



Proyecto CRIS de Predisposición al Cáncer de Colon: Programa CRIS de Talento Post-Doc 2021

Investigadora: Dra. Ceres Fernández Rozadilla.

Centro: Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela.



Introducción

El cáncer colorrectal es el más diagnosticado en España (43.500 casos anuales) y el segundo que más muertes causa anualmente (16500 personas) después del de pulmón.

Se trata de un tipo de patologías complejas, influidas por numerosos factores, ambientales, hereditarios y de hábitos de vida. Aunque en otros tumores la influencia del componente **hereditario** es del 10%, **en el caso del cáncer de colon este componente es mucho más relevante, de un 35%**. Sin embargo, aunque se conocen algunas alteraciones genéticas que pueden predisponer a este tipo de tumores, todavía **está por descubrir la mayoría de los factores hereditarios** que pueden llevar a desarrollar cáncer colorrectal.

A pesar de que existen efectivos programas de cribado de cáncer de colon, que utilizan la técnica de detección de sangre en las heces, estos cribados no son capaces de determinar la susceptibilidad de una persona a desarrollar cáncer de colon. Es fundamental que desarrollemos maneras de definir la susceptibilidad al cáncer de colon de las personas, ya que este tipo de tumores está aumentando poco a poco su aparición en personas menores de 50 años.

El proyecto

En este proyecto, la Dra. Ceres Fernández desarrolla una ambiciosa estrategia para identificar una enorme cantidad de factores que predispongan a la aparición de cáncer colorrectal.

Para ello utiliza técnicas de última generación que permiten incluso el análisis molecular de células individuales, especialmente aquellas con más potencial para desarrollar tumores. Los resultados de este proyecto proporcionarán información de inestimable relevancia: Por un lado, permitirá diseñar un sistema para cuantificar el riesgo de cada individuo de desarrollar cáncer de colon, algo de vital importancia en estrategias de prevención. En segundo lugar, el conocer los factores de riesgo facilitará encontrar nuevos mecanismos para desarrollar tratamientos más eficaces contra este tipo tan agresivo de cáncer.



Avances recientes

El ADN podría definirse como una gigantesca librería que contiene una ingente cantidad de libros de instrucciones. Las células tienen maneras de leer estas instrucciones, fabricar componentes celulares y actuar de un modo u otro según las necesidades en cada momento.

Todo lo que tiene que ver con el contenido, la secuencia de letras, del ADN se denomina genética. Las alteraciones (o mutaciones) en el contenido del ADN hacen que las instrucciones puedan ser defectuosas y las células se comporten anormalmente.

Pero cuidado, porque también es muy importante cómo y cuándo se leen las instrucciones del ADN. Las instrucciones se leen como pequeños volúmenes denominados ARN. Todo lo que tiene que ver con eso se denomina epigenética. Existen numerosos mecanismos para controlar qué instrucciones se leen en cada momento de la vida de la célula. Y claro, si se alteran estos mecanismos la célula puede también comportarse de manera anormal.



Por esta razón la Dra. Ceres está analizando los mecanismos que controlan la lectura del ADN para buscar aquellos que estén alterados en pacientes de cáncer de colon y que puedan predisponer a desarrollar un tumor.

Para ello están partiendo de muestras de tejido de colon de personas que han sido sometidas a una colonoscopia diagnóstica. Entre estas muestras encontraremos tejidos sanos de personas sin cáncer, pero también tejido tumoral de pacientes que estén desarrollando un cáncer de colon.

A continuación, se deben aislar ciertas concretas células del tejido del colon, que son las que normalmente producen los tumores. Se trata de las células madre intestinales: esas pocas células, al renovarse constantemente, pueden tender a acumular errores en su ADN a lo largo de la vida y, eventualmente, desarrollar un tumor.

El reto es aislar esas células madre con alta pureza, algo técnicamente muy complejo debido a su escasez (apenas el 0,1% de las células obtenidas de colonoscopia) y su extrema sensibilidad a los procesos de manipulación. Este paso, que a priori podría parecer sencillo, es sumamente complicado, y el equipo de la Dra. Ceres Fernández está dedicando un gran esfuerzo para poder poner a punto este aislamiento. Es muy importante aislar las células tumorales (o potencialmente tumorales) con mucha pureza, para poder extraer conclusiones sólidas en los posteriores análisis.

A partir de ahí, el equipo de la Dra. Fernández utiliza tecnologías de última generación para analizar, célula a célula, las moléculas de ARN, que podrían ser los fascículos concretos de instrucciones que las células van sacando de la gran librería del ADN. Según el ARN que tenga la célula en cada momento, podemos saber qué mecanismos está poniendo en marcha, y comprender mejor por qué se comporta de una determinada manera. También se llevan a cabo estudios de metilación, que consisten en detectar marcas en el ADN que encienden o apagan genes, para identificar cuáles están activos y cómo se regulan.

Todos estos datos tienen una enorme importancia, puesto que en el futuro pueden ayudar a desarrollar mejores estrategias de cribado, que detecten a personas de alto riesgo y facilite hacer un mejor seguimiento de estas personas. Esto resulta esencial, sobre todo por el incremento del cáncer de colon entre personas cada vez más jóvenes que estamos presenciando actualmente.

Pese a los grandes retos técnicos y logísticos, los avances hasta la fecha son notables:

- Se ha conseguido aislar y procesar células madre intestinales de 61 pacientes. De ellas, se calcula que unas 800 células son viables para su análisis, una cifra superior a la prevista inicialmente.
- El proceso de aislamiento y estudio de ARN (para determinar los genes activos) ha sido optimizado por completo por el equipo, que incluso ha tenido que sobreponerse a que no existen servicios o empresas que les puedan ayudar con este proceso, muy
- Se ha logrado realizar el análisis de estas células de forma que se obtiene una gran cantidad de información de un tipo celular muy concreto, algo contrario al enfoque general de los grandes estudios en poblaciones (que se basan más en diferencias generales entre células).
- En paralelo, se ha iniciado el diseño para estudiar también la metilación del ADN a nivel de célula individual (las marcas para activar/desactivar genes), lo que permitirá estudiar en el futuro cómo se regulan los genes implicados en la predisposición al cáncer.

Cuando finalice, este trabajo proporcionará una colección única de perfiles genéticos y epigenéticos (sobre el ADN y sobre cómo se lee) de células madre intestinales humanas, susceptibles de ser comparadas entre individuos. Esta base de datos podría convertirse en una herramienta de referencia no solo para entender la predisposición al cáncer de colon, sino también para identificar nuevas dianas de prevención y tratamiento.

Además, el valor de este tipo de análisis ultraprecisos podría trascender el ámbito de este proyecto, y sentar las bases para nuevos estudios en cribado de riesgo personalizado e identificación de fármacos en base a la



[Hazte socio](#)



genética de cada persona. La Dra. Ceres Fernández y su equipo están desarrollando un proyecto de una complejidad técnica enorme, que no busca únicamente entender el cáncer de colon. Busca anticiparlo, prevenirlo y evitarlo, gracias a una ciencia de altísimo nivel.