

Genómica tumoral: construcción histórica y perspectivas para el futuro

Tumor genomics: historical development and perspectives for the future

»Lorenzo Castillo¹



»Andrés F. Cardona¹



¹ Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

Recibido el 22 de agosto de 2025. Aceptado el 17 de diciembre de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.837>

Resumen

Introducción: desde el descubrimiento del cromosoma Filadelfia hasta la llegada de las secuenciaciones de nueva generación (NGS), la genómica oncológica ha transformado la comprensión molecular del cáncer. Este artículo presenta una revisión narrativa con reconstrucción histórica, hitos fundamentales, principales barreras y perspectivas futuras en genómica tumoral.

Métodos: se realizó una búsqueda sistematizada en tres bases de datos internacionales. De 137 registros, se seleccionaron 29 artículos para revisión completa, además de diversas fuentes históricas primarias.

Resultados: este trabajo examina la evolución tecnológica, los hitos clínicos y el impacto de la genómica en la práctica oncológica. Además, se mencionan algunos desafíos actuales y perspectivas para su implementación en el futuro.

Discusión: a pesar de revisar un rango temporal de poco más de medio siglo, el equipo de investigación reconoce que estos conceptos aún están en desarrollo y que, superar las barreras genómicas actuales probablemente será el hito para considerar en el futuro. La oncogenómica podría estar en una era dorada, su implementación clínica es cada vez más una realidad y un estándar.

* **Autor para correspondencia:** Andrés F. Cardona, MD MSc PhD MBA. Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

Dirección: Cra. 14 #169-49, Bogotá, Colombia

Correo electrónico: acardona@fctic.org

<https://doi.org/10.51643/22562915.837>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Conclusión: en la era del análisis masivo de datos, las inteligencias artificiales y los consorcios robustos de colaboración global, mirar críticamente al pasado también puede fortalecer los pasos futuros. El cáncer ya se comprende como una enfermedad del genoma; no obstante, es necesario seguir superando obstáculos teóricos, científicos, de implementación, accesibilidad y transversalidad.

Palabras clave: genómica; medicina de precisión; secuenciación de nucleótidos de alto rendimiento; bioinformática; historia de la medicina.

Abstract

Introduction: from the discovery of the Philadelphia chromosome to the advent of next-generation sequencing (NGS), cancer genomics has transformed the molecular understanding of cancer. This article presents a narrative review with historical reconstruction, key milestones, major barriers, and future perspectives in tumor genomics.

Methods: a systematic search was conducted in three international databases; out of 137 records, 29 articles were selected for full review, along with various primary historical sources.

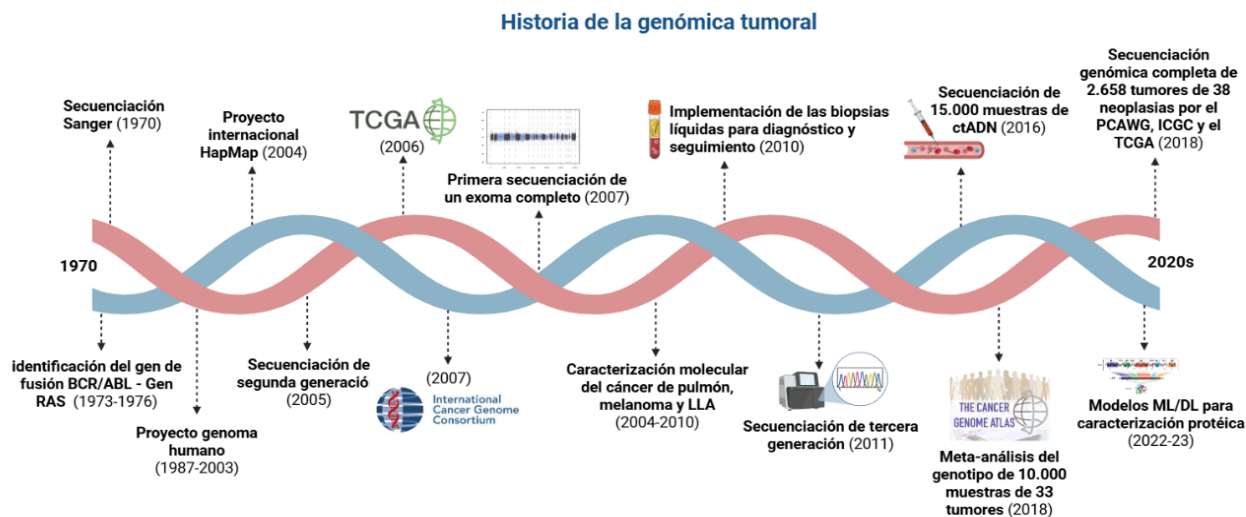
Results: this work examines technological evolution, clinical milestones, and the impact of genomics on oncology practice. In addition, some current challenges and future perspectives for its implementation were discussed.

Discussion: despite reviewing a time span of just over half a century, the research team acknowledges that these concepts are still constantly evolving and that overcoming current genomic barriers will likely be the next major milestone. Oncogenomics may be entering a golden era; its clinical implementation is increasingly becoming a reality and a standard.

Conclusion: in the era of massive data analysis, artificial intelligence, and robust global collaboration consortia, critically looking back at the past can also strengthen future steps. Cancer is now understood as a disease of the genome; however, it remains necessary to continue overcoming theoretical, scientific, implementation, accessibility, and cross-disciplinary obstacles.

Keywords: genomics; precision medicine; high-throughput nucleotide sequencing; bioinformatics; history of medicine.

Resumen gráfico



Puntos clave

- 1902: Theodor Boveri propone la “Teoría somática de la carcinogénesis”, según la cual los cromosomas anormales causan cáncer. (Primera hipótesis genética del cáncer).
- 1971: Alfred Knudson propone la hipótesis de “dos golpes” (two-hit) en retinoblastoma que da origen al concepto de genes supresores de tumor (RB1).
- 1976: descubrimiento del primer oncogén (SRC) por Bishop y Varmus quienes demuestran que el gen viral v-src tiene un homólogo celular en los seres humanos (c-src).
- 1982-1989: descubrimiento de TP53 y RB1.
- 1990-2003: el Proyecto Genoma Humano permitió la secuenciación del genoma humano completo en 2003 como base para comparar tumores con tejido normal.
- 2006: lanzamiento de The Cancer Genome Atlas (TCGA).
- 2007: primer genoma tumoral completo mediante secuenciación de un caso de leucemia mieloide aguda.
- 2013: el Pan-Cancer TCGA permitió el análisis de 12 tipos de cáncer y la identificación de vías de señalización comunes (p53, PI3K, RTK/RAS) y diversos subtipos moleculares.
- 2018: la FDA aprobó la primera terapia basada en el biomarcador pantumoral considerando la eficacia y efectividad del Pembrolizumab para MSI-high/dMMR (cualquier tumor sólido – final de la clasificación organocéntrica).
- 2025: ELN 2025 y WHO 5ª edición como clasificaciones moleculares integradas para la LMA y los gliomas de bajo y alto grado.

Introducción

Poco más de cincuenta años han pasado desde que la doctora Janet Rowley se encontró organizando los cromosomas de pacientes con leucemia en su mesa de cenar¹. Estos primeros pasos a partir de la microscopía fluorescente y la búsqueda individual de potenciales alteraciones cromosómicas son parte del cimiento de la genómica del cáncer. En este medio siglo, el estudio genómico del cáncer ha experimentado avances considerables. Hoy es un paradigma: el cáncer es una enfermedad del genoma^{2,3}. El objetivo de este artículo es recopilar y analizar la evolución histórica de la genómica tumoral mediante una revisión narrativa. Se revisan los principales hitos históricos, así como los desarrollos tecnológicos que han permitido avanzar en estas discusiones. Se analiza el impacto clínico y terapéutico de los avances en genómica del cáncer, y por último, se identifican los desafíos actuales de la genómica oncológica y las perspectivas futuras de su implementación.

