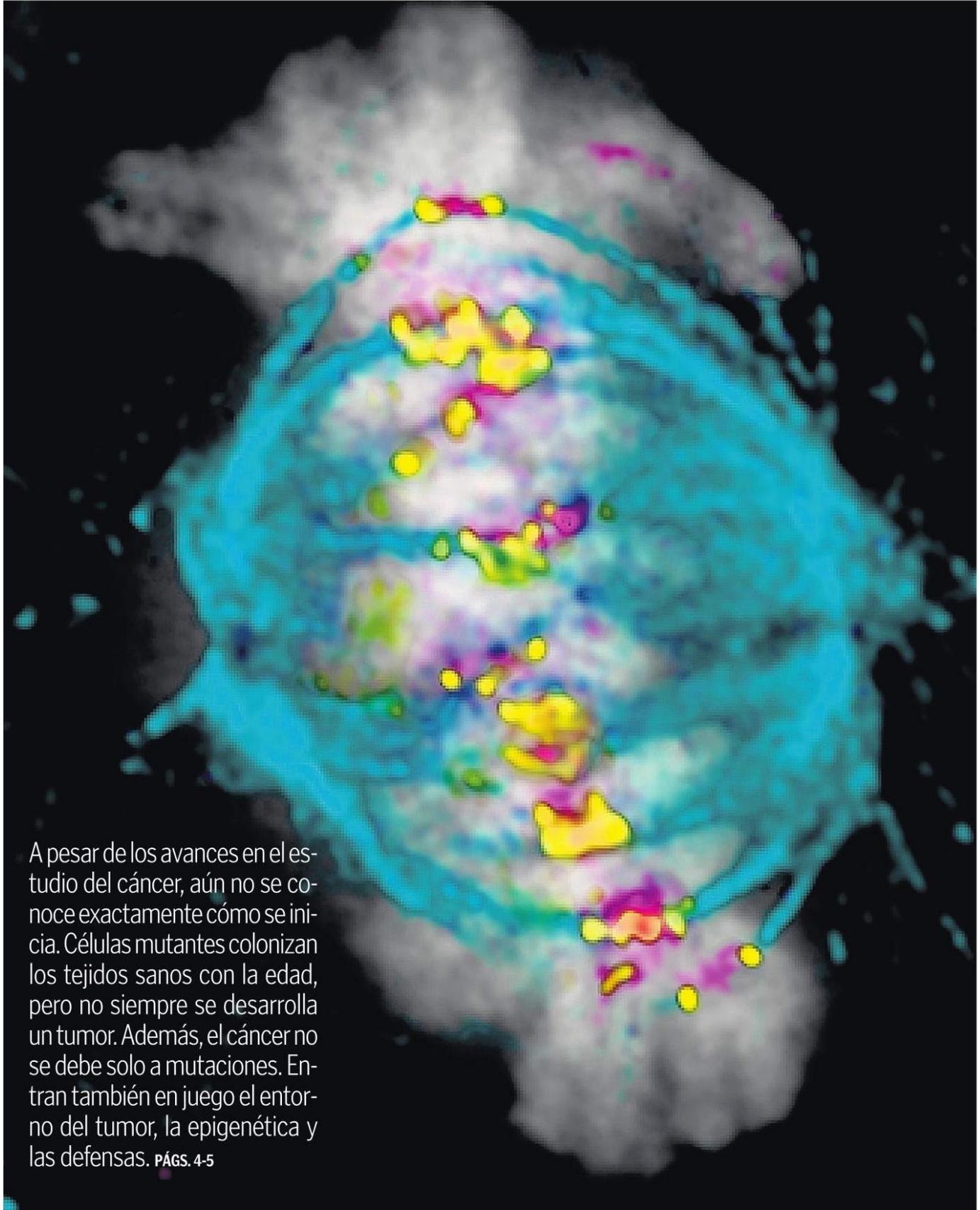


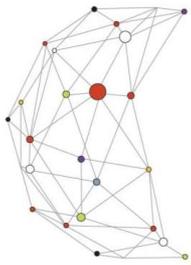
CÁNCER > EL BIG BANG TUMORAL



A pesar de los avances en el estudio del cáncer, aún no se conoce exactamente cómo se inicia. Células mutantes colonizan los tejidos sanos con la edad, pero no siempre se desarrolla un tumor. Además, el cáncer no se debe solo a mutaciones. Entran también en juego el entorno del tumor, la epigenética y las defensas. PÁGS. 4-5



