró que casi 60% de los pacientes portadores de la mutación del gen *BRCA* y que tenían cáncer de ovario, de mama o de próstata, logró cierta medida de beneficio clínico. Más de un tercio de las pacientes experimentaron una reducción en el tamaño del tumor en los estudios en fase II con olaparib (AZD-2281) realizados en mujeres con mutación de los

genes *BRCA1* o *BRCA2*, y cáncer de ovario o de mama en estadio avanzado resistente a la quimioterapia. Existe un segundo inhibidor de PARP, el iniparib (BSI-201), que al parecer es más prometedor inclusive. En combinación con la quimioterapia convencional, el iniparib mejoró la duración de la supervivencia general sin evolución en mujeres con cáncer de mama triple negativo metastático en casi 40% en comparación con aquellas pacientes que recibieron únicamente quimioterapia. El iniparib no provocó toxicidades adicionales. Las pacientes con cáncer que presentan mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* no son las únicas candidatas para la terapia de inhibición de PARP. El Atlas del Genoma del Cáncer ha revelado otros numerosos tumores con defectos en la reparación del ADN, lo que crea oportunidades para la creación de más tipos de terapias basadas en la letalidad sintética.

Los investigadores utilizan también el concepto de letalidad sintética en búsquedas químicas y del genoma completo para identificar las combinaciones de fármacos que combaten el cáncer y los nuevos blancos genéticos para destruir las células del cáncer de pulmón. Un estudio patrocinado por el NCI identificó 80 genes nuevos que resultaron ser sintéticamente letales en combinación con el tratamiento de las células cancerosas con taxol. La desactivación de estos genes destruyó las células cancerosas de pulmón, pero no las células normales, y solo en presencia de bajas dosis de taxol. Este tipo de enfoque de letalidad sintética tiene un gran potencial, no sólo para el tratamiento del cáncer de pulmón, sino también para muchos otros cánceres. Por medio de la combinación de inhibidores sintéticos letales novedosos con fármacos quimioterapéuticos tradicionales, se podría tratar un número ilimitado de cánceres genéticamente diversos con menos efectos secundarios. Estos hallazgos parecen ofrecer un gran potencial, pero se realizaron en células cultivadas, y aún no se ha determinado si predicen con exactitud la respuesta terapéutica en personas con cáncer.

Ilustración de la letalidad sintética que puede afectar a una vía de señalización. Se muestran dos tipos de receptores de proteínas transmembrana, Smoothened (roja) y Patched (azul), que podrían ser los blancos.





## Renovación del sistema nacional de estudios clínicos de cáncer

**P**ara que los nuevos conocimientos sobre la biología del cáncer de hoy en día ofrezcan beneficios a los pacientes con cáncer a gran escala, deben combinarse con un sistema modernizado para llevar a cabo estudios clínicos de esta enfermedad. Este sistema debe permitir a los investigadores clínicos de todo el país adquirir muestras de tumores y realizar pruebas genéticas de cada paciente, secuenciar el ADN de esas muestras en forma eficaz, administrar y asegurar grandes cantidades de datos clínicos y genéticos, e identificar subconjuntos de pacientes con tumores que muestran cambios en vías moleculares específicas (vías a las que se puede apuntar con una nueva generación de terapias contra el cáncer). Y todo esto se debe realizar en uno por uno de los pacientes.

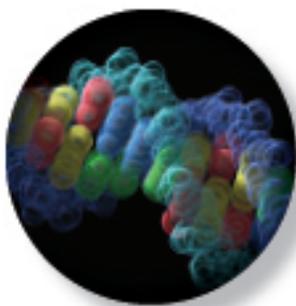
Como parte de su esfuerzo por transformar el sistema de estudios clínicos de cáncer, el NCI solicitó al Instituto de Medicina (IOM) en 2009 que revisara el Programa de Grupos Cooperativos de Estudios Clínicos. Este programa consiste en una red nacional de 14 000 investigadores organizados actualmente en nueve grupos cooperativos de adultos y un grupo cooperativo pediátrico, los cuales realizan estudios clínicos de cáncer a gran escala en 3 100 centros de los EE. UU. El informe del IOM, presentado en abril de 2010, destacó que el sistema actual de estudios, establecido hace cincuenta años, no es eficiente, es difícil de manejar, no cuenta con fondos suficientes y es excesivamente complejo. Entre una serie de recomendaciones, el informe solicitó que los grupos cooperativos de adultos ya existentes se consoliden en un menor número de grupos con mayores capacidades y la habilidad de funcionar en conjunto con otros grupos en una forma más integrada.