Métodos

Se eligió un método narrativo para integrar hallazgos multidisciplinarios de la genómica tumoral y facilitar la comprensión global de esta área de estudio. Para esta revisión, se realizó una búsqueda temática en tres bases de datos internacionales: PubMed, Google Scholar y LILACS. Aunque se trata de una revisión narrativa, se buscó fortalecer la identificación de referencias relevantes para la temática mediante una aproximación sistematizada. La estrategia de búsqueda se estructuró con operadores booleanos y términos MeSH, utilizando cadenas de búsqueda adaptadas a cada base de datos. Esto se debe a que, al ejecutar la búsqueda inicial con una cadena de búsqueda desarrollada por el equipo de investigación, LILACS generó resultados cuantitativamente limitados en compara-

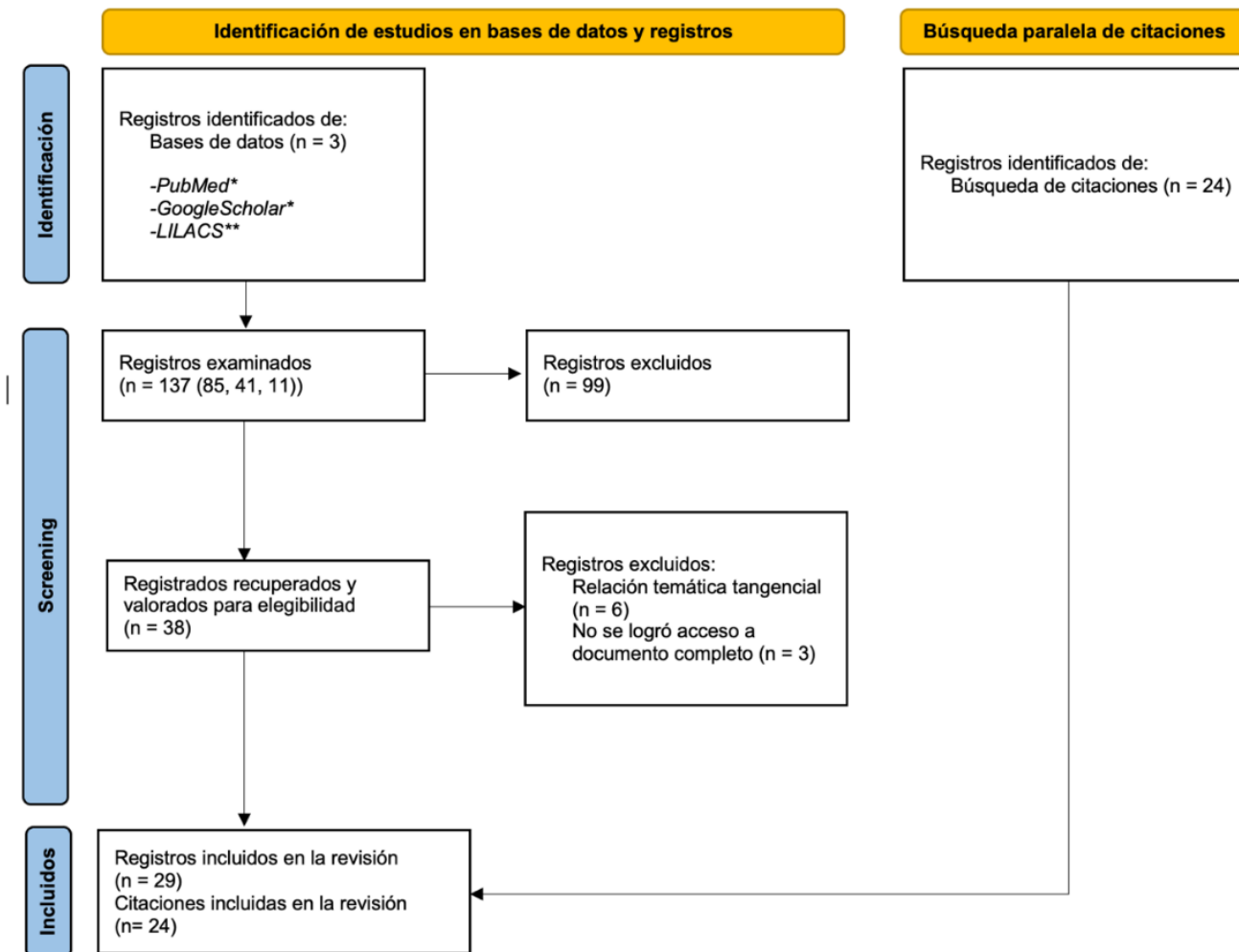
ción con PubMed y Google Scholar.

Como criterios de inclusión se consideraron: publicaciones en inglés y en español, con abordaje de avances históricos o de discusiones críticas de la genómica oncológica, en un rango de publicación entre 2019 y 2025, y tipo de citación que incluyó revisión narrativa, artículo histórico y/o estudio científico. Se excluyeron fuentes en otros idiomas, aquellas que revisaran temas ajenos a la genómica del cáncer, referencias duplicadas de las bases de datos y artículos cuyo acceso al texto completo no fue posible. El rango temporal de búsqueda se estableció para asegurar la inclusión de información relevante y actual. Paralelamente, se realizó un barrido de los artículos históricos claves citados en las revisiones resultantes. Este proceso buscó fortalecer el contenido histórico de la revisión a partir de las fuentes primarias, así como de los hitos y desarrollos fundamentales del tema. El proceso de búsqueda y cribado de referencias se representa en la Figura 1. Además, para rápida referencia, la Tabla 1 resume los registros finales incluidos en la revisión, con su relevancia, abordaje y tema principal.

Es importante mencionar que a esta revisión le preceden una multiplicidad de recopilaciones y revisiones sumamente valiosas. Esfuerzos colectivos de la comunidad científica han generado avances que hoy potencialmente permiten no solo entender las neoplasias como enfermedades del genoma, sino diagnosticarlas y tratarlas como tales. Sin duda, este relato permanecerá en constante construcción: en los microscopios, en los secuenciadores de última generación y, quizás, también en las valiosas mesas de trabajo donde se siguen formando los próximos grandes avances en la genómica oncológica. A pesar de abarcar un amplio rango histórico, esta revisión también busca contextualizar y complementar algunas discusiones contemporáneas sobre el futuro de la genómica oncológica y su aplicabilidad clínica.

Figura 1.

Diagrama de flujo para la búsqueda sistematizada: bases de datos y citas.



Nota: Adaptado de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

* Hilo de búsqueda= ("tumor genomics" OR "cancer genomics" OR "oncogenomics") AND ("history" OR "historical" OR "evolution" OR "timeline" OR "progress" OR "milestones") AND ("technology" OR "sequencing" OR "NGS" OR "genome-wide" OR "precision medicine" OR "molecular profiling" OR "biomarkers") AND ("review"[Publication Type] OR "narrative review" OR "landmark studies" OR "clinical impact") NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])

**Hilo de búsqueda= (genómica del cáncer OR genómica tumoral)

Resultados

Orígenes de la genómica tumoral: Análisis citogenéticos y pasos iniciales

Hitos históricos y propuestas científicas tempranas para los orígenes de la genómica tumoral

En retrospectiva, es posible inferir que los orígenes de la genómica oncológica se remontan a hipótesis científicas generadas a finales del siglo XIX. En su valioso trabajo, autores como von Hanseman y Boveri propusieron la importancia potencial de las anomalías numéricas y atipias mitóticas en las células neoplásicas^{4,5}. Pasada la mitad del siglo XX, los análisis citogenéticos permitieron pasar de las hipótesis al descubrimiento de alteraciones genómicas asociadas a cánceres específicos². Por ejemplo, el descubrimiento, en 1960, de la presencia de un cromosoma anormal en pacientes con leucemia mieloide crónica (luego conocido como cromosoma Filadelfia), por Nowell y Hungerford, constituye un hito fundamental⁶. Este hallazgo fue complementado por la Dra. Rowley en 1973 mediante técnicas de bandeo cromosómico, quien descubrió que el cromosoma Filadelfia surge tras una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22. Más puntualmente, sentó las bases para descubrir cómo esta translocación genera el gen de fusión BCR-ALB, que desencadena la proliferación celular neoplásica^{7,8}. Estos avances se seguirían confirmando y complementando con el descubrimiento de los ahora llamados oncogenes. En 1976, los modelos celulares en aves, del grupo de trabajo de los doctores Varmus y Bishop, permitieron identificar que los genes transportados por virus tenían potencial oncogénico⁹.

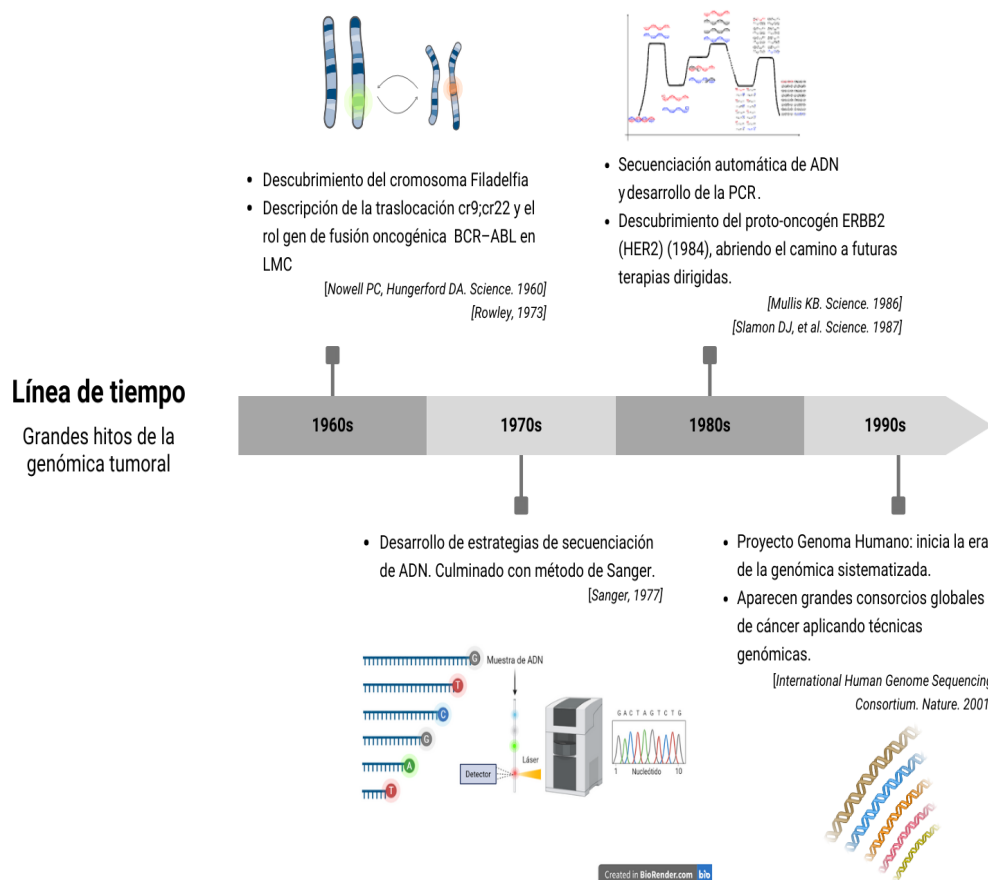
Con estos descubrimientos, el equipo fue laureado con el Premio Nobel de Fisiología en 1989, dado el rol esencial de su trabajo para entender la génesis tumoral moderna¹⁰.

