



GENÓMICA

Una nueva herramienta ayuda a descifrar la relevancia clínica de las mutaciones en cada tumor

PÁG. 31



4 Junio, 2018

Un 'intérprete' de mutaciones relevantes

La plataforma 'Cancer Genome Interpreter' ayuda a descifrar el peso clínico de las mutaciones tumorales

La herramienta señala al oncólogo las variantes tumorigénicas y su efecto en la respuesta al tratamiento

BARCELONA **ANTONI MIXOY**
 dmredaccion@diariomedico.com

La secuenciación de genomas tumorales como guía para las decisiones terapéuticas es cada vez más frecuente. Más que secuenciar el genoma completo, en la clínica se pone el foco en el exoma, el genoma codificante, o –aún más extendido– en un panel de genes seleccionados. Sin embargo, la interpretación de las numerosas mutaciones detectadas para la identificación de las implicadas en el proceso tumoral –conocidas como *drivers*– sigue siendo dificultosa. Para solventar este 'cuello de botella' se ha creado el *Cancer Genome Interpreter* (CGI).

Se trata de una plataforma abierta en internet que automatiza la interpretación de estas alteraciones genómicas en tumores concretos, informando de su relación con la tumorigénesis y de cuáles funcionan como biomarcadores de respuesta a los agentes antitumorales. El CGI, en marcha desde hace más de un año, ha sido desarrollado por investigadores del Instituto de Investigación Biomédica (IRB) de Barcelona y el Valle de Hebrón Instituto de Oncología (VHIO), en colaboración con los institutos de investigación de los hospitales del Mar (IMIM) y San Juan de Dios (Irsjd). Hace poco presentaron las prestaciones del dispositivo en la revista *Genome Medicine*.

"Enmarcado en la medicina personalizada del cáncer, el CGI es una herramienta informática que ayuda a los oncólogos a interpretar las variantes genómicas detectadas en un tumor concreto de un paciente concreto", señala Núria López-Bigas, profesora de investigación Icrea en el IRB, donde lidera el grupo de Genómica Biomédica encargado del análisis de secuencias, mediante algoritmos bioinformáticos, para la identificación de mutaciones *driver*.

MUTACIONES 'DRIVER'

En el análisis de más de 7.000 tumores, cuyas secuencias fueron aportadas por entidades como el Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer (ICGC), "buscamos fundamentalmente tres cosas: genes relevantes en cada tipo de tumor, a partir de patrones anormales de alteraciones que nos indican que pueden ser *drivers*; regiones del gen donde se acumulan estas variantes, los *clusters*, y por último, de qué tipo de mutaciones se trata, para predecir si van a acti-



RODRIGO DIENSTMANN

“El CGI ayuda a los profesionales que interpretan los datos genómicos, el puente entre la bioinformática y la decisión terapéutica”



NÚRIA LÓPEZ-BIGAS

“Dentro de la medicina personalizada del cáncer, el CGI es una herramienta que ayuda al oncólogo a interpretar variantes de un tumor concreto”

var la proteína, en el caso de los oncogenes, o a bloquearla, en el de los genes supresores de tumores", explica López-Bigas.

De este análisis emergen mutaciones ya reconocidas como oncogénicas en un tipo tumoral, pero también otras nuevas. Las primeras han sido validadas en experimentos previos, pero el CGI permite predecir el carácter de *driver* de las segundas a partir de los parámetros citados (genes implica-

dos, regiones, tipo de mutación). Es un punto fuerte de esta herramienta porque casi nueve de cada diez mutaciones de genes relacionados con el cáncer se consideran de significación desconocida. Integrando ambas fuentes de información, el *Interpreter* selecciona y prioriza las variantes oncogénicas, o *drivers*, distinguiéndolas de las que no lo son (*passengers*).

Para ello, el usuario introduce en la plataforma *web* (www.cancer-genomeinterpreter.org) el listado

de alteraciones genómicas y el tipo de tumor (de entre 247 tipos), y el sistema ofrece la interpretación a partir de las bases de datos de 765 genes tumorigénicos, 5.600 variantes oncogénicas validadas y más de 1.600 biomarcadores de respuesta farmacológica.

Tras el listado de mutaciones *driver*, el CGI realiza una "prescripción" sobre cuáles son biomarcadores de respuesta a los fárma-

cos de terapias dirigidas, informando sobre su efecto (sensibilidad, resistencia, toxicidad) y la gradación de la evidencia disponible (guías clínicas, ensayos, estudios preclínicos, casos clínicos). También incluye enlaces a las referencias publicadas.

Al frente de la ingente tarea de coordinar y actualizar esta sección del *Interpreter* está Rodrigo Dienstmann, investigador principal del grupo *Oncology Data Science* del VHIO, que considera que es "una herramienta excelente para los profesionales que interpretan los datos genómicos, los que hacen de puente entre la bioinformática y la decisión terapéutica".

Destaca que los oncólogos expertos en un tipo de tumor conocen bien los genes susceptibles y las alteraciones validadas más frecuentes, pero no las variantes nuevas, no reportadas en la literatura, de un tumor y un paciente concretos. "Es en esos casos, o cuando aparecen alteraciones múltiples en un mismo gen, cuando el CGI muestra su beneficio al priorizar las más relevantes y emparejarlas con una posible terapia". También puede ser útil "en cualquier hospital con acceso al análisis genómico", desde centros que secuencian –o mandan secuenciar– paneles de "unos pocos genes mandatorios", como *EGFR* en cáncer de pulmón o *BRAF* en melanoma, a centros con investigación oncológica de referencia, con paneles de 300-400 genes.

En todo caso, Rodrigo Dienstmann remarca que la herramienta no proporciona "la receta terapéutica ideal" para cada paciente. En cuanto al punto crítico que supone la actualización de la base de datos de biomarcadores, reconoce que "debería ser continua, pero la nueva evidencia es inabarcable para un personal reducido, por lo que la actualizamos cada 3-6 meses". Cuentan con la colaboración de plataformas similares impulsadas por instituciones estadounidenses.

Desde la vertiente bioinformática, Núria López-Bigas apunta que la actualización para la identificación de mutaciones *driver* pasa por ampliar a 22.000 los genomas tumorales analizados, "no sólo para añadir nuevos genes susceptibles, sino también para afinar en nuestra capacidad de discernir las mutaciones relevantes en cada uno de ellos". En el último año más de 6.000 usuarios, de 90 países, han utilizado el CGI.