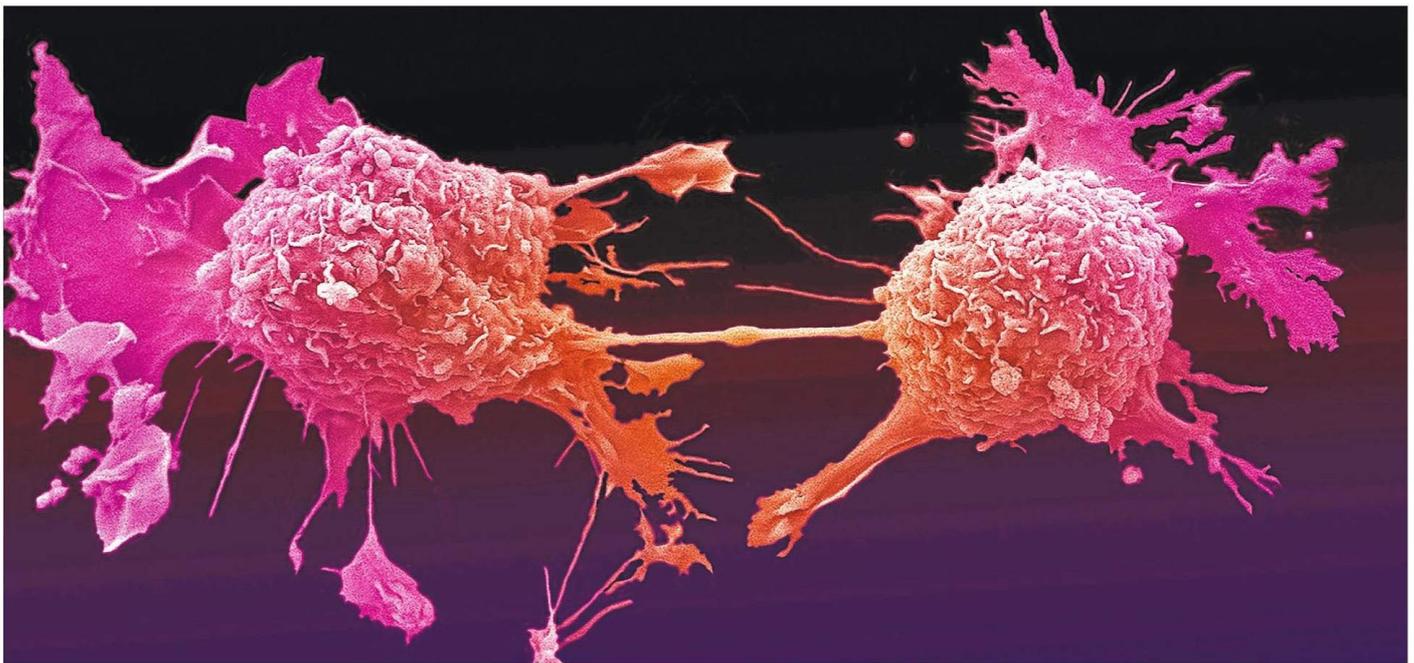
▶ 27 Noviembre, 2018



EN PORTADA

EN EL INICIO DEL CÁNCER > UNA LUPA PARA INVESTIGAR EL BIG BANG TUMORAL

El cáncer es una de las enfermedades más estudiadas, pero aún no se conocen el proceso y las condiciones exactas que lo inician. Sorprendentemente, un nuevo estudio publicado en la revista 'Science' ha encontrado que, en los esófagos de adultos sin cáncer, hasta la mitad de las células contiene alguna mutación cancerígena. Sus resultados invitan también a plantear nuevas teorías sobre el envejecimiento. TEXTO **JESÚS MÉNDEZ** | AGENCIA SINC



Células de cáncer de pulmón dividiéndose, unidas por un delgado hilo de citoplasma. ANNE WESTON/FRANCIS CRICK INSTITUTE

UNA EXTRAÑA OSCURIDAD
A pesar de los avances en el estudio del cáncer, permanece una extraña oscuridad sobre los mecanismos exactos de su comienzo: cuántas mutaciones hacen falta y cuáles son clave en cada órgano y tejido; cómo se acumulan, si basta con ellas o necesitan acompañarse de otros cambios en el genoma; y qué papel tiene el entorno que rodea a las células donde nace.