En el mismo año en Pennsylvania, Nowell publicó un trabajo clásico en el que, con la información derivada de análisis citogenéticos y de expresiones inmunológicas singulares de células tumorales, consideró tener evidencia suficiente para proponer un modelo de la expansión clonal de las neoplasias¹¹. Al respecto hipotetizó que, luego de la exposición a un carcinógeno, una célula progenitora normal produciría una célula tumoral diploide y, a través de un proceso de ventajas selectivas metabólicas e inmunes, una subpoblación de células empezaría a predominar, esperando el momento en que surgirían variantes más aprovechables. Este modelo le permitió también empezar a proyectar las características biológicas de la progresión tumoral, y las potenciales dificultades terapéuticas generadas por la heterogeneidad de estas subpoblaciones clonales celulares¹¹.

Al finalizar la década de los 80, la importancia de la aplicabilidad de estos conceptos fue cada vez más evidente. Como mencionó la propia Dra. Rowley: “El objetivo final es comprender cómo la función alterada de la proteína quimérica se relaciona con la leucemogénesis y utilizar ese conocimiento para tratar el defecto genético de estas células de forma más específica, con la esperanza de que esto conduzca a una terapia menos tóxica y más eficaz.” La introducción de técnicas de citogenética molecular, en particular mediante hibridación fluorescente in situ (FISH), permitió aportar información adicional a la ofrecida por los análisis citogenéticos convencionales mediante cariotipos clásicos¹².

Figura 2.

Línea de tiempo ilustrativa de los grandes hitos de la genómica tumoral. Era de la citogenética y de las secuenciaciones iniciales ^{6,7,13-16}.



Década de los noventa e inicio del siglo XXI: avances en aplicabilidad, secuenciación y proyectos genómicos

“... apreciar la complejidad y la multiplicidad de los eventos genéticos es el primer paso para entender estas enfermedades comunes y, con frecuencia, letales.” Vogelstein y Kinzler (1993).

Al estudiar las revisiones y artículos de inicios de los 90, se pone aún más en perspectiva el impacto significativo de los hallazgos de la década inmediatamente anterior. La noción del cáncer como una enfermedad genética, causada principalmente por eventos somáticos, se volvía cada vez más común¹⁷. Interesante-

mente, el estudio genómico tumoral de ciertos tipos de cáncer resultó ser más complejo. Por ejemplo, en una valiosa revisión del tema en relación con el cáncer de próstata, Rubin y Demichelis recopilaban dificultades históricas remontadas a los primeros análisis citogenéticos de esta patología¹⁸. En su trabajo, mencionan las barreras quirúrgicas para la obtención de tejido debido a la ubicación anatómica de esta glándula; barreras que solo se pudieron superar de manera significativa hasta este siglo, gracias a técnicas modernas de prostatectomía. No solo la ausencia de tejido para adelantar análisis genómicos fue una barrera, las mismas características del tejido que sí se lograba obtener dificultaba su análisis, ya que el tejido prostático

tiene un crecimiento *in vitro* más lento que células de otros órganos, y las células tienden a entrar en senescencia más rápido en comparación con otros tejidos¹⁸. El modelo clásico de génesis tumoral propuesto por Nowell se ha seguido complementando y fortaleciendo, lo que evidencia un proceso complejo de transformación celular hacia la malignidad mediante la adquisición secuencial y acumulada de alteraciones genómicas. Además, se siguieron identificando alteraciones estructurales y numéricas genómicas asociadas a distintos tipos de cáncer, lo que permitió perfilar genómica y molecularmente las neoplasias¹².

La aplicabilidad terapéutica de los avances en genómica tumoral se volvía cada vez más tangible. Ejemplo de ello son algunas de las primeras terapias dirigidas en cáncer, fuertemente influenciadas por los avances en genómica tumoral: la aprobación del tamoxifeno en la década de 1970 para el tratamiento del cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos, el descubrimiento del protooncogén ERB2 (también conocido como HER2) en 1984 y la subsecuente aprobación del trastuzumab para el cáncer de mama HER2-positivo en 1998. Asimismo, el desarrollo del imatinib, legado del descubrimiento del cromosoma Filadelfia, para pacientes con leucemia mieloide crónica, por mencionar algunos ejemplos¹⁹.

Respecto al desarrollo de los métodos de secuenciación genómica, las décadas finales del siglo XIX registraron avances considerables²⁰. En 1977 se produjo un avance pionero y fundamental para las técnicas modernas: el método de Sanger. Junto a su grupo de trabajo, Sanger desarrolló una técnica para secuenciar cadenas de ADN mediante la terminación de cadenas. Este método utiliza análogos químicos de los desoxirribonucleótidos, los dideoxinucleótidos, monómeros de las cadenas de ADN que permiten interrumpir la extensión de la cadena y así determinar secuencias de bases mediante autoradiografía en geles y, posteriormente,

por fluorescencia y electroforesis²¹. En los años siguientes, se siguieron desarrollando avances complementarios al método de Sanger, como son las técnicas de reacción en cadena de polimerasa (PCR), las tecnologías recombinantes de ADN y los nuevos secuenciadores de dideoxinucleótidos, lo que permitió la secuenciación simultánea de un mayor número de muestras²¹. En conjunto con estos avances en secuenciación de ADN de primera generación, se pudo completar una tarea titánica: la secuenciación completa del genoma humano. El Proyecto del Genoma Humano (PGH) nace de la noción de que estudiar nuestro genoma de manera global permitiría abordar problemas biológicos de manera mucho más amplia¹⁶. El primer borrador del proyecto fue completado en el 2000 y sus resultados fueron publicados en 2001, y fue el primero de varios esfuerzos colectivos globales para permitir avanzar la ciencia de la genómica tumoral de una manera abierta y colaborativa.

La segunda generación de secuenciación de ADN, en la que se ajustó la inferencia de nucleótidos mediante el descubrimiento de métodos lumínicos, pavimentó el camino hacia lo que hoy conocemos como secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés). Esta generación estuvo marcada por la posibilidad de visualizar la secuenciación en tiempo real, a diferencia de la electroforesis utilizada previamente, así como por la degradación enzimática de dideoxinucleótidos, lo que disminuyó considerablemente el tiempo de procesamiento²¹.

Revolución de las ómicas y secuenciación masiva

Desarrollo y aplicaciones de tecnologías de secuenciación de nueva generación. Emergen grandes consorcios internacionales

El inicio del siglo se acompañó de un crecimiento exponencial y revolucionario en nuestro entendimiento de las regiones genéticas codificadoras y de las mutaciones somáticas importantes

en el cáncer²⁰. Al poder analizar el genoma de manera completa, dilucidar diferentes aberraciones y avanzar en nuestro conocimiento sobre la biología del cáncer, se ha podido comprender en mayor medida cómo esta enfermedad heterogénea y compleja está impulsada por cambios en el ADN tanto de manera germinal como somática¹⁹.

En las últimas décadas, han emergido y se han fortalecido tecnologías de NGS que han revolucionado los estudios de genómica tumoral²². Como lo menciona el equipo de Wang, a partir de las metodologías de NGS estamos potencialmente cada vez más cerca de la misión original de la genómica oncológica: identificar los genes que comandan la génesis tumoral o drivers tumorales²³. A las tecnologías de NGS no solo se les ha atribuido un valor para la generación de terapias dirigidas, sino que también pueden utilizarse para el desarrollo de biomarcadores predictivos y el monitoreo de las enfermedades²². Un ejemplo de ello es la propuesta de la carga mutacional tumoral como biomarcador predictivo de la respuesta a terapias basadas en inhibidores de puntos de chequeo inmunológicos²⁴. La aprobación del pembrolizumab, para el uso en pacientes con tumores sólidos con alta carga de inestabilidad microsatelital, marcó el primer caso de aprobación de una terapia oncológica basada exclusivamente en la presencia genómica de un biomarcador²⁴.

