

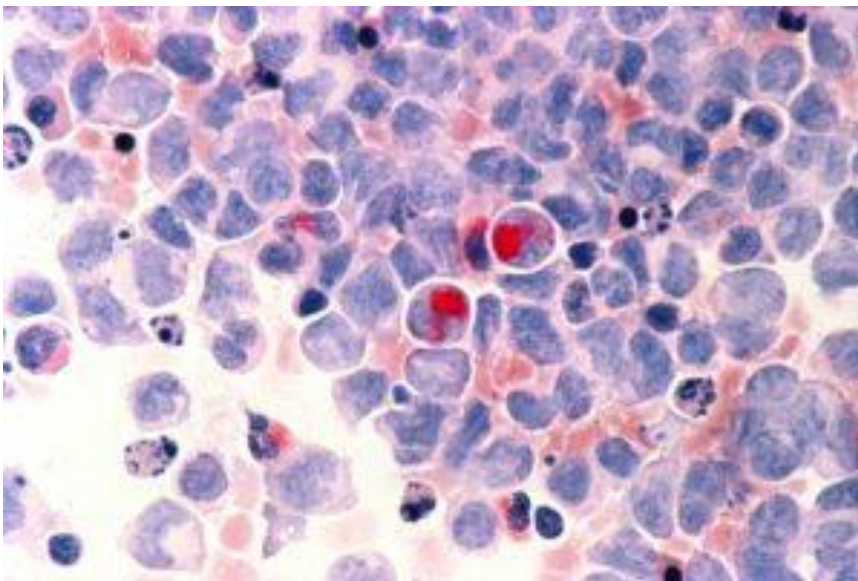
Suscríbete a Genotipia

## Células tumorales con el mismo ADN pueden comportarse de forma diferente

PUBLICADO EL ENERO 10, 2022

Amparo Tolosa, Genotipia

Un estudio de la Universidad de Melbourne, en Australia, muestra que células tumorales con el mismo perfil genético pueden comportarse de diferente forma, lo que contribuye al desarrollo de resistencia a los tratamientos. El estudio, publicado en la revista *Nature*, identifica un mecanismo, no genético pero sí heredable a nivel celular, por el que pueden evolucionar los tumores, que abre nuevas vías de investigación para mejorar la forma en la que se aborda el cáncer y su tratamiento.



Un reciente estudio ha identificado un mecanismo no genético pero heredable a nivel celular, por el que pueden evolucionar los tumores en relación a la aparición de resistencia a los tratamientos. Imagen: Células humanas con leucemia mieloide aguda. Laboratorio del Dr. Liotta. *National Cancer Institute. NCI visuals. National Institute of Health, EEUU.* Conocer cómo y por qué evolucionan los tumores es un paso necesario para poder adaptar y ofrecer soluciones terapéuticas dirigidas a cada tumor. Gracias al desarrollo de la genómica y al análisis detallado de los tumores de múltiples pacientes, cada vez existen más terapias dirigidas a cambios genéticos específicos presentes en ciertas células tumorales.

Identificar estos cambios genéticos es muy relevante, especialmente cuando están asociados a la aparición de resistencia al tratamiento. No obstante, existen también otros mecanismos por los que las células tumorales pueden sobrevivir a un tratamiento concreto que no implican cambios genéticos. Prueba de ello es que en un 40% de los tumores que muestran recaídas tras una respuesta inicial frente al tratamiento no se identifican nuevas mutaciones asociadas a la resistencia posterior.

Para investigar los mecanismos no genéticos que pueden intervenir en la evolución de un tumor y el desarrollo de resistencia al tratamiento, el equipo de investigadores de la Universidad de Melbourne dirigido por Mark Dawson, ha utilizado un tipo de cáncer estable a nivel genético: la leucemia aguda causada por la alteración del gen *MLL1*.

Los investigadores generaron tres líneas genéticamente diferentes de este tipo leucemia y analizaron en detalle su evolución, tanto *in vitro* como *in vivo*, tras trasplantar estas líneas (de forma independiente o combinada) en ratones. Para realizar este seguimiento, el equipo utilizó una tecnología que otorga un código de barras molecular a cada célula y permite identificarla (y a sus descendientes) de forma individual, a través de la secuenciación de su ARN, aunque su genoma sea idéntico al de las demás. Esta herramienta permite identificar el patrón de expresión génica de cada célula y monitorizar cómo influye en el comportamiento del cáncer.

Tras rastrear miles de células tumorales los investigadores llegaron a diferentes resultados. En primer lugar, el equipo ha encontrado evidencias de que la dominancia de ciertos clones de células tumorales es una característica intrínseca de las células que se puede transmitir de una célula a sus células hijas sin que implique un programa de expresión génica uniforme. Es decir, que pese a tener una misma composición genética, hay poblaciones de células tumorales que prevalecen sobre otras.

Hasta ahora, se había descrito como mecanismo no genético implicado en el desarrollo de resistencia al tratamiento el hecho de que aleatoriamente, algunas células del tumor entren en un estado de resistencia al tratamiento que favorece su supervivencia frente a otras de la misma composición genética. El nuevo estudio plantea un mecanismo no genético que es transmitido de unas células a sus células hijas (y por tanto heredable a nivel celular).

Además, los investigadores han identificado al gen *Slpi* como un regulador de la leucemia mieloide aguda. Los clones de células tumorales que mostraron dominancia presentaban un aumento de expresión de esta molécula de función antiinflamatoria, unido a la represión de ciertos genes relacionados con la respuesta inmunitaria.

Por último, el equipo señala que la presencia de patrones de expresión heterogéneos dentro de una misma población clonal de células tumorales favorece tanto la supervivencia del clon en diferentes tejidos y microambientes como en presencia de otras poblaciones potencialmente competidoras.

Los resultados del trabajo plantean la necesidad de considerar