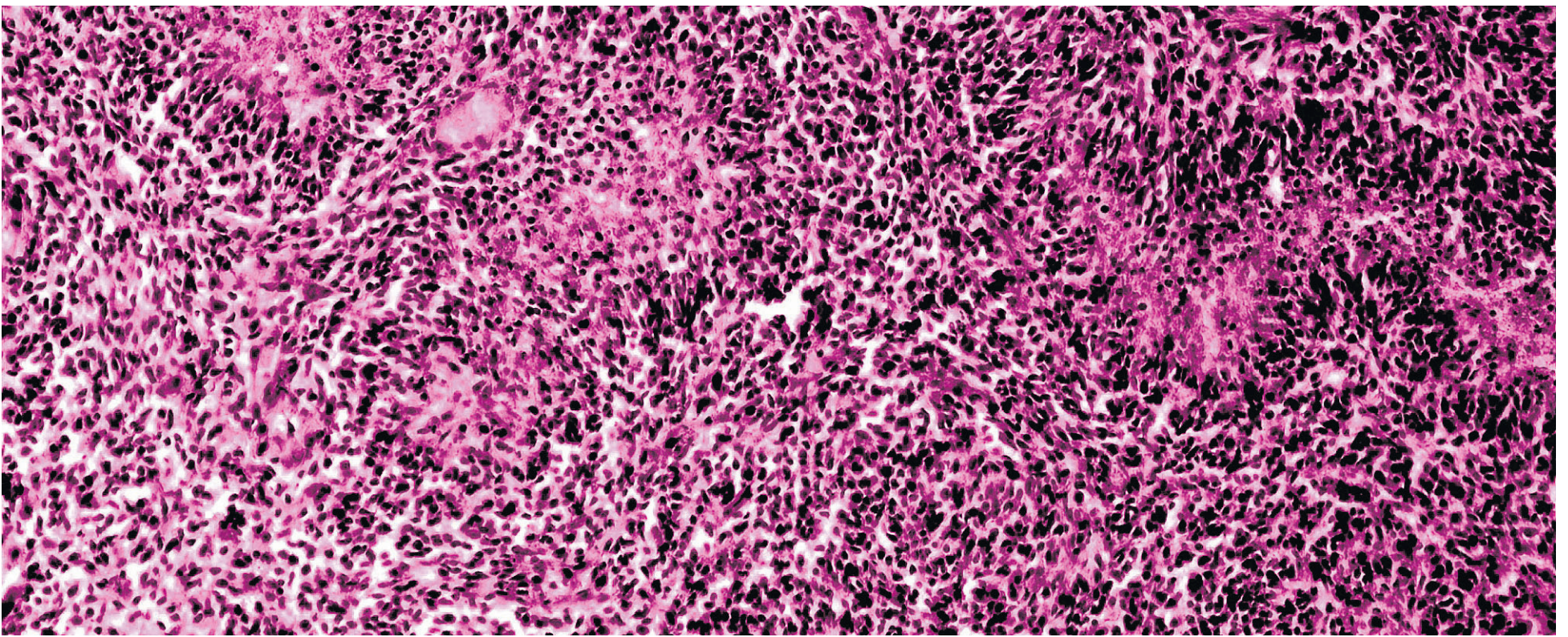


ONCOLOGÍA > VIAJE ALUCINANTE AL FONDO DE UN TUMOR

Cuando se habla de la teoría de la evolución de Darwin tiende a pensarse en aves, monos u hombres prehistóricos. Sin embargo, sus principios están presentes hasta en las más mínimas escalas. Recientes estudios han comprobado que dentro de un tumor pueden convivir diferentes poblaciones celulares adaptándose al entorno, luchando por sobrevivir, evolucionando. Este descubrimiento tiene además grandes implicaciones, ya que afecta a la base de las más recientes terapias oncológicas, a lo que se ha dado en llamar medicina personalizada. **TEXTO JESÚS MÉNDEZ**



Células de glioblastoma multiforme, el más común de los tumores cerebrales, vistas al microscopio. ALBERTO J. SCHUHMACHER

> LA HUELLA DE DARWIN A la vuelta de su último viaje en el 'Beagle', algo cambió definitivamente en la vida de Charles Darwin. No es que la vida del británico hubiera sido un bálsamo de salud, pero a partir de entonces su cuerpo se rebeló definitivamente, acumulando misteriosos síntomas hasta fallecer allá por 1882. Tiempo le dio para formular su archiconocida teoría de la Evolución en 'El origen de las especies', en la que se mezcla el azar de los cambios, la lucha por la vida, la selección natural. Y el tiempo ha hecho también que sus ideas no se limiten a la mera evolución biológica: sus aportaciones se encuentran detrás de contribuciones tan diversas como los principios marxistas, el superhombre nietzscheano, la literatura de Zola o la psicología evolutiva, que rastrea hasta el más mínimo de nuestros comportamientos oponiéndolo a la luz de la evolución.