Como ha mencionado nuestro grupo de trabajo previamente, trabajos colectivos como el Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) Consortium, resultado de la colaboración entre el International Cancer Genome Consortium (ICGC) y el The Cancer Genome Atlas (TCGA), han permitido evaluar sistemáticamente secuencias completas del genoma de miles de neoplasias²⁵. Estos grandes consorcios internacionales han implicado un trabajo considerable, en el que miles de investigadores de todo el mundo trabajan para unificar datos bioinformáticos y colaboran en la creación de

recursos a gran escala^{22,23}. Tener datos abiertos y globales, generados a través de consorcios internacionales como PCAWG, ICGC y TGA, que se esfuerzan por estandarizar los métodos de recolección de datos, su análisis y su reproducibilidad, es una piedra angular para el futuro de la genómica oncológica.

Además, la secuenciación masiva y las secuenciaciones de lectura larga han permitido formular estrategias transversales y comprensivas de las aberraciones genómicas, las modificaciones epigenómicas y demás manifestaciones multiómicas²⁶. Las manifestaciones finales del genoma de las células tumorales, a través de la transcripción, la traducción a proteínas y a metabolitos, por mencionar algunas, son objeto de estudio en la multiómica. Realizar una revisión a profundidad del transcriptoma, proteoma, metaboloma y demás disciplinas integrativas en el estudio del cáncer está fuera del alcance de esta revisión; sin embargo, consideramos importante mencionar otras áreas de estudio que, de manera multidisciplinar, complementan el abordaje molecular y biológico tumoral.

Tendencias en las últimas décadas: hacia la medicina de precisión

Medicina personalizada, biopsias líquidas y ejemplos prácticos de traslación clínica

Las técnicas modernas de NGS se siguieron refinando, permitiendo secuenciaciones de lectura larga, y mayor accesibilidad para la secuenciación genómica completa (WGS). Las secuencias de tercera generación ahora forman parte del arsenal clínico oncológico, con el objetivo de ofrecer resultados más precisos y potencialmente costo efectivos²⁰. Varias de las referencias, producto de la búsqueda de esta revisión, abordan el uso de técnicas modernas de NGS y sus implicaciones multiómicas en distintas neoplasias. Se presentarán de manera ilustrativa algunos de estos ejemplos.

En 2021, el grupo de Valenti y Guerrisi presentó una revisión sobre los abordajes multiómicos que permiten monitorear la respuesta inmunológica en el contexto de los melanomas. Para esta neoplasia, destacan que la capacidad de invasión y el desarrollo tumoral son fundamentales para su patogénesis. El avance de las estrategias genómicas ha permitido dilucidar, mediante la identificación de mutaciones somáticas, la importancia de las activaciones aberrantes de vías moleculares, como las quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y la fosfoinositol 3-quinasa/proteína quinasa B (PI3K/AKT). Las alteraciones en la vía MAPK, la vía con mayor desregulación en el melanoma, suelen estar determinadas por mutaciones en genes como BRAF y NRAS, lo que provoca una activación proteica aberrante, crítica para el crecimiento celular descontrolado. Por otro lado, mutaciones en genes supresores como PTEN generan desregulación en la vía de PI3K/AKT, la cual, a pesar de ser menos común en casos de melanoma que la vía MAPK, ha mostrado promover la supervivencia celular y la reducción de la apoptosis celular. Estos hallazgos han sido fundamentales para implementar la medicina de precisión, permitiendo generar perfiles de pronóstico para los pacientes, así como el descubrimiento e implementación de inhibidores específicos. Además, el melanoma se caracteriza por tener características heterogéneas y un alto número de subclones tumorales, lo cual se está explorando como predictor de respuesta a terapias inmunológicas específicas²⁷.

En un trabajo riguroso publicado en 2020, Testa, Castelli y Pelosi evaluaron la necesidad de tratamientos específicos por subtipo para el cáncer de mama. De manera similar al caso presentado de melanoma, estos autores explican que el cáncer de mama también es una enfermedad sumamente heterogénea y marcada por inestabilidad genómica. Asimismo, en su revisión, describen cómo a partir de análisis genómicos comparativos, los grupos de estudio en cáncer de mama han podido clasificar la enfermedad

según sus manifestaciones moleculares. Esta agrupación se facilita mediante las principales alteraciones genómicas, los mapas arqueológicos de mutaciones puntuales y los arreglos cromosómicos, así como la frecuencia de su representación en los subtipos tisulares. Por ejemplo, los niveles de expresión de los receptores de estrógenos (ER), de progesterona (PR) y de HER2 orientan en gran medida las decisiones terapéuticas y los perfiles pronósticos de los pacientes. Se describe que una de las mayores sorpresas de los estudios de secuenciación masiva en el cáncer de mama, similar al caso de los melanomas, es la heterogeneidad de las mutaciones genéticas. A pesar de que estudios previos han demostrado que ciertas mutaciones tienden a ser más frecuentes, como las en PI3KCA, TP53 y MAP3K1, más de 1.700 mutaciones génicas diferentes han sido encontradas, y se ha observado que estos tumores presentan una colección importante de mutaciones individuales y únicas, lo que confiere cierto perfil de individualidad tumoral. Otro hallazgo que desarrollan es la posibilidad de estudiar la historia natural tumoral, donde ciertas mutaciones driver suelen primar en etapas iniciales de la enfermedad y, a partir de eventos clonales y mutacionales subsecuentes, emergen subclones tumorales que confieren nuevos y más amplios perfiles malignos²⁸.

Otro ejemplo de las aplicaciones de tecnologías modernas en genómica tumoral son las biopsias líquidas y su potencial uso en medicina personalizada. A diferencia de las biopsias tisulares tradicionales, este abordaje mínimamente invasivo utiliza diferentes fluidos corporales y permite buscar ácidos nucleicos circulantes (ctADN) y/o vesículas extracelulares derivadas de tumores. Adicionalmente, desde una perspectiva multiómica, puede permitir la detección de otras sustancias derivadas de las células tumorales como proteínas, metabolitos u otros elementos relevantes para el diagnóstico, el monitoreo y la predicción pronóstica tumoral²⁹. El ADN libre celular o tumoral circulante (ctADN) deriva de pequeños fragmentos

de ADN genómico liberados a la circulación tras la muerte celular³⁰.

El grupo de Moldogazieva, Zavadskiy y Terentiev revisó el panorama de esta aplicación genómica moderna en el contexto del carcinoma hepatocelular (HCC). Su trabajo se justifica dada la baja sensibilidad y la alta especificidad de las biopsias líquidas en el contexto del HCC, lo que requiere esfuerzos para obtener fenotipos y genotipos precisos. En su trabajo recopilan esfuerzos recientes para utilizar el ctADN para el diagnóstico, pronóstico y predicción de respuestas terapéuticas. Análisis multivariados de cohortes quirúrgicas han demostrado que el nivel de ctADN postoperatorio es un factor de riesgo independiente de recurrencias³⁰. La aplicabilidad de estos hallazgos sigue en construcción y el desarrollo de pruebas que detecten el ctADN requiere reconocer ciertas limitaciones. Por ejemplo, se debe reconocer el potencial de perfiles mutacionales distintos entre el ctADN y el ADN tisular³⁰.

Otras referencias, resultado de la búsqueda de literatura, han recopilado la utilidad de biomarcadores específicos derivados de las biopsias líquidas, como el ARN no codificante de vesículas extracelulares. En el caso del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), a pesar de que la lista de objetivos terapéuticos con terapias dirigidas aprobadas está en crecimiento, la mayoría de los pacientes progresan debido a diversos mecanismos de resistencia. Dado lo anterior, se propone la necesidad de biomarcadores complementarios que puedan demostrar utilidad en fases tempranas de la

enfermedad, la creación de perfiles pronósticos para el riesgo de progresión y demás piedras angulares del manejo clínico del NSCLC³¹.

Por otra parte, un argumento interesante presentado por Black y McGranahan, basado en hallazgos de heterogeneidad intratumoral, es la necesidad de no limitar los modelos de evolución tumoral a los hallazgos genómicos. Retomando el modelo clásico de Nowell, la obtención de rasgos de ventaja selectiva permite que surjan subpoblaciones de células tumorales. Sin embargo, estas ventajas adaptativas no son exclusivamente genómicas. Las ventajas epigenéticas, transcriptómicas y de la expresión inmune son todos eventos funcionales que estructuran la evolución de los tumores³². Los abordajes de secuenciación genómica completa de células individuales han fortalecido los análisis de la arquitectura subclonal del cáncer en humanos con resoluciones cada vez mejores, esto se revisa comprensivamente en trabajos previos^{33,34}. La creación de atlas y bases de datos genómicos derivados de estrategias de células individuales ha experimentado avances considerables en los últimos años, recopilando datos en neoplasias de cérvix, mama, pulmón, hígado, osteosarcomas, riñón, retina y otros órganos y tejidos³³. A pesar de los considerables avances tecnológicos y científicos incluidos en esta revisión, las estrategias modernas para el análisis de la genómica tumoral presentan barreras para su implementación clínica y su acceso global. Se revisarán algunas de estas limitaciones actuales y algunas propuestas vigentes para la solución a estos retos.