Su inicio es una suerte de Big Bang de la biología.

Ahora, gracias a la tecnología, científicos del Wellcome Sanger Institute y de la Universidad de Cambridge, en Inglaterra, han oteado la biografía genética de los tejidos y se han encontrado

varias sorpresas. Publican sus resultados en la revista 'Science'.

Con la edad, los tejidos sanos acumulan numerosos grupos de células con mutaciones típicas de cáncer. En el esófago de personas ancianas o de mediana edad, hasta más de la mitad de las células contiene algún tipo de cambio asociado al cáncer, lo que las hace dividirse más rápidamente que el resto. Aunque ya han dado un paso que las acerca al tumor, en la mayor parte de los casos no lo desarrollarán. ¿Por qué?

UNA SORPRESA EN EL ANÁLISIS «Lo sorprendente no es tanto que haya cambios en las células, sino lo extenso que es este fenó-

CIENTOS DE MUTACIONES SE ACUMULAN YA EN EL ESÓFAGO DE PERSONAS DE 20 AÑOS SIN CÁNCER, Y MÁS DE 2.000 A EDADES AVANZADAS

meno», asegura el bioquímico navarro Iñigo Martincorena, primer firmante del artículo y jefe de grupo en el Wellcome Sanger Institute.

En 2015 realizaron un trabajo parecido a partir de células de la piel. Vieron que, con la edad, una cuarta parte de ellas acumulaba mutaciones típicas de cáncer sin que este llegara a aparecer. «Pero quizás se trataba de un caso excepcional. La piel está muy expuesta al sol y podría ser que este provocara muchos más daños». De ahí que decidieran hacerlo con muestras de esófago, un tejido parecido pero interno, donde los cambios no tendrían que ver tanto con agresiones externas

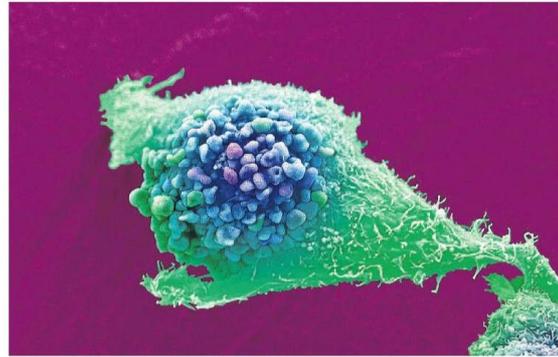
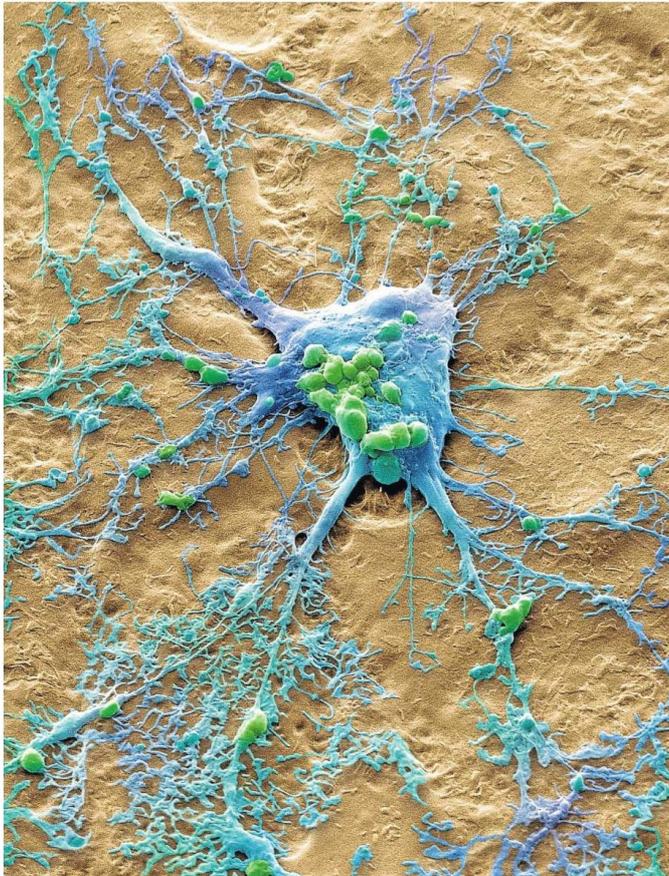
como con el proceso acumulativo de la edad.