Pero el tiempo no solo ha ampliado el foco de sus contribuciones, en ocasiones también lo ha reducido, perdiendo amplitud pero ganando en profundidad. Ahora sabemos que las ideas de Darwin sobre la evolución se encuentran hasta en las más mínimas es-

calas, que llegan hasta el nivel celular. Y que incluso el cáncer sigue en buena parte leyes darwinianas. Que las células de un tumor son, en el fondo, miembros de una comunidad compitiendo por sobrevivir. ¿Pudieron sus propias leyes, en un trasunto simbólico, engendrar un tumor que se fue esculpiendo a sí mismo y tras el que se ocultaban los misteriosos síntomas que terminaron con la vida de Darwin?

UNA ENFERMEDAD DE MIL CABEZAS En general, se acepta que el cáncer es una enfermedad de origen genético. Lo cual no quiere decir que sea hereditaria (un mínimo porcentaje lo es), sino que tiene su punto de partida en una alteración genética, un fallo en el ADN. De forma simplificada se diría que una célula, a medida que se divide, va acumulando errores hasta que se produce uno fatal, a partir del cual ya no es capaz de controlarse y comienza a dividirse sin freno. Lo cual, si se piensa bien, da lugar a dos conclusiones: una es que sería extraño que dos tumores acumulasen exactamente los mismos fallos, teniendo en cuenta la extraordinaria longitud del ADN. La otra es que así es exactamente como

opera la evolución: acumula cambios al azar, los selecciona si le ayudan a sobrevivir, los transmite.

Si la frase: «No hay enfermedades, sino enfermos» es de común referencia en el tratamiento de

LAS CÉLULAS DE UN TUMOR CANCERÍGENO SE COMPORTAN COMO MIEMBROS DE UNA COMUNIDAD COMPITIENDO POR SOBREVIVIR

muchos pacientes, en el caso del cáncer la sentencia llegaría entonces hasta el extremo: no solo hay enfermos y tipos de cáncer, sino que cada cáncer es en sí una entidad, una enfermedad propia; con sus características, sus peculiaridades, su forma de supervivencia y progresión.

El término 'cáncer' sería la cabeza de la Medusa, pero cada tumor individual, cada caso concreto, sería un cabello de la diosa, una serpiente con sus propios ojos, con su cabeza particular.

EL TUMOR QUE SE ESCULPE A SÍ MISMO Imaginemos que la mutación (el cambio en el ADN) considerada inicial -la que 'despierta' a la célula y la hace dividirse alocadamente- es una tribu africana de *Homo habilis*, uno de los antepasados del *Homo sapiens*. Supongamos, como así debió de suceder, que dentro de esa tribu aparecieron mutaciones posteriores que mejoraron la capacidad de supervivencia de sus integrantes, que en cierta forma los fueron 'perfeccionando'. Así aparecieron el erectus y el antecesor, hasta llegar al *Homo sapiens*.

Pensemos, además, que, a medida que evolucionaban, se iban desplazando, y así fueron llegando hasta Asia o hasta Europa. En cada caso encontraban un ambiente diferente, y fueron apareciendo otras mutaciones menores que hacían que estos homínidos tuvieran la piel más blanca, más oscura, los ojos más rasgados.

De una forma similar sucede en el cáncer. A una velocidad increíblemente mayor, las células cancerígenas van acumulando cambios que les permiten sobrevivir mejor a los ataques de nuestro sistema inmune, a la falta de oxígeno, a las inclemencias de su microambiente particular. Además,