Tabla 1.

Resumen de los resultados de la búsqueda sobre la evolución de la genómica tumoral.

Año	Título	Abordaje	Relevancia	Tema principal
2019	The Genomics of Prostate Cancer: A Historic Perspective	Revisión narrativa	Fundamental	Genómica del cáncer/ cáncer de próstata
2019	Cytogenetics and Cytogenomics Evaluation in Cancer	Revisión temática	Apoyo	Citogenética y genómica
2020	Breast Cancer: A Molecularly Heterogenous Disease Needing Subtype-Specific Treatments	Revisión narrativa	Clave para subtipos	Heterogeneidad tumoral/cáncer de mama
2021	Precision Medicine in Hematology 2021: Definitions, Tools, Perspectives, and Open Questions	Guía y revisión	Clave para personalización	Medicina de precisión/ cáncer hematológico
2021	Precision Medicine and Melanoma: Multi-Omics Approaches to Monitoring the Immunotherapy Response	Revisión narrativa	Innovador	Multi-Omics en melanoma
2021	Genomic Landscape of Liquid Biopsy for Hepatocellular Carcinoma Personalized Medicine	Informe de oportunidad/ informe metodológico	Apoyo	Investigación en genómica del cáncer
2021	Exploiting the CRISPR-Cas9 gene-editing system for human cancers and immunotherapy	Revisión narrativa	Fundamental	Secuenciación genómica y medicina de precisión
2021	Application of Single-Cell Multi-Omics in Dissecting Cancer Cell Plasticity and Tumor Heterogeneity	Estudio de caso multicéntrico	Ejemplo/Apoyo	Implementación clínica/genómica
2022	Single-Cell Sequencing: Current Applications in Precision Onco-Genomics and Cancer Therapeutics	Revisión narrativa/temática	Clave para personalización	Genómica del cáncer de mama
2022	Leveraging single-cell sequencing to unravel intratumour heterogeneity and tumour evolution in human cancers	Revisión temática/regional	Clave para LMIC/ regional	Genómica en LMIC (países de bajos/medios ingresos)
2022	The translational challenges of precision oncology	Revisión narrativa	Fundamental para retos	Brechas traslacionales en oncogenómica
2023	Accelerating the understanding of cancer biology through the lens of genomics	Revisión narrativa	Fundamental	Medicina de precisión/ genómica clínica

Año	Título	Abordaje	Relevancia	Tema principal
2024	Interpreting and integrating genomic tests results in clinical cancer care: Overview and practical guidance	Revisión narrativa	Clave para susceptibilidad	Genómica clínica/genética de susceptibilidad
2024	Implementing Whole Genome Sequencing (WGS) in Clinical Practice: Advantages, Challenges, and Future Perspectives	Estudio de implementación	Clave para implementación clínica	Secuenciación completa/implementación clínica
2025	Cancer genomics and bioinformatics in Latin American countries: applications, challenges, and perspectives	Revisión regional/multitemática	Fundamental para LATAM	Bioinformática y genómica en Latinoamérica
2019	Academic discovery of anticancer drugs: Historic and future perspectives	Análisis de políticas/guía internacional	Clave para ética y datos	Compartición internacional de datos
2019	Functional genomics for cancer research: applications in vivo and in vitro	Libro/capítulo técnico	Fundamental	Genómica del cáncer (general)
2020	Applications of functional genomics for drug discovery	Revisión narrativa	Fundamental para retos y avances	Retos y avances tecnológicos/clínicos
2020	Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects	Revisión narrativa/perspectiva	Fundamental para visión futura	Medicina genómica en oncología
2021	Genetic and non-genetic clonal diversity in cancer evolution	Informe regional	Clave para equidad/regional	Investigación clínica/genómica en LMIC
2021	The genomic processes of biological invasions: From invasive species to cancer metastases and back again	Perspectiva/revisión narrativa	Fundamental para retos	Retos actuales y futuros de medicina de precisión
2022	Emerging noncoding RNAs contained in extracellular vesicles: Rising stars as biomarkers in lung cancer liquid biopsy	Estudio metodológico/innovador	Innovador	Biopsia líquida/genómica
2022	Melanoma 2.0. Skin cancer as a paradigm for emerging diagnostic technologies, computational modelling and artificial intelligence	Revisión temática	Clave para aplicación clínica	Perfilación tumoral/genómica clínica
2022	Precision oncology using ex vivo technology: a step towards individualised cancer care?	Revisión regional/temática	Clave para visión global	Retos y oportunidades en África

Año	Título	Abordaje	Relevancia	Tema principal
2024	Emerging biomarkers for non-invasive diagnosis and treatment of cancer: a systematic review	Revisión narrativa/metodológica	Innovador	Resistencias terapéuticas/genómica
2024	Impacto del Score de Recurrencia de 21 genes (Oncotype DX®) sobre la toma de decisión en tratamiento adyuvante: un estudio multicéntrico y colaborativo / Impact of the 21-gene Recurrence Score (Oncotype DX®) on decision-making in adjuvant treatment: a multicenter and collaborative study	Estudio multicéntrico observacional	Clave para aplicación clínica	Impacto en decisiones clínicas basado en prueba genómica.
2024	Futuro de la oncología personalizada y el diagnóstico molecular / Future of personalized oncology and molecular diagnosis	Revisión narrativa	Clave para perspectivas a futuro	Discusiones del futuro de la oncología personalizada y el diagnóstico molecular
2024	Investigación clínica en la era de la inmunoterapia y la genómica / Clinical research in the era of immunotherapy and genomics	Revisión narrativa	Clave para integración en investigación	Aplicabilidad en investigación

Retos y limitaciones actuales

Principales barreras, implementación clínica y acceso global

En una revisión reciente sobre la genómica tumoral y la bioinformática en Latinoamérica, el grupo de Torres-Narváez y Ortega-Recalde recopiló algunos retos y necesidades para este campo como: recursos humanos y computacionales, integración de información genómica a la práctica clínica y a los sistemas de salud, consorcios e iniciativas genómicas internacionales y educación médica para el cuidado guiado por la genómica. Los métodos de secuenciación genómica de última generación generan una altísima cantidad de datos, que demandan recursos bioinformáticos considerables para su manejo, almacenamiento, procesamiento y análisis. El desarrollo de supercomputadoras de alto rendimiento ha permitido abordar esta

necesidad²².

Grandes consorcios y grupos de trabajo regionales han surgido para integrar los recursos humanos y bioinformáticos necesarios para afrontar estas titánicas tareas de análisis genómico masivo. Por ejemplo, H3ABioNet, una red de trabajo bioinformático colaborativo, surge en el contexto de H3Africa (Human Heredity and Health in Africa). En 2017, este consorcio había reunido a 30 instituciones de 15 países africanos y enfocado su capacidad de trabajo en las áreas de recolección, transferencia, almacenamiento e integración de datos, desarrollo de herramientas asociadas y su abordaje transversal de entrenamiento multidisciplinario³⁵. Ya se ha mencionado tangencialmente el trabajo de otros consorcios, como la integración de ICGC y TCGA con la PCAWG, quienes, al igual que H3ABioNet, dedican esfuerzos importantes en relación con el capital humano

para afrontar tareas genómicas de gran calibre. Incluso al lograr análisis integrativos de más de 2.500 genomas tumorales completos con 38 tejidos normales, los autores de estos grandes consorcios internacionales siguen reconociendo la intimidante tarea a futuro, dada la marcada heterogeneidad que se hace tangible entre los distintos tumores, pacientes, células y clones³⁶.

Por otro lado, un reto primordialmente científico y de análisis, más allá de las implicaciones logísticas, de recursos y de acceso, es la interpretación de las variantes no codificantes que surgen de los WGS. Esta es una barrera fundamentalmente clínica, ya que tiene implicaciones para la implementación de los hallazgos en la práctica médica. Como menciona el equipo de Brlek, poder construir modelos precisos a partir de grandes bases de datos sigue siendo un reto, debido a factores como la generalización, la falta de conocimiento y entendimiento, y el campo abierto a la incertidumbre al usar estos datos en el proceso clínico y diagnóstico²⁰. Esta última limitación se relaciona potencialmente con la heterogeneidad intratumoral e intertumoral, así como con las diferencias clonales entre células tumorales a lo largo de su historia natural. Avances en la aplicación de la multiómica a nivel de células individuales han permitido disecar la heterogeneidad tumoral. En contraposición a las técnicas de secuenciación masiva, la secuenciación de células individuales puede determinar las proporciones y características de los componentes celulares tumorales, así como el perfil transcripcional de estas en el microambiente tumoral. La búsqueda de literatura arrojó una revisión exhaustiva de los avances recientes en este ámbito³⁷.

En relación con los retos ontológicos que enfrenta la genómica tumoral, una interesante revisión expone marcos teóricos para entender los procesos genómicos de enfermedad y metástasis desde la biología y la ecología. Desde una mirada un poco más amplia, pero con fundamentos moleculares sólidos, revisaron el concepto de invasión desde una perspectiva biológica para fortalecer y complementar los modelos de cascada metastásica³⁸. El grupo de trabajo de Neinavaie presenta interesantes nociones de génesis tumoral desde posturas científicas diferentes pero complementarias, y su comparación entre la metástasis tumoral y las invasiones ecológicas de especies invita a no dar por sentados conceptos en genómica tumoral desde ópticas limitadas.

