



A pesar de las muchas investigaciones contra el cáncer, aún se desconoce qué sucede cuando se origina. Según Direna Alonso, que ha publicado en la revista Nature un reciente estudio sobre el inicio del cáncer de páncreas, la clave de este big bang es una combinación de genética y entorno.

“Queríamos saber qué pasa para que una célula normal inicie un cáncer”, resume la investigadora Direna Alonso Curbelo. El objetivo era en apariencia simple y, al mismo tiempo, paradójicamente ambicioso: “Hasta hace poco no se podía entender bien, porque las técnicas no lo permitían y solo podía estudiarse cuando ya era tarde. Pero conocer qué pasa en los momentos iniciales del cáncer es importantísimo para poder mejorar los diagnósticos y los tratamientos”.

El proyecto se inició hace seis años en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York, adonde llegó tras completar su tesis en el CNIO de Madrid. El propósito concreto era desentrañar el inicio del tipo más frecuente de cáncer de páncreas, particularmente sibilino y mortal. Ahora, mientras planifica su futuro, se publican los resultados en la revista Nature.

Esto es lo que han encontrado y esta es parte de su historia.

Los golpes del entorno

Se sabe mucho de los tumores una vez se desarrollan, pero el comienzo es una suerte de momento pequeño y oscuro con muchos interrogantes

El inicio del cáncer es un big bang de la biología.

Se sabe mucho de los tumores una vez se desarrollan, pero el comienzo es una suerte de momento pequeño y oscuro con muchos interrogantes. Por ejemplo, los tejidos sanos acumulan mutaciones, cambios en el ADN típico del cáncer con la edad, pero en la inmensa mayoría de las ocasiones se autolimitan y no van más allá. ¿De qué depende que vayan o no vayan más allá? La idea actual es que, para desarrollarse un tumor, una célula necesita recibir diversos golpes, superar una serie de obstáculos. Y esto, muchas veces, parece que no pasa únicamente por acumular mutaciones.

En el año 1985, el grupo de la investigadora Mina Bissell presentó unos experimentos sorprendentes. Usando un virus que provoca tumores en los pollos, comprobaron con cierto pasmo que solo aparecían en la zona de la inyección. Aunque se introdujera en la sangre, el virus solo actuaba en el lugar del pinchazo. Más aún: si la punción se hacía en un ala y al mismo tiempo se provocaba una herida en el ala contraria, entonces aparecían dos tumores, uno en cada una. El virus parecía necesitar que el entorno se rompiera.

Ese es uno de los obstáculos principales que el cáncer debe superar, el del microambiente o microentorno normal de las células, la arquitectura que les sirve de protección.

Y esa es una de las posibles explicaciones a por qué se ha curado el cáncer tantas veces en una placa de plástico de laboratorio. Porque allí se prescinde del entorno

El trabajo

La inmensa mayoría de los tumores de páncreas tienen una mutación muy agresiva en un gen llamado KRAS. Sin embargo, esta no parece suficiente para iniciar el cáncer, se necesita una agresión añadida. Generalmente esta agresión es una inflamación del entorno, como la que provoca una pancreatitis. Algo similar a la herida en el ala de los pollos. “Esto era algo que ya se sabía, lo había demostrado el grupo de Mariano Barbacid en el CNIO”, explica Alonso. Lo que no se sabía era qué pasaba cuando el tumor comenzaba.

Para estudiarlo usaron ratones con o sin la mutación a los que se sometía o no a un daño químico, la simulación en el laboratorio de una pancreatitis. Luego utilizaron todo un arsenal de técnicas para analizar lo que pasaba en el páncreas con la mutación o sin ella, cómo se comportaban frente al daño o en ausencia de él. Y, si se iniciaba el cáncer, qué sucedía al inicio y al final. Un estudio de casi todos los paisajes posibles.

Los resultados fueron tan contundentes como se esperaba: en general, ni la mutación ni el daño por sí solos daban lugar a tumores. Estos aparecían cuando las dos situaciones se combinaban. “Las células con la mutación se aprovechan de los mecanismos que usan los tejidos normales para repararse y regenerarse frente a la agresión, pero los desvían para iniciar el tumor”, explica Alonso. “Y esto encaja con la imagen que se tiene del cáncer como de una herida que no sana. Un tumor es la célula y sus circunstancias”.