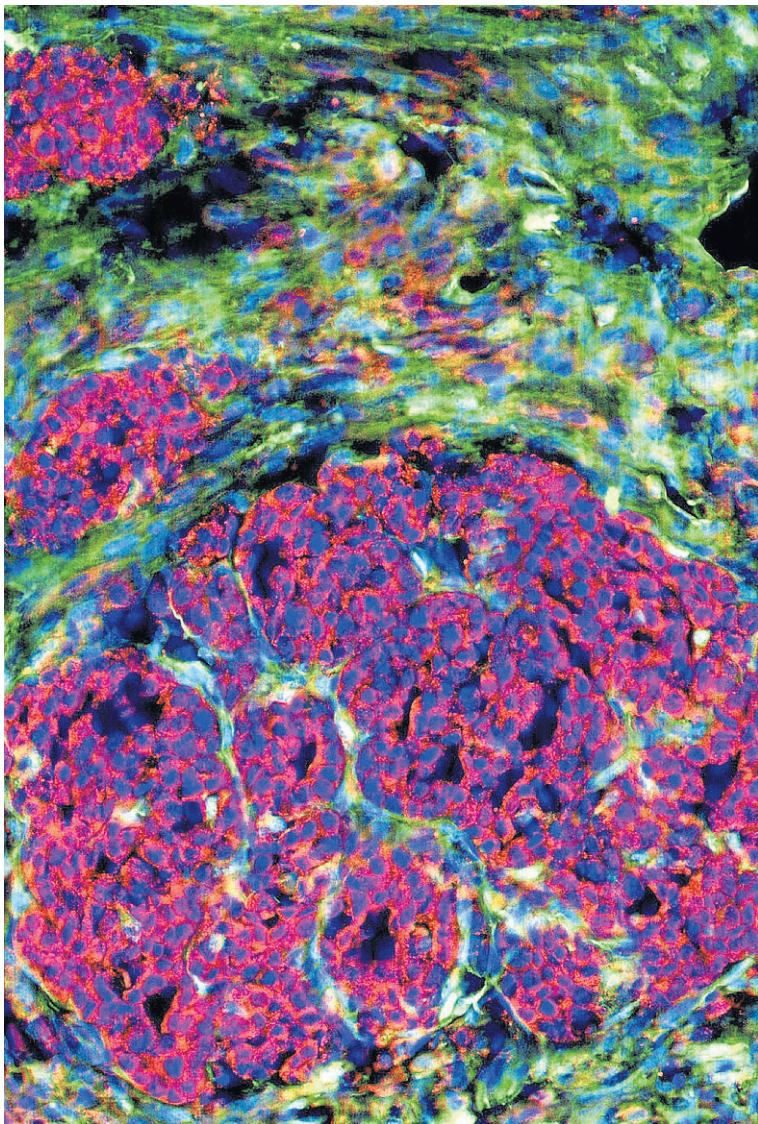
pueden sufrir mutaciones que les permitan escaparse de su África natal (el pulmón, la mama, un riñón) y viajar por toda la geografía corporal. Es decir, metastatizarse y emigrar por la sangre hacia otros territorios.

El resultado es que cada tumor evoluciona en el tiempo, transformándose a medida que crece y sigue dividiéndose. Y las consecuencias son varias y de suma importancia. Una tiene que ver con los tratamientos contra el cáncer: al igual que sucede con las bacterias, que pueden desarrollar mecanismos de resistencia a los antibióticos, las células de un tumor pueden hacerse resistentes a los fármacos empleados en la quimioterapia. De hecho, eso es lo que parece suceder en muchas de las recaídas que sufren los pacientes oncológicos. A pesar de una buena respuesta inicial -en la que el tumor puede llegar incluso a desaparecer de nuestra vista-, al cabo de unos meses o años vuelve a resurgir, si cabe con más fuerza que antes. ¿La explicación? Una pequeña población del tumor que es inmune a ese fármaco ha permanecido escondida pero incólume al tratamiento y, con el tiempo, ha vuelto a crecer descontroladamente. Con la nefasta particulari-

RESUMEN PARA LECTORES CON PRISA

- El cáncer sigue en buena parte leyes darwinianas. Las células cancerígenas son, en el fondo, miembros de una comunidad que compiten por sobrevivir.
- Con el tiempo, evolucionan y van acumulando cambios que les permiten adaptarse.

- Un mismo tumor puede albergar una gran variedad genética en su interior.
- Una población celular diferente puede permanecer inmune a un tratamiento exitoso en principio y resurgir después. Se investigan nuevas estrategias para evitarlo.



