

¿Es posible predecir el éxito de los tratamientos de cáncer de mama?

El mundo continúa sufriendo los estragos de la pandemia y los titulares están inundados de noticias de la COVID-19. Pero otras enfermedades de severidad también persisten, y traen consigo muertes y disminución de la calidad de vida de los pacientes.

Por Tania Valbuena
Fotos 123RF

"Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), solo en 2020 se diagnosticaron alrededor de 2,3 millones de casos de cáncer de seno (o mama) y 685.000 pacientes fallecieron por esta enfermedad".

A su vez, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) reportó que en América Latina y el Caribe el cáncer de mama es el más común entre las mujeres y es el segundo en mortalidad. En Colombia, de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Salud (INS), este tipo de cáncer es el de mayor incidencia y el que más muertes ocasiona en la población femenina. Las estadísticas también estiman que cerca de un 30 por ciento de pacientes con cáncer de mama en estadio temprano **vuelve a presentar** cáncer en la misma zona en la que empezó luego del tratamiento, lo cual demuestra resistencia a las terapias convencionales.

Pensando en brindar nuevos alcances para abordar la recurrencia de la enfermedad, un equipo conformado por investigadoras con formación en biología de la Universidad del Rosario y la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (UPTC) evaluó si los niveles de inestabilidad cromosómica (CIN, del inglés *chromosome Instability*) y de heterogeneidad clonal (CH, del inglés *clonal Heterogeneity*) podían incidir de alguna forma en la respuesta de las pacientes de cáncer de mama a los tratamientos. El trabajo titulado *Role of chromosomal instability and clonal heterogeneity in the therapy response of breast cancer cell lines (Inestabilidad cromosómica y heterogeneidad clonal en la respuesta terapéutica de las líneas celulares de cáncer de mama)* se publicó



en la revista *Cancer Biology and Medicine* en diciembre de 2020.

Una enfermedad que resiste a tratamientos

De acuerdo con la Liga Colombiana Contra el Cáncer, el **cáncer de mama** consiste en la proliferación anormal de células mamarias malignas que conduce al crecimiento descontrolado de un tumor dentro en la zona, que posteriormente tiene la capacidad de invadir a otros órganos.

Este comportamiento anómalo puede empezar en distintas partes de la mama: en los lobulillos (válvulas que producen leche), en los conductos (tubos que transportan leche al pezón), y en el tejido conectivo (el tejido

fibroso que rodea y sostiene a todo el conjunto de partes). La mayoría de los tipos de cáncer reportados empiezan en las dos primeras. Cuando las células tumorales se diseminan a otras partes del cuerpo a través de los vasos sanguíneos y linfáticos, se habla de metástasis.

Las células cancerosas en la zona pectoral normalmente forman un tumor que a menudo se puede observar en una radiografía o se puede palpar como una masa o bulto. Si se trata de un tumor maligno se aborda de diferentes maneras dependiendo de su tipo y del grado de diseminación.

El protocolo de tratamiento usual para las pacientes con esta enfermedad puede comprender procedimientos quirúrgicos, quimioterapias, terapias hormonales, terapias biológicas y radioterapias. **Pero el problema surge cuando la respuesta no es la esperada.**

“El cáncer mamario se caracteriza por ser una enfermedad muy heterogénea; la principal limitante es la gran resistencia

o poca respuesta a las terapias”, dijo a *Divulgación Científica* Victoria Eugenia Villegas, profesora y coordinadora de la maestría de Ciencias Naturales de la Facultad de Ciencias Naturales de la U. Rosario, una de las autoras del estudio.

Buscando soluciones en líneas celulares

Para entender mejor la enfermedad (y su resistencia a tratamientos) desde el punto de vista de lo que ocurre al interior de la célula, las investigadoras escogieron como modelo de estudio las líneas celulares (*cell lines*) representativas de cuatro subtipos tumorales: Luminal A, Luminal B, HER2 positivo y triple negativo. Al ser una enfermedad de células diversas o heterogénea, se necesitaron muestras de todos estos subtipos con el fin de lograr una amplia representatividad.

Cada uno de estos subtipos tumorales se caracteriza por la presencia o ausencia de ciertas proteínas, como los receptores de estrógeno α ($ER\alpha$) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Su respuesta a terapias, en ese sentido, es independiente.

“Cada persona responde de manera diferente a la terapia y eso para nosotros es muy importante porque el tratamiento debe ser personalizado”, explicó Villegas.

A las células tumorales se les aplicaron distintos tratamientos: terapia endocrina hormonal, quimioterapia, terapia de blanco-específico (o dirigida) y terapia combinada.

El equipo evaluó si tales tratamientos inducían una mayor o menor CIN y CH y si eso estaba relacionado con un incremento de las células tumorales o, por el contrario, con una mayor mortalidad de ellas.

Ambas consecuencias apuntan a respuestas distintas a la terapia, ya que si las células aumentan, esta situación significaría resistencia al tratamiento, mientras que en el caso contrario (muerte de células tumorales) indicaría respuesta favorable al tratamiento.

A partir de este hallazgo, concluyeron que no todos (los tumores) responden de la misma manera a los tratamientos, sino que depende de las características específicas del cáncer.

Dependiendo del subtipo tumoral del cáncer, ciertos tratamientos funcionarán mejor -y otros no lo harán- permitiendo la proliferación de células cancerígenas. Esta respuesta está directamente relacionada con los niveles de CIN. Por encima y por debajo de ciertos umbrales, las células responden al tratamiento o muestran resistencia al mismo, según sea el caso.

Las investigadoras analizaron la variabilidad CIN de célula a célula en el número o estructura de los cromosomas, usando el método de análisis citogenético molecular por hibridación fluorescente *in situ* (FISH), una técnica para visualizar y mapear el material genético en las células de un individuo.