En diciembre de 2010, el NCI anunció su intención de comenzar a consolidar los nueve grupos cooperativos de adultos actuales en cuatro entidades de vanguardia que diseñarán y realizarán estudios mejorados de tratamientos del cáncer. También explorarán métodos de prevención y detección temprana del cáncer y estudiarán asuntos relacionados con la calidad de vida y la rehabilitación durante

y después del tratamiento. El único grupo cooperativo pediátrico fue creado tras consolidar cuatro grupos cooperativos pediátricos hace varios años. Ese grupo no se verá afectado por el esfuerzo actual de consolidación.

El NCI tiene también la intención de consolidar los nueve bancos existentes de tumores en tres bancos para brindar a los investigadores un mejor acceso a un recurso integrado de tejidos a nivel nacional. Actualmente, no se pueden utilizar de manera óptima las muestras de tejido procedentes de los estudios prospectivos respaldados por el NCI debido a la falta de un sistema nacional de tecnología informática para localizar tejidos, la falta de procedimientos operativos y la falta de un proceso transparente para dar prioridad a la distribución de muestras a nivel nacional.

La consolidación de los grupos cooperativos tiene también como objetivo mejorar la eficacia de los centros de operaciones y de administración de datos, y facilitar la capacitación de los investigadores en la aplicación de enfoques basados en el aspecto molecular a estudios clínicos de gran escala. Además, el NCI contempla la idea de utilizar el Programa de Grupos Cooperativos como un medio para preparar a la comunidad oncológica, incluidos los médicos urbanos, para la presentación masiva de las terapias basadas en ese aspecto molecular.



**Al revitalizar un sistema de estudios clínicos de cáncer, los investigadores a nivel nacional podrán adquirir muestras de tumores y realizar pruebas genéticas a cada paciente, así como secuenciar el ADN de un modo eficiente e identificar subconjuntos de pacientes con tumores que presentan cambios en vías moleculares específicas.**

La consolidación del Programa de Grupos Cooperativos es el cambio más reciente de una serie de modificaciones que inició el NCI, a través de su División de Tratamiento y Diagnóstico del Cáncer y del Centro Coordinador de Estudios Clínicos, con el objetivo de revitalizar el sistema nacional de estudios clínicos de cáncer. Otros cambios transformadores presentados en los últimos años incluyen aquellos detallados en un informe del grupo de trabajo, el cual se encuentra disponible en <http://ccct.cancer.gov/files/OEWG-Report.pdf> :

- Reducir a la mitad el tiempo para iniciar nuevos estudios clínicos y dar por terminados los estudios que no comenzaron dentro de los 18 a 24 meses de haberse aprobado el concepto.
- Renovar el proceso para priorizar grandes estudios de tratamiento en fase II y fase III mediante la creación de comités directivos específicos a la enfermedad y a la modalidad.
- Mejorar el uso y la eficacia del Consejo Central de Revisión Institucional (*Central Institutional Review Board*) del NCI, el cual redujo el tiempo promedio de aprobación final de protocolos para estudios nacionales de 150 días en 2007 a 42 días en 2010.
- Aumentar el reembolso a los centros donde se realizan los estudios clínicos.

## Epílogo del director



**A**sumí bajo juramento el cargo como nuevo director del Instituto Nacional del Cáncer hace sólo nueve meses. Esta es la primera vez que tengo el privilegio de dar a conocer el orgullo que siento por los logros de esta institución y la promesa de éxitos futuros en su informe anual de necesidades y prioridades presupuestarias.

Si bien soy nuevo en este puesto, no desconozco las investigaciones sobre el cáncer ni el NCI. Me capacité en el área científica aquí hace más de 40 años; poco tiempo después comencé a trabajar en virus que causan cáncer y he recibido el respaldo financiero del NCI durante toda mi carrera. En el transcurso de esos años, he sido testigo de cambios profundos en lo que sabemos acerca de la biología del cáncer. Cuando comencé a estudiar los modelos animales del cáncer a comienzos de la década de los setenta, lo que se entendía colectivamente de los orígenes y la evolución de esta enfermedad era insignificante; en la actualidad, podemos describir hasta el mínimo detalle de estos acontecimientos a nivel molecular. Esta transformación ha estado acompañada por mejoras graduales, y en ocasiones espectaculares, en el control del cáncer humano. En un creciente número de cánceres, los nuevos conceptos acerca de la biología del cáncer generan cambios beneficiosos en las formas como prevenimos, diagnosticamos y tratamos esta enfermedad.

La importancia del NCI a lo largo de esta valiosa historia puede apreciarse mejor al considerar la increíble diversidad de enfoques que ha emprendido para controlar el cáncer; por medio de la investigación básica de células normales, de genes y de proteínas; por estudios de patogénesis de las diversas formas de cáncer; y mediante esfuerzos para mejorar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer.