En rojo, células de un tumor de mama; en verde, tejido normal. A. J. SCHUHMACHER

HISTORIA DE UN TUMOR (A LA LUZ DE LA EVOLUCIÓN)

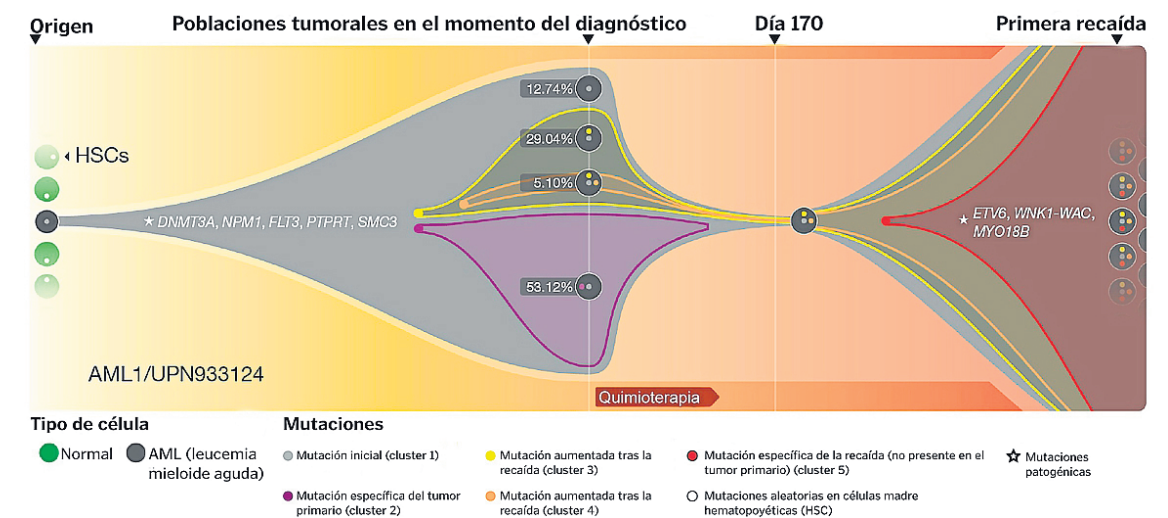
Al igual que la antropología nos permite reconstruir la historia de la evolución, las técnicas de biología molecular pueden ser usadas para retrotraer la historia natural de un tumor en particular. Esto es lo que hizo el grupo de Li Ding, de la Universidad de Washington, cuyos integrantes estudiaron a varios pacientes que sufrían un tipo particular de leucemia. Para determinar el genoma original analizaron una célula de la piel. Después secuenciaron el ADN de las células cancerígenas en el momento del diagnóstico, después del tratamiento con quimioterapia y tras la recaída, si esta se producía. La gráfica resultante es la crónica en el tiempo de una mujer incluida en el estudio: cuando tenía unos 50 años comenzó a quejarse de dolores de garganta y a sangrar con facilidad. Una biopsia de médula confirmó que padecía leucemia, por lo que fue tratada con quimioterapia y mediante un trasplante de células madre.

Aunque pareció haberse curado, a los once meses el tumor volvió a aparecer. Además, ya no respondió a ningún tratamiento y murió un año después.

En la imagen se puede ver cómo, a partir de una célula inicial, el tumor comienza a crecer (en gris), haciéndose cada vez mayor hasta el momento del diagnóstico (y el consecuente tratamiento). En ese instante se observan cuatro tipos de células diferentes (cuatro tribus). El tratamiento las reduce hasta hacerlas indetectables, pero un grupo pequeño de ellas, que ha resistido mejor la quimioterapia, comienza nuevamente a crecer. Ahora, todas las células son de un solo tipo, prácticamente inmune a la acción de los fármacos. El tumor se hace fuerte, incontrolable, y la mujer fallece.

En el fondo, el tumor se ha comportado casi como una infección, como una comunidad.

Evolución de las distintas poblaciones de células tumorales en una paciente con leucemia



DING L. ET AL. 'NATURE' 2012

dad de que nos obligará a descartar ese medicamento en concreto.

Otra de las consecuencias de la evolución es la tremenda variedad genética que un solo tumor puede albergar en su interior.

¿UN FRENO A LA MEDICINA PERSONALIZADA?

Como afirma Pablo Martínez, oncólogo en el hospital Vall d'Hebron de Barcelona, «en la última década ha habido indudables avances en el campo de la medicina personalizada». Hasta hace no mucho tiempo, sin embargo, la inmensa mayoría de los tratamientos de quimioterapia eran una suerte de cañonazos contra moscas. Apenas se sabía nada de las particularidades de cada tumor, por lo que se empleaban fármacos muy potentes pero muy poco selectivos, que producían numerosos efectos secundarios. Una de las grandes esperanzas –y que ya se está empleando en muchos casos– es la medicina personalizada. El estudio de las características de cada tumor permite seleccionar los fármacos más útiles para cada situación, lo que, por una parte, aumenta la eficacia y, por otra, evita efectos tóxicos innecesarios. Sin embargo, y a pesar de estas mejoras, los avances no han sido en muchos casos tan grandes como se podía esperar y, en ocasiones, a una gran respuesta inicial se sucedía una recaída posterior. Ahora, un reciente estudio ha confirmado lo que hace tiempo se intuía y sospechaba. Que cada tumor puede tener varias cabezas, y que de poco sirve acabar con algunas si no acabamos con todas.