A partir de muestras de esófago de nueve personas que habían fallecido por otras causas, analizaron mediante técnicas de secuenciación de ADN más de 800 pequeños fragmentos de tejido. Encontraron que a los 20 años de edad ya se acumulaban cientos de mutaciones, y que estas pasaban de 2.000 cuando se llegaba a edades avanzadas. Pero, sobre todo, encontraron cambios en hasta 14 genes típicamente relacionados con el cáncer sin que hubiera ningún indicio de que este se estuviera desarrollando.

«Son grupos pequeños de células que crecen más rápidamente»



► 27 Noviembre, 2018



Célula de cáncer de próstata que crece en un cultivo.

ANNE WESTON/FRANCIS CRICK INSTITUTE

LAS TEORÍAS DEL ORIGEN TUMORAL

NO SOLO MUTACIONES En los años cincuenta, los científicos Armitage y Doll propusieron un modelo estrictamente matemático del cáncer según el cual este debía superar entre seis y siete barreras de cualquier tipo para poder originarse. Varias décadas después, Bert Vogelstein popularizó su teoría secuencial del cáncer de colon, según la cual debían darse al menos cuatro o cinco mutaciones para que apareciera. El equipo de Martincorena ha observado que suelen acumularse al menos unas diez en promedio.

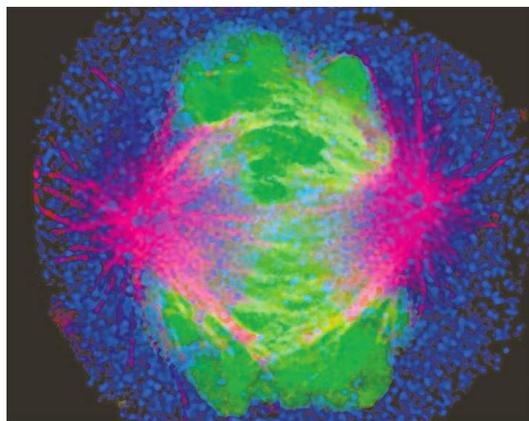
«Algunos científicos han visto en nuestro trabajo una prueba de que las mutaciones no son lo único que el cáncer necesita para iniciarse», comenta Martincorena. «Yo estoy de acuerdo en que hay otros elementos importantes, pero en realidad nuestro estudio no lo desmiente, porque la probabilidad de que una célula acumule el resto de mutaciones que parecen necesarias no está muy lejos de la incidencia de cáncer real».

El secuenciar el genoma de un tumor, por eso sabemos mucho de las mutaciones. También por eso sabemos poco de lo que pasa en los tejidos sanos. Hasta que la tecnología mejoró necesitábamos muchos miles de células con un mismo cambio para detectarlo».

Entre esos otros elementos, uno que se está estudiando mucho es el papel de nuestras defensas en la protección frente a los tumores, tras los recientes éxitos de la inmunoterapia contra el cáncer. La teoría dice que nuestro sistema inmunitario vigila si alguna célula se vuelve extraña y la ataca como protección. Solo cuando falla, el cáncer aparece.

Si es así, ¿por qué tantas células acumulan mutaciones sin que el sistema las detecte? «Es interesante», apunta Martincorena. «Parece que muchos de los cambios que se producen en las células no despiertan a las defensas. Es indudable que la inmunoterapia puede ser eficaz, pero quizá lo sea sobre todo cuando hay suficiente masa tumoral y no tanto en la vigilancia inicial». A favor de esta interpretación está el hecho de que en los pacientes inmunodeprimidos aumenta mucho la frecuencia de tumores relacionados con virus, pero menos de lo esperado la de otros tipos de cáncer.