Por último, algunos grupos de trabajo han expuesto la potencial necesidad de destinar recursos y enfoque a rutas de descubrimiento de terapias y a la predicción de respuesta, como las técnicas *ex vivo* que han sido exploradas en menor medida. El grupo de Williams y Danson menciona que ya existen algunos hallazgos que indican que la implementación aislada de secuenciaciones genómicas es insuficiente para dilucidar todos los fenómenos tumorales relevantes. Proponen, como primera estrategia, la integración de tamizajes fenotípicos en la práctica clínica, como las determinaciones de respuesta tumoral a medicamentos mediante análisis *ex vivo*, e incorporan en su revisión un resumen de modelos y ensayos clínicos que han utilizado estas metodologías³⁹. En el 2013, un número especial de la revista *Cell* recopiló opiniones de líderes globales en genómica tumoral sobre los pasos futuros de esta. En la Tabla 2 se recopilan algunos mensajes principales y nociones que, a pesar de haber sido planteados hace poco más de una década, siguen siendo potencialmente vigentes y relevantes.

Tabla 2.

Evaluación experta y detallada de la genómica tumoral.

Experto (Afiliación)	Idea principal	Cita fundamental
Peter J. Campbell (Wellcome Trust Sanger Institute)	La genómica revela la extrema heterogeneidad tumoral y la necesidad de enormes bases de datos clínicas para interpretarla.	“Systematic sequencing of cancer genomes... has unmasked the countless faces of cancer, laying bare the uniqueness of each patient’s tumor.” ⁴⁰
Janet D. Rowley (University of Chicago)	Urge ampliar los análisis genómicos y modificaciones epigenéticas para una imagen biológica integral del cáncer.	“At present we have too limited a view of what a biologically complete analysis of the cancer ‘genotype’ really encompasses!” ⁴⁰
Bert Vogelstein & Kenneth Kinzler (Johns Hopkins Univ.)	La prevención y detección temprana pueden disminuir la mortalidad por cáncer hasta en un 75%.	“Deaths from most cancers are preventable... these approaches have the capacity to reduce deaths from cancer by 75% in the foreseeable future—even without any new therapies.” ⁴⁰
Lynda Chin (MD Anderson Cancer Center)	Es clave integrar datos genómicos y clínicos de forma longitudinal en la atención habitual para avanzar en medicina de precisión.	“Unlocking the full potential of cancer genomics requires a radical change in the culture of academic medicine...” ⁴⁰
Siddhartha Mukherjee (Columbia University)	Comprender la función de las mutaciones es el mayor reto actual, más exigente que descifrar el genoma en sí.	“Deciphering the cancer genome marks a mere starting line in our attempt to understand cancer. Functionalizing the leukemia genome... is the next major step.” ⁴⁰
Jun Wang (BGI)	El estudio masivo, multiómico y longitudinal es esencial para interpretar la heterogeneidad tumoral individual.	“The interpretation of cancer genomes relies on the scale and quality of the sequencing data, innovative handling of such big data and detailed clinical and preclinical information.” ⁴⁰

La integración completa de la genómica tumoral ha tenido desarrollos tecnológicos constantes y la emergencia de consorcios de cooperación internacional ofrece un prospecto alentador para la accesibilidad y aplicabilidad de estos

conocimientos en la oncología actual y futura. En seguida se presentarán algunos ejemplos de aplicabilidad práctica de los avances en genómica tumoral.

Discusión

Aplicabilidad práctica y recomendaciones

Impacto de los avances en genómica tumoral en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer.

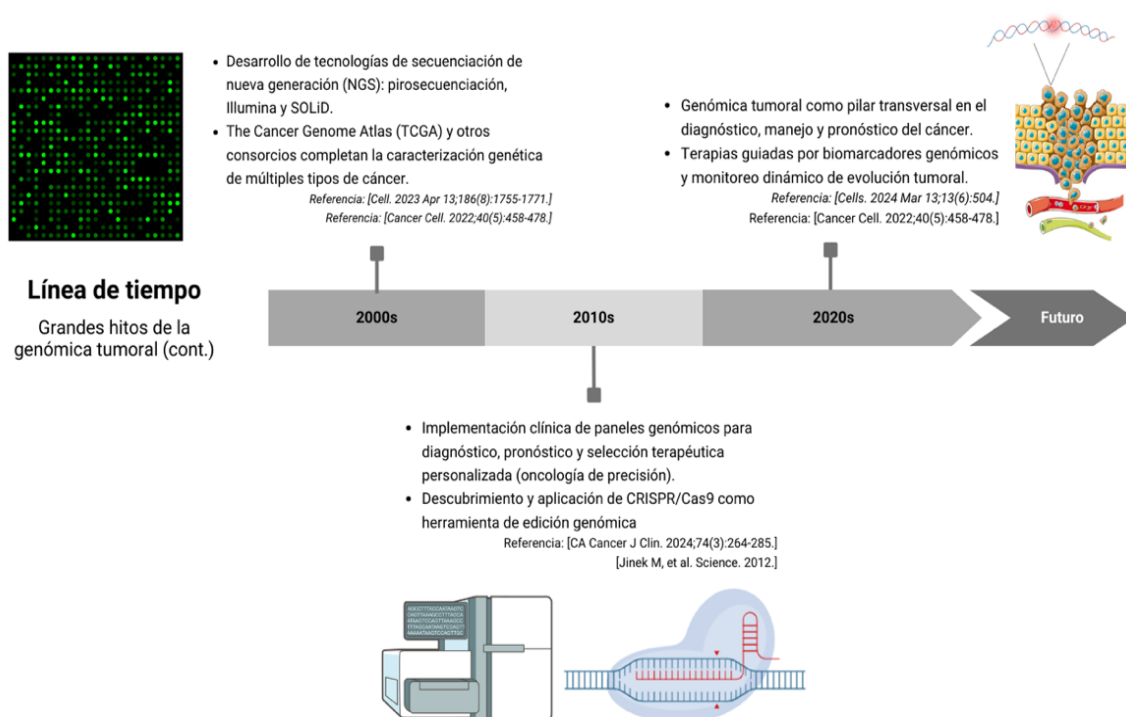
Los avances en genómica tumoral han permitido el desarrollo de pruebas genómicas que respaldan las decisiones diagnósticas y terapéuticas en las distintas etapas de las neoplasias. Una de estas pruebas es el Oncotype Dx®, un ensayo genómico clínicamente validado que estudia veintiún genes (cinco de referencia y dieciséis relacionados con el cáncer) para generar un puntaje basado en la probabilidad de recurrencia a los 10 años⁴¹. Un ejemplo del impacto del diagnóstico, del pronóstico y del tratamiento del cáncer de mama a partir de pruebas genómicas es el estudio multicéntrico y colaborativo del grupo de trabajo de Allemand y Benítez, publicado en Argentina en 2023. En una cohorte de 211 pacientes con cáncer de mama Luminal A o B sin sobreexpresión de HER2 diagnosticadas, tratadas y seguidas entre 2013 y 2018, las Unidades de Mastología evaluaron cambios a posteriori en las conductas adyuvantes según el resultado de la prueba genómica. El objetivo era identificar cómo incidía el resultado del Oncotype en la indicación de tratamiento adyuvante con hormonoterapia, ya sea exclusiva o en combinación con quimioterapia. Para esta población, el resultado de la prueba genómica derivó en un cambio en la conducta terapéutica adyuvante en el 40% de los casos. De las 211 participantes, 24 (19%) ajustaron su tratamiento agregando quimioterapia, debido a un perfil genómico

de riesgo antes desconocido. Concluyen que resultados como estos permiten adecuar y optimizar las opciones terapéuticas, y resaltan la importancia de biomarcadores que permitan estratificar y tratar precisamente⁴². Este valioso trabajo coincide temporalmente con la publicación del estudio TAILORx, un ensayo prospectivo fundamental cuyos resultados ayudaron a fortalecer la toma de decisiones en el tratamiento adyuvante para pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y puntajes intermedios de recurrencia basados en la prueba Oncotype Dx®⁴³.

Las perspectivas a futuro para el descubrimiento de medicamentos anticáncer son más alentadoras de lo que lo eran hace medio siglo. Los avances genómicos han impulsado lo que ahora se conoce como una Era Dorada del descubrimiento de medicamentos, revolucionando el arsenal clínico para enfermedades oncológicas, inmunológicas y genéticas. No obstante, se ha argumentado que estos avances pueden tener una durabilidad limitada e insuficiente para curar tumores que son funcionalmente y genéticamente heterogéneos y complejos. Por otro lado, el descubrimiento de oncogenes que confieren funciones críticas de supervivencia y adaptabilidad para las células tumorales, pero para los cuales aún no hay objetivos terapéuticos accionables, puede llegar a limitar la aplicabilidad de conocimiento valioso en el ámbito clínico⁴⁴. La resistencia intrínseca y adquirida a los medicamentos anticáncer es una realidad y un problema clínico de gran magnitud. Asociados a esta realidad, han surgido nuevos abordajes, como la genómica funcional.