Para conocer las características de un tumor, los clínicos piden una biopsia, una pequeña muestra de tejido que se piensa representa su totalidad. Pero si, como parece, Darwin 'está' en cada tumor, cada zona puede haber evolucionado de una forma diferente, y la biopsia puede resultar un tanto insuficiente: conoceríamos a los europeos pero apenas nada sobre los asiáticos o los africanos, y aún menos sobre el *Homo erectus* que seguramente pervive recóndito en algún lugar.

Un artículo reciente, publicado en la revista 'New England Journal of Medicine', ha estudiado este problema de una forma increíblemente exhaustiva (aun dejando de lado los cambios epigenéticos, que añadirían incluso más variedad). El grupo de Charles Swanton, del Cancer Research Institute, en Londres, analizó nueve regiones diferentes de un tumor de riñón, incluidas tres metástasis. Para ello

secuenció todo el ADN de cada zona, además de comprobar alteraciones en el número y forma de los cromosomas. Y lo que encontró era aún más sorprendente de lo que cabía esperar: en total había 128 mutaciones, pero solo la terce-

RECIENTES INVESTIGACIONES APUNTAN A QUE CADA TUMOR EVOLUCIONA EN EL TIEMPO, LO QUE PODRÍA EXPLICAR ALGUNAS RECAÍDAS

ra parte de ellas estaban en todas las regiones, y una cuarta parte aparecían solamente en un lugar. Las metástasis parecían provenir de una región en particular, y en general la evolución del tumor no había sido ni mucho menos lineal, sino en ramas, como un árbol (un sapiens del que surgen los europeos, los americanos). Pero, sobre todo, es que la biopsia inicial (la que se hubiera usado en un hospital) solo identificaba la mitad de los cambios acumulados. Es decir, que, en condiciones normales,

nuestra cámara solo mostraría la mitad del paisaje.

«El trabajo del equipo del doctor Swanton ha generado un debate importantísimo –comenta Martínez– al poner de relieve que el tumor no solo cambia evolutivamente con los tratamientos, sino que el mero hecho de 'sobrevivir' y adaptarse a un medio que le es hostil hace que exista un amplio patrón de alteraciones dentro de un mismo tumor, entre las distintas localizaciones y funcionando a la vez».

Por eso un cierto pesimismo ha invadido a la comunidad científica tras estos resultados. La medicina personalizada, en ciertos casos, puede estar más lejos de lo esperado. Sin embargo, hay refugio para cierto optimismo. Por un lado, la realidad es la que es. Si en ocasiones los avances no estaban siendo tan significativos como se esperaba, ahora sabemos una posible fuente de confusión: tenemos más información para luchar.

Martínez es de la opinión de que «con los métodos actuales se abre el camino al desarrollo de futuros tratamientos que quizás deban no solo bloquear un gen único sino la combinación de varios». Por otro, y como apunta Dan L. Longo en un editorial de la

misma revista, se ha visto que en los tumores aparece lo que se llama 'convergencia fenotípica'. Esto es, que hay genes que tienden a alterarse con un mismo resultado, aunque sea a través de mutaciones diferentes. Por tanto, terapias contra esos genes en particular podrían ser efectivas en un mayor número de casos. También que una estrategia posible podría ser no destruir el tumor, sino cronificarlo. Mantener a las células controladas sin dejar que otras, más resistentes, ocupen su lugar.

Lo dicho: la información no debiera ser solo fuente de pesimismo.

Y por cierto, para ser honestos, los misteriosos síntomas de Darwin al final de su vida no se debían seguramente a ningún tumor, sino a la enfermedad de Chagas que contrajo en su último viaje. No negarán, sin embargo, que hubiera sido un símbolo redondo.

Pero, como dijimos, la realidad es la que es. O, como se dice en los corrillos de los oncólogos: «Esto no es el principio del final, sino el final del principio».

EL AUTOR ES MÉDICO E INVESTIGADOR EN EL PROGRAMA DE EPIGENÉTICA Y BIOLOGÍA DEL CÁNCER DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE BELLVITGE. EN TWITTER: @DIXIT_CIENCIA