ENTORNO Y EPIGENÉTICA Algunos de esos otros elementos son el entorno del tumor y la epigenética: las marcas que se depositan sobre el ADN. ¿Por qué su papel se conoce menos que el de las mutaciones? «En general, lo que conocemos está influenciado por lo que es posible técnicamente. Ahora es muy fá-

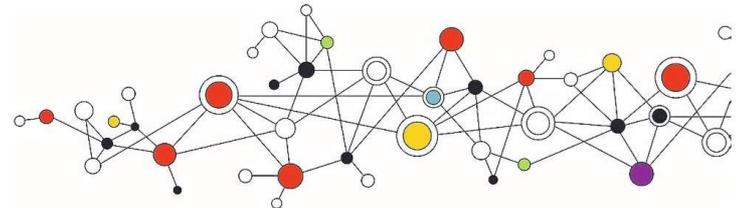


Célula de cáncer de piel.

ANNIE CAVANAGH

Protofase de la mitosis en células de cáncer HeLa.

PAUL ANDREWS/
UNIV. DUNDEE



te pero de forma bastante contenida y estable en el tiempo. Es como si algo los estuviera frenando», explica Martincorena. La imagen es la de un ecosistema donde algunas poblaciones tienen más fuerza pero entre todas se van ajustando y readaptando. «Una explicación podría ser la de la densidad celular», aventura. Si crecen excesivamente pueden perder acceso a nutrientes y eso las contiene, «pero en realidad no sabemos exactamente lo que está ocurriendo», reconoce.

Para Salvador Aznar, jefe del grupo de investigación sobre células madre y cáncer en el Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB), que no ha

UNA NUEVA VISIÓN DE LA EDAD

El estudio no se hizo buscando una aplicación directa, pero se intuyen algunas posibilidades para el futuro. Una de ellas tiene que ver con las nuevas promesas de la biopsia líquida, la posibilidad de detectar mutaciones cancerígenas en la sangre antes de que el cáncer se extienda. Si los tejidos sanos acumulan ya varias de ellas, podrían dar falsos positivos y alertar de la presencia de un cáncer que en realidad no está.

«Hay quien lo ha visto como algo negativo», reconoce Martincorena, «pero yo no lo interpreto así. Hemos visto que hay mutaciones que solo aparecen al final del proceso, cuando ya se ha originado el tumor. Si nos centramos en esas, podremos hacer que la técnica sea más fiable».

Martincorena apunta, aún con las debidas reservas, que en un futuro podrían buscarse terapias que, en lugar de atacar a las células mutantes, favorecieran al resto. Estas intervenciones preventivas son todavía un ejercicio especulativo. «Es una posibilidad», sostiene Aznar, «aunque es cierto que estamos aún muy lejos y que hay que ser cautos con eso».

El estudio también ha dado sorpresas que no tienen tanto que ver con el cáncer como con el proceso de envejecimiento en sí. «Es algo que se ha comentado poco del trabajo», asegura Martincorena. «Sabemos muchas cosas de las que suceden con la edad, pero no el mecanismo exacto por el que envejecemos». Una de las teorías más aceptadas es que con los años se van produciendo daños y mutaciones en las células que alteran su funcionamiento. «Pero esas células apenas desaparecen con el tiempo, por lo que difícilmente puede explicar todo el proceso», detalla.

Lo que han visto en su estudio es que no se trata tanto de células que empiezan a fallar, sino de lo contrario, de células que mutan y con ello crecen mejor. En un paralelismo con la teoría del gen egoísta que proclamaba Richard Dawkins, sería en este caso la de unas células egoístas, células más poderosas que, en su afán por expandirse, alteran y dañan el ecosistema en el que les ha tocado nacer. Eran varias las sorpresas.

participado en el estudio, «se trata de un trabajo muy bien hecho, con un análisis muy sofisticado. Tendemos a pensar que el tejido tumoral tiene mutaciones y el sano no, pero no es así. El tejido sano puede acumular algunos cambios y aparentar normalidad, pero ya no es un tejido normal».

¿Por qué entonces no hay más tumores? «Es una cuestión probabilística. Estas células ya tienen parte del camino recorrido, pero la probabilidad de que adquieran el resto de mutaciones que son necesarias es muy baja», explica Aznar.

Ahora bien, ¿es el cáncer una enfermedad que se deba exclusivamente a mutaciones?