Figura 3.

Línea de tiempo ilustrativa sobre los hitos modernos y avances tecnológicos posteriores al año 2000^{19,20,45}.



La genómica funcional, según O’Laughlin y Gilbert, se esfuerza por dilucidar fenotipos celulares o biológicos para inferir las funciones genéticas. A través de la perturbación de genes se pueden analizar plataformas génicas de pérdida o de ganancia de función, ambas relevantes para la génesis tumoral y la progresión de la enfermedad. Algunas aplicaciones in vivo e in vitro de la genómica funcional como el desarrollo de las tecnologías de edición génica basadas en CRISPR (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas) y en proteínas asociadas como Cas9, han permitido avanzar aún más en el mapeo tumoral, así como en cribados más robustos de respuesta a medicamentos o fenotipos complejos^{46,47}.

El grupo de Li menciona que, a pesar de que los primeros desarrollos de manipulación de ADN

y ARN que surgieron en la década de 1970, los últimos 10 años han probado un desarrollo acelerado y la utilidad en aumento de las tecnologías de edición génica. Además, en su revisión recopilan aplicaciones de la tecnología de edición génica en varios modelos de enfermedad. En el caso de la investigación en cáncer, se mencionan algunos ejemplos previos de la aplicación de las plataformas de nucleasas de dedos de zinc (ZFN), nucleasas efectoras tipo activador de la transcripción (TALEN) y de la ya mencionada CRISPR/Cas9. Exponen en su revisión que el uso de CRISPR/Cas9 en el futuro puede contribuir de manera significativa al desarrollo de modelos tumorales y facilitar el avance de las terapias⁴⁸. Varios ejemplos de la aplicación de ensayos transversales del genoma mediante CRISPR/Cas9 y las herramientas genéticas que le precedieron fueron recopilados por el grupo de Afolabi y Wan. Entre los más interesantes están la integración de cribados de alto rendimiento, el descubrimiento computacional

de mutaciones y la edición génica mediada por CRISPR/Cas9. A través de estas estrategias que combinan varios de los avances tecnológicos desarrollados en esta revisión, se busca inducir mutaciones y expresiones proteicas que confieren perfiles de resistencia a medicamentos. Estos abordajes permiten incidir en barreras clínicas relevantes, como la resistencia a los medicamentos y el descubrimiento de objetivos terapéuticos novedosos⁴⁹.

Conclusiones

“...las promesas iniciales de estrategias de tratamiento personalizadas y basadas en precisión no se han materializado plenamente en el contexto clínico.”⁴⁵. La promesa de la llegada de la medicina de precisión en la oncología, presente y futura, es esperanzadora. No obstante, en los últimos años varios autores han reconocido importantes retos, así como razones por las que esta promesa potencialmente no se haya materializado por completo. Entre estas razones se ha mencionado el conocimiento aún limitado que tenemos sobre el rol del microambiente tumoral, así como la incapacidad para controlar procesos adaptativos intrínsecos que subyacen a la resistencia tumoral⁴⁵. Sin embargo, el surgimiento y maduración de la genómica oncológica, el inicio de los tratamientos oncológicos dirigidos y el constante desarrollo y refinamiento de métodos de secuenciación masiva son ejemplos de los avances abismales que se han logrado en el campo. Los hitos históricos cubiertos en esta revisión, que abarcan un período inferior a un siglo, son seguramente los pasos iniciales. Estos pasos han sido firmes y, como lo describen varios trabajos previos, a pesar de los retos y barreras que persisten, al desenvolver nuestro conocimiento molecular del cáncer el prospecto de aplicarlo se vuelve más tangible⁵⁰.

Una de las limitaciones de este estudio es la

abundancia bibliográfica y de trabajos sobre el tema. Abarcar la genómica tumoral desde un método narrativo probó ser útil, con una mirada histórica amplia se develan potencialmente las peculiaridades ontológicas para esta área de estudio. El principal reto, vigente hasta mediados del siglo XX, era la ausencia de información biológica y molecular que abarcara los mecanismos genómicos que conducen al cáncer. Actualmente, el reto está en incorporar los avances en genómica tumoral a los sistemas de salud, aumentar su accesibilidad y seguir desarrollando y fortaleciendo estrategias de manejo e integración de datos de manera masiva.

La creación de estrategias de perfilamiento avanzado de neoplasias con estrategias de Deep Learning y redes neurales artificiales es una de las propuestas más recientes y esperanzadoras. Prueba ser un interesante reto utilizar neoplasias específicas como ejes para el desarrollo continuo de tecnologías genómicas integradoras. Por ejemplo, Vera y su equipo exponen cómo la facilidad que confieren los melanomas para la toma de imágenes y biopsias, así como sus perfiles fisiopatológicos, podría ayudar a construir modelos de cuidado futuros multifacéticos. Modelos en los que se integren, de manera cuantitativa y cualitativa, datos de los pacientes, incluidos hallazgos genómicos, para acelerar y mejorar aún más las decisiones de diagnóstico y manejo⁵¹. Por otro lado, los avances genómicos se están incorporando en las guías de práctica clínica y fortaleciendo las herramientas clínicas, diagnósticas y terapéuticas de los grupos de trabajo en medicina de precisión oncológica⁵². Como lo menciona Ruiz-Patiño, las caracterizaciones genómicas profundas están permitiendo seleccionar tratamientos de manera específica, con información cada vez mayor para sustentar estas decisiones⁵³. Comprender el cáncer como una enfermedad del genoma, como se ha mencionado, ya es un paradigma. Los hallazgos de esta revisión apoyan esta noción; no obstante, también exponen la necesidad de seguir

superando no solo los obstáculos teóricos y científicos, sino también los de implementación, accesibilidad y transversalidad. El legado de los investigadores en genómica tumoral hoy nos

permite comprender esta patología compleja e históricamente retardadora de maneras antes impensadas.

Financiamiento Ninguno.

Conflicto de interés Los autores declaran no tener relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la elaboración del manuscrito.

Contribución de autoría Todos los autores colaboraron desde la concepción y el diseño de la revisión hasta la redacción del manuscrito y la revisión del contenido final.

Referencias

- Stafford N. Janet Rowley. BMJ [Internet]. 2014;348. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.g447>
- Fonseca-Montaña MA, Blancas S, Herrera-Montalvo LA, Hidalgo-Miranda A. Cancer Genomics. Arch Med Res. [Internet]. 2022;53(8):723-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2022.11.011>
- Yates LR, Campbell PJ. Evolution of the cancer genome. Nat Rev Genet. [Internet]. 2012;13(11):795-806. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrg3317>
- Lee-Six H. Somatic evolution in human blood and colon. Doctoral thesis University of Cambridge. 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.17863/CAM.37059>
- Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. Nature. [Internet]. 2009;458(7239):719-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature07943>
- Nowell C. The minute chromosome (Ph1) in chronic granulocytic leukemia. Blut. [Internet]. 1962;8(2):65-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/bf01630378>
- Rowley JD. A New Consistent Chromosomal Abnormality in Chronic Myelogenous Leukaemia identified by Quinacrine Fluorescence and Giemsa Staining. Nature. [Internet]. 1973;243(5405):290-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/243290a0>
- Groffen J, Stephenson J, Heisterkamp N, Deklein A, Bartram C, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. Cell. [Internet]. 1984;36(1):93-9. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(84\)90077-1](https://doi.org/10.1016/0092-8674(84)90077-1)
- Spector DH, Smith K, Padgett T, McCombe P, Roulland-Dussoix D, Moscovici C, et al. Uninfected avian cells contain RNA related to the transforming gene of avian sarcoma viruses. Cell. [Internet]. 1978;13(2):371-9. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(78\)90205-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(78)90205-2)
- Shampo MA, Kyle RA. J. Michael Bishop—Nobel Laureate in Medicine or Physiology. Mayo Clinic Proceedings. [Internet]. 2002;77(12):1312. Disponible en: <https://doi.org/10.4065/77.12.1312>
- Nowell PC. The Clonal Evolution of Tumor Cell Populations: Acquired genetic lability permits stepwise selection of variant