En la primera mitad de este informe, hemos intentado transmitir la profundidad de estas iniciativas, al mismo tiempo que destacamos al menos tres ideas principales. En primer lugar, el cáncer constituye un complejo conjunto de enfermedades. No se trata simplemente de una enfermedad que afecta a varios órganos del cuerpo; se trata de diversos trastornos que exhiben algunos patrones en común. Esto incluye mutaciones en muchos genes importantes; alteraciones en las funciones esenciales de las células; y novedosas interacciones con el ambiente celular en donde crecen los tumores. En segundo lugar, los cánceres pueden

controlarse de diferentes formas. Tal como se refleja en su complejidad biológica, los cánceres estimulan varias estrategias para mejorar el control. Entre ellas se encuentra una variedad de enfoques hacia la prevención; múltiples métodos para buscar los estadios iniciales de carcinogénesis, pruebas de diagnóstico más precisas; y mejores terapias. Los tratamientos mejorados se basan en el conocimiento de cambios genéticos específicos en las células cancerosas, de las funciones del sistema inmunitario, de las susceptibilidades de las células cancerosas a diversos fármacos y a la radioterapia, y en un entendimiento de los síntomas y las complicaciones de estas enfermedades.

En tercer lugar, los avances contra el cáncer que ofrecen beneficios para las personas dependen de muchos tipos de ciencia. El progreso en el control del cáncer ha exigido nuevos conocimientos de los muchos campos de investigación que respalda el NCI: biología molecular y celular, genética, virología, inmunología y química; de los modelos animales de cáncer; del comportamiento y biología de los seres humanos; y de muchos otros campos. En conclusión, el cáncer representa uno de los mayores desafíos a la solidez de la ciencia médica moderna.

Mis colegas y yo hemos decidido ilustrar estas ideas, y la complejidad que éstas implican, mediante la descripción del progreso reciente logrado contra seis tipos de cáncer, elegidos de un modo un tanto arbitrario de un repertorio mucho más extenso de éxitos. Reconocemos que ninguna de estas seis historias ha terminado; en todas las situaciones, aún tenemos mucho por hacer. Pero cada narración revela un camino prometedor para seguir progresando.

Los hombres y las mujeres que han alcanzado estos logros con éxito y que están preparados para continuar ampliándolos son nuestro recurso más valioso. Con los fondos adicionales que se solicitan aquí, se podrá dar rienda suelta a sus ambiciones y talentos y garantizar que el NCI podrá aprovechar al máximo las oportunidades creadas por su extraordinaria historia.

Dr. Harold Varmus  
*Director del Instituto Nacional del Cáncer*

## Petición presupuestaria para 2012

Esta petición presupuestaria consta de dos partes: el aumento necesario para mantener nuestro nivel actual de operaciones (servicios actuales) y el incremento necesario para emprender nuevas iniciativas y ampliar las actuales.

Se debe tener en cuenta que hemos revisado cuidadosamente nuestros gastos actuales y hemos encontrado importantes rendimientos y ahorros. El aumento de los servicios actuales es el monto que se necesitará para respaldar los programas del NCI, restaurar algunos de los recortes en los fondos que se implementaron durante los últimos años fiscales y proporcionar un mínimo crecimiento. Los subsidios para proyectos de investigación (RPG) que no compiten se financiarían a niveles asignados, el número de RPG que compiten se mantendrían al nivel del año fiscal 2010 y la mayoría de los demás mecanismos recibirían los incrementos suficientes para cubrir los ajustes del costo de vida según el índice *Biomedical Research and Development Price Index* (BRDPI). Este nivel de presupuesto incluye también fondos para realizar recuperaciones de capital sumamente necesarias y mejoras en el Centro de Investigación y Desarrollo del NCI en Frederick financiado a nivel federal.

Los fondos adicionales solicitados reflejan la evaluación del instituto en las áreas en donde el incremento de fondos tendrá más impacto en la reducción de la incidencia y de la mortalidad del cáncer. En conjunto, al incrementar la cartera de subsidios para investigación, estas iniciativas nuevas o ampliadas (genómica del cáncer, transformación del sistema de estudios clínicos y una aplicación más eficaz de los resultados de las investigaciones a servicios clínicos) ofrecen la mayor esperanza de avances contra el cáncer en la actualidad.

### Instituto Nacional del Cáncer

#### Resumen (dólares en miles)

Cálculo para el año fiscal 2011	USD \$5 103 388
Incremento en los servicios actuales	\$207 869
<b>Subtotal</b>	<b>\$5 311 257</b>
<b>Recursos adicionales para el año fiscal 2012</b>	
Subvención a investigadores individuales	\$173 000
Genómica	\$145 600
Estudios clínicos	\$125 000
Ciencias de transferencia	\$115 000
Subtotal	\$558 600
<b>Total del NCI</b>	<b>USD \$5 869 857</b>

Imagen conceptual  
computarizada de ADN.





NATIONAL<sup>®</sup>  
CANCER  
INSTITUTE

---

Publicación de los NIH 11-7760S  
Impresa en mayo de 2011