“Las metodologías que usamos en esta investigación nos permitieron no solo evaluar la CIN célula a célula, sino también evaluar la CH, siendo esta una característica del cáncer de mama en muchos casos relacionada con la resistencia a los tratamientos”, sostuvo Sandra Milena Rondón, investigadora en citogenética, biología celular y cáncer de la Escuela de Ciencias Biológicas de la UPTC, quien también participó en el estudio.



Método FISH para medir CIN

FISH (utilizando sondas centroméricas) es el método más comúnmente empleado para evaluar el CIN numérico en células tumorales, de acuerdo con el trabajo de Villegas y Rondón. Los principales beneficios de este enfoque son, entre otros, que permite evaluar cientos de células a la vez y permite una medición precisa de la heterogeneidad de célula a célula dentro del tumor.

Inestabilidad cromosómica (CIN)

De acuerdo con el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI), es un desequilibrio genómico que se presenta cuando una célula tiene un número anormal de cromosomas. Los humanos tenemos 46 cromosomas en nuestras células. En cáncer, estas adquieren alteraciones en número de cromosomas o de estructura. En células tumorales, en lugar de tener 46, algunas tienen 47, 45, 48, 50, hasta 80 cromosomas.

Heterogeneidad clonal (CH)

También conocida por investigadores como **heterogeneidad tumoral**, alude a que diferentes células tumorales pueden mostrar distintos perfiles morfológicos y fenotípicos, incluyendo morfología celular, expresión génica, metabolismo, motilidad, proliferación y potencial metastásico dentro o fuera de los tumores. Esta heterogeneidad deriva en importantes desafíos en el diseño de tratamientos eficaces.

Del laboratorio a la clínica

Estos hallazgos son una contribución inicial para lograr avances hacia mejores y más efectivos tratamientos de cáncer de mama, así como para incrementar la calidad de vida de los pacientes que sufren de este mal.

Antes de que este método pase a aplicarse como una forma real de predecir el éxito o fracaso de un tratamiento, hay que seguir un proceso regular.

“El siguiente paso es confirmar los resultados obtenidos en líneas celulares estudiando un grupo de pacientes con diferentes subtipos tumorales. La idea es poder evaluar en estas pacientes la presencia de CIN y CH, y establecer correlaciones entre estas, el pronóstico y la respuesta a la terapia”, refirió Rondón.

El objetivo es lograr resultados en una muestra ‘gigante’ pensando, en un futuro, en predecir la respuesta a las terapias dependiendo de las características específicas de cada paciente.

“Por ejemplo, una paciente que muestre inestabilidad cromosómica mayor del 70 por ciento podría ser tratada con una terapia determinada que le permita mejorar su respuesta, no generar resistencia y reducir así los efectos secundarios”, explicó la experta.

El estudio es relevante tomando en cuenta que la quimioterapia tiene efectos secundarios que afectan tanto células tumorales como normales, que van desde náuseas y vómitos hasta pérdida de glóbulos rojos y cabello. Comprender la heterogeneidad clonal nos permitiría generar terapias personalizadas mucho más precisas para un mayor bienestar de los pacientes.

Tanto Villegas como Rondón fueron enfáticas en aclarar que no son médicas, sino que se ocupan de interpretar fenómenos biológicos. “La investigación básica es fundamental para su posterior aplicación en la clínica, aumentar nuestro conocimiento de la biología del cáncer y el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad”, concluyó Rondón.

“Son igualmente importantes la investigación básica y clínica, ambas están en pro de incrementar el conocimiento dirigido a mejorar la calidad de vida”, recalcó Villegas.

Investigación básica

- Amplía el conocimiento.
- Responde al porqué, qué y cómo.
- Aumenta la comprensión de los principios fundamentales.
- No tiene objetivos clínicos inmediatos.
- Puede no resultar en una invención o una solución inmediata.
- En la salud puede incluir estudios *in vitro* e *in vivo*.

Investigación clínica

- Aplica el conocimiento a la salud de las personas.
- Evalúa productos o procedimientos específicos aplicados a la salud.
- Es un procedimiento cercano a la comercialización de productos o tratamientos de salud.
- Resuelve problemas específicos.



Victoria Eugenia Villegas, profesora y coordinadora de la maestría de Ciencias Naturales de la Facultad de Ciencias Naturales de la U. Rosario, explica que cada persona responde de manera diferente a la terapia y eso es muy importante porque el tratamiento debe ser personalizado.



Sandra Milena Rondón, investigadora en citogenética, biología celular y cáncer de la Escuela de Ciencias Biológicas de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, indicó que una paciente que muestre inestabilidad cromosómica mayor del 70 por ciento podría ser tratada con una terapia determinada que le permita mejorar su respuesta, no generar resistencia y reducir así los efectos secundarios.



Un problema latente y masivo

La calidad de vida, mencionada por las investigadoras en más de una ocasión, es un concepto altamente relevante. Cabe indicar que la OMS contabilizó, a fines del 2020, a 7,8 millones de mujeres a las que en los anteriores cinco años se les había diagnosticado cáncer de mama y seguían con vida, lo que hace que este cáncer sea el de mayor prevalencia en el mundo y que muchas mujeres en estos momentos se encuentren enfrentando tratamientos.

Se estima que a nivel mundial los “años de vida perdidos ajustados en función de la discapacidad” (Avad) en mujeres con cáncer de mama superan a los debidos en cualquier otro tipo de cáncer. El cáncer de mama afecta a las mujeres de cualquier edad después de la pubertad en todos los países del mundo, pero las tasas aumentan en su vida adulta. ■