El gran reto fue estudiar qué diferenciaba a la célula tumoral de la normal, qué sucedía para que en los ratones sin la mutación el páncreas se regenerase sin problemas y que los mutados, en cambio, iniciasen un cáncer fatal. “Encontramos casi 10 000 cambios entre uno y otro proceso”, asegura Alonso, “y demostramos que algunos de ellos no solo acompañaban al tumor, sino que contribuían a su formación”.

La inmensa mayoría de estos cambios no están en las letras o la secuencia de ADN, sino en las marcas químicas que se le asocian para que se enrolle de forma más o menos laxa. Son lo que se conoce como cambios epigenéticos (por encima de la genética). En general actúan abriendo o cerrando el ADN, permitiendo o impidiendo su lectura, y son claves para definir la identidad celular.

El ADN se abre en ciertas regiones para dar las instrucciones de reparación de la célula, y ahí

se desata el riesgo. La mutación aprovecha el momento en que la rendija asoma y abre las compuertas al descontrol. La imagen sería parecida a la de alguien que encuentra un coche con el motor encendido, la mutación en KRAS, y pretende robarlo, pero las puertas están cerradas y las ventanillas bajadas. Solo necesita que alguna se abra para poder llevárselo.

Solo que si lo consigue comprobará que no tenía frenos. “Y que lleva el GPS mal configurado”, precisa Alonso, así que además “lo llevará por el camino equivocado”.

Las aplicaciones y la continuación

Hay una pregunta repetitiva y ciertamente molesta que se les suele hacer a quienes se dedican a la ciencia básica, llamada así no por su sencillez sino por no dirigirse directamente a una aplicación concreta. La pregunta es: ¿esto para qué sirve?

Así pues: ¿esto para qué?

En un comentario que acompaña al artículo en la revista Nature, los investigadores australianos Sane Vassiliadis y Mark A. Dawson concluyen: “Dado que muchos de nuestros tejidos [...] tienen clones de células con mutaciones que están sometidos a daños del entorno, estos hallazgos pueden tener implicaciones de gran alcance. Sus resultados deberían formar la base de estudios futuros”.

Alonso tiene claras las posibles utilidades, y también varios de los escollos. Una es que abre la puerta a posibles tratamientos contra uno de los tumores más mortales y agresivos, aunque no sea sencillo. En el laboratorio probaron a evitar la activación de la mayor parte de los genes desviados, a mantener el freno del coche (hay fármacos que pueden hacer esto, los inhibidores de BRD4, en la jerga, aunque sus efectos son muy generales). “Esto era eficaz, pero también perjudicaba a la reparación del órgano”, explica. “Ahora necesitamos identificar dianas concretas y específicas del tumor que podamos atacar con éxito”.

Otra posible aplicación es el diagnóstico precoz, detectar el tumor antes de que dé síntomas y multiplicar así las opciones de curación (el principal problema del cáncer de páncreas es que suele detectarse demasiado tarde). “Si conocemos qué señales aparecen al inicio podríamos

buscarlas en la sangre”, apunta Alonso. Este análisis, conocido como biopsia líquida, es una de las esperanzas en la lucha contra el cáncer, pero tiene dificultades. Por ejemplo, se necesitan señales que aparezcan en el tumor y solo allí, para evitar así un aluvión de posibles diagnósticos falsos.

Alonso es plenamente consciente, de ahí que hicieran “un esfuerzo por distinguirlo de otros procesos como los de una pancreatitis”. También reconoce que ese no era su objetivo principal y que “hay otros grupos que son especialistas en eso”. Lo que sí tiene claro es que “entender lo que pasa en las células es el primer paso para poder llegar a ello”.

La siguiente pregunta es: ¿y ahora qué?

“Los objetivos son tres”, resume Alonso. “Quiero estudiar cuáles son los genes alterados más importantes en el tumor, cuál es la célula concreta que lo origina y entender mejor las señales del ambiente, lo cual servirá seguramente para mejorar los tratamientos de inmunoterapia”. Y todo eso, si es posible, quiere hacerlo en España. “Mi ilusión es ser científica y no tener que renunciar a mi país. No quiero volver a España a jubilarme”.

El origen y el entorno: una biografía

La frase que encabeza este artículo es la que preside también la tesis doctoral de Direna Alonso, una tesis sobre el melanoma o cáncer de piel realizada en el CNIO de Madrid. La firma José Miguel Alonso Fernández-Aceytuno, un reconocido arquitecto y paisajista canario, quien murió por un melanoma en 2004. Y que era el padre de la investigadora.

Como en tantas otras biografías, “yo no tenía una vocación clara”, reconoce Alonso. “Me gustaban muchas cosas y recuerdo pensar de forma ñoña que quería dedicarme a algo que mejorase el mundo. Mi padre me dijo entonces: cualquier trabajo que hagas podría mejorar el mundo, es la actitud lo que cuenta”.

Una vez decidido que estudiaría algo relacionado con la salud, escogió Farmacia “porque mezclaba muchos aspectos” y fue en segundo de carrera cuando a su padre le diagnosticaron el tumor.

“Fue muy duro”, reconoce Alonso, aún emocionada cuando piensa en ello. “Recuerdo la sensación de frustración al ver que en los libros de texto no estaba la solución a lo que le pasaba a mi padre”. Fue entonces cuando decidió que quería investigar sobre el cáncer. Y justo mientras estaba en conversaciones para entrar en el CNIO, el centro empezaba una línea de investigación sobre melanoma dirigida por la científica Marisol Soengas. Alonso se unió a su grupo.

“Desde entonces se han desarrollado varios tratamientos contra el melanoma, pero por entonces apenas había nada”, explica Alonso. “Y el cáncer de páncreas está hoy como lo estaba el melanoma antes”. En esa línea quiere continuar.

Creo que debemos empezar a valorar y visibilizar mucho más el fracaso como algo natural en la investigación. No somos solo nuestro currículum y nuestras publicaciones, Direna Alonso

“Afortunadamente, he conseguido una beca de “la Caixa”, que sirve de ayuda para pasar de ser investigadora posdoctoral a iniciar un grupo propio de investigación”. Esa beca es la que le puede facilitar continuar el proyecto, pero obtenerla no fue un proceso sencillo. “Creo que debemos empezar a valorar y visibilizar mucho más el fracaso como algo natural en la investigación”, comenta.

“Es cierto que conseguí esta beca, pero también me han rechazado otras. Una cosa que me parece positiva es que en este caso la concedieron antes incluso de que este trabajo estuviera aceptado para ser publicado. Aunque importante, los investigadores no somos solo nuestro currículum y nuestras publicaciones”.

Ahora su ilusión es volver a España, aunque aún no tiene nada decidido. “La cantidad de inversión que ha tenido este proyecto en Estados Unidos ha sido brutal. En otros lugares habría sido seguramente el único proyecto de todo el laboratorio, no una línea más”, reconoce. “Pero en España hay grupos punteros que están haciendo trabajos muy importantes con mucha menos financiación. Ojalá hubiera más, pero tenemos que quitarnos complejos, fuera se nos valora mucho”.

Al final de la conversación se le pregunta casi de pasada por qué eligió Nueva York después de

Un tumor es la célula y sus circunstancias.

Última actualización: Jueves, 08 Abril 2021 18:55

Visto: 574

Madrid. “Ya había estado durante unos meses mientras hacía la tesis”, contesta. “Es una ciudad donde pasan muchas cosas, tanto a nivel científico como cultural. El laboratorio al que vine era grande, trataba muchos temas y dejaba bastante libertad. Pero además tenía fama de divertido. Y, bueno, el entorno nos influye a las personas, no solo a las células”. Abril 07/2021 (SINC). Cortesía: <http://www.sld.cu/>

[#CubaEduca](#) [#CubaPorLaVida](#) [#CubaSalva](#)