- sublines and underlies tumor progression. *Science*. [Internet]. 1976;194(4260):23-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.959840>
12. Rowley JD. Chromosome abnormalities in leukemia. *J Clin Oncol*. [Internet]. 1988;6(2):194-202. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.1988.6.2.194>
 13. Ribeiro IP, Melo JB, Carreira IM. Cytogenetics and Cytogenomics Evaluation in Cancer. *IJMS*. [Internet]. 2019;20(19):4711. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms20194711>
 14. Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H. Specific Enzymatic Amplification of DNA In Vitro: The Polymerase Chain Reaction. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. [Internet]. 1986;51(0):263-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/sqb.1986.051.01.032>
 15. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med*. [Internet]. 2001;344(11):783-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejm200103153441101>
 16. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. [Internet]. 1977;74(12):5463-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5463>
 17. International Human Genome Sequencing Consortium, Whitehead Institute for Biomedical Research, Center for Genome Research, Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. [Internet]. 2001;409(6822):860-921. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/35079657>
 18. Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends in Genetics*. [Internet]. 1993;9(4):138-41. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0168-9525\(93\)90209-z](https://doi.org/10.1016/0168-9525(93)90209-z)
 19. Rubin MA, Demichelis F. The Genomics of Prostate Cancer: A Historic Perspective. *Cold Spring Harb Perspect Med*. [Internet]. 2019;9(3):a034942. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034942>
 20. Casolino R, Beer PA, Chakravarty D, Davis MB, Malapelle U, Mazzarella L, et al. Interpreting and integrating genomic tests results in clinical cancer care: Overview and practical guidance. *CA Cancer J Clin*. [Internet]. 2024;74(3):264-85. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21825>
 21. Brlek P, Bulić L, Bračić M, Projić P, Škaro V, Shah N, et al. Implementing Whole Genome Sequencing (WGS) in Clinical Practice: Advantages, Challenges, and Future Perspectives. *Cells*. [Internet]. 2024;13(6):504. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells13060504>
 22. Heather JM, Chain B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics*. [Internet]. 2016;107(1):1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2015.11.003>
 23. Torres-Narvaez ES, Mendivelso-González DF, Artunduaga-Alvarado JA, Ortega-Recalde O. Cancer genomics and bioinformatics in Latin American countries: applications, challenges, and perspectives. *Front Oncol*. [Internet]. 2025;15:1584178. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1584178>
 24. Wang D, Liu B, Zhang Z. Accelerating the understanding of cancer biology through the lens of genomics. *Cell*. [Internet]. 2023;186(8):1755-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.015>

25. Berger MF, Mardis ER. The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. [Internet]. 2018;15(6):353-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0002-6>
26. De Las Salas B, Sánchez N, Gutiérrez L, Pérez S, Mercado V, Becerra P, et al. Investigación clínica en la era de la inmunoterapia y la genómica. *Med*. [Internet]. 2024;46(2):372-92. Disponible en: <https://doi.org/10.56050/01205498.2371>
27. Sakamoto Y, Sereewattanawoot S, Suzuki A. A new era of long-read sequencing for cancer genomics. *J Hum Genet*. [Internet]. 2020;65(1):3-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0658-5>
28. Valenti F, Falcone I, Ungania S, Desiderio F, Giacomini P, Bazzichetto C, et al. Precision Medicine and Melanoma: Multi-Omics Approaches to Monitoring the Immunotherapy Response. *IJMS*. [Internet]. 2021;22(8):3837. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22083837>
29. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Breast Cancer: A Molecularly Heterogenous Disease Needing Subtype-Specific Treatments. *Med Sci (Basel)*. [Internet]. 2020;8(1):18. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medsci8010018>
30. Liskova A, Samec M, Koklesova L, Giordano FA, Kubatka P, Golubnitschaja O. Liquid Biopsy is Instrumental for 3PM Dimensional Solutions in Cancer Management. *JCM*. [Internet]. 2020;9(9):2749. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm9092749>
31. Moldogazieva NT, Zavadskiy SP, Terentiev AA. Genomic Landscape of Liquid Biopsy for Hepatocellular Carcinoma Personalized Medicine. *Cancer Genomics Proteomics*. [Internet]. 2021;18(3 Suppl):369-83. Disponible en: <https://doi.org/10.21873/cgp.20266>
32. Cammarata G, De Miguel-Perez D, Russo A, Peleg A, Dolo V, Rolfo C, et al. Emerging noncoding RNAs contained in extracellular vesicles: rising stars as biomarkers in lung cancer liquid biopsy. *Ther Adv Med Oncol*. [Internet]. 2022;14:17588359221131229. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/17588359221131229>
33. Black JRM, McGranahan N. Genetic and non-genetic clonal diversity in cancer evolution. *Nat Rev Cancer*. [Internet]. 2021;21(6):379-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00336-2>
34. Mustachio LM, Roszik J. Single-Cell Sequencing: Current Applications in Precision Onco-Genomics and Cancer Therapeutics. *Cancers*. [Internet]. 2022;14(3):657. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers14030657>
35. Bowes AL, Tarabichi M, Pillay N, Van Loo P. Leveraging single-cell sequencing to unravel intratumour heterogeneity and tumour evolution in human cancers. *The Journal of Pathology*. [Internet]. 2022;257(4):466-78. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/path.5914>
36. Mulder NJ, Adebisi E, Adebisi M, Adeyemi S, Ahmed A, Ahmed R, et al. Development of Bioinformatics Infrastructure for Genomics Research. *Glob Heart*. [Internet]. 2017;12(2):91-98. Disponible en: <https://globalheartjournal.com/article/10.1016/j.ghheart.2017.01.005>
37. The ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature*. [Internet]. 2020;578(7793):82-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1969-6>

38. Pan D, Jia D. Application of Single-Cell Multi-Omics in Dissecting Cancer Cell Plasticity and Tumor Heterogeneity. *Front Mol Biosci*. [Internet]. 2021;8:757024. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.757024>
39. Neinavaie F, Ibrahim-Hashim A, Kramer AM, Brown JS, Richards CL. The Genomic Processes of Biological Invasions: From Invasive Species to Cancer Metastases and Back Again. *Front Ecol Evol*. [Internet]. 2021;9:681100. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fevo.2021.681100>
40. Williams ST, Wells G, Conroy S, Gagg H, Allen R, Rominiyi O, et al. Precision oncology using ex vivo technology: a step towards individualised cancer care? *Expert Rev Mol Med*. [Internet]. 2022;24:e39. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/erm.2022.32>
41. Cancer Genomics: The Road Ahead. *Cell*. [Internet]. 2013;155(1):9-10. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867413011513>
42. McVeigh TP, Hughes LM, Miller N, Sheehan M, Keane M, Sweeney KJ, et al. The impact of Oncotype DX testing on breast cancer management and chemotherapy prescribing patterns in a tertiary referral centre. *European Journal of Cancer*. [Internet]. 2014;50(16):2763-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.08.002>
43. Allemand C, Valerio AC, Calvo MF, Izbizky G, McLean I, Terrier F, et al. Impacto del Score de Recurrencia de 21 genes (Oncotype DX®) sobre la toma de decisión en tratamiento adyuvante: un estudio multicéntrico y colaborativo / Impact of the 21-gene Recurrence Score (Oncotype DX®) on decision-making in adjuvant treatment: a multicenter and collaborative study. *Rev Argent Mastología* [Internet]. 2024;42(154):13-27. Disponible en: <https://doi.org/10.29289/2594539420210026>
44. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. [Internet]. 2018;379(2):111-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710>
45. Carugo A, Draetta GF. Academic Discovery of Anticancer Drugs: Historic and Future Perspectives. *Annu Rev Cancer Biol*. [Internet]. 2019;3(1):385-408. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030518-055645>
46. Pich O, Bailey C, Watkins TBK, Zaccaria S, Jamal-Hanjani M, Swanton C. The translational challenges of precision oncology. *Cancer Cell*. [Internet]. 2022;40(5):458-78. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.04.002>
47. O'Loughlin TA, Gilbert LA. Functional Genomics for Cancer Research: Applications In Vivo and In Vitro. *Annu Rev Cancer Biol*. [Internet]. 2019;3(1):345-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030518-055742>
48. Kabadi A, McDonnell E, Frank CL, Drowley L. Applications of Functional Genomics for Drug Discovery. *SLAS Discov*. [Internet]. 2020;25(8):823-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2472555220902092>
49. Li H, Yang Y, Hong W, Huang M, Wu M, Zhao X. Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. *Sig Transduct Target Ther*. [Internet]. 2020;5(1):1. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0089-y>
50. Afolabi LO, Afolabi MO, Sani MM, Okunowo WO, Yan D, Chen L, et al. Exploiting the CRISPR-Cas9 gene-editing system for human cancers and immunotherapy. *Clin*

- & Trans Imm. [Internet]. 2021;10(6):e1286. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cti2.1286>
51. Tran B, Dancey JE, Kamel-Reid S, McPherson JD, Bedard PL, Brown AMK, et al. Cancer Genomics: Technology, Discovery, and Translation. JCO. [Internet]. 2012;30(6):647-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.2011.39.2316>
52. Vera J, Lai X, Baur A, Erdmann M, Gupta S, Guttà C, et al. Melanoma 2.0. Skin cancer as a paradigm for emerging diagnostic technologies, computational modelling and artificial intelligence. Briefings in Bioinformatics. [Internet]. 2022;23(6):bbac433. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/bib/bbac433>
53. Valent P, Orfao A, Kubicek S, Staber P, Haferlach T, Deininger M, et al. Precision Medicine in Hematology 2021: Definitions, Tools, Perspectives, and Open Questions. HemaSphere. [Internet]. 2021;5(3):e536. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000536>
54. Ruíz-Patiño A. Futuro de la oncología personalizada y el diagnóstico molecular. Med. [Internet]. 2024;46(2):442-50. Disponible en: <https://doi.org/10.56050/01205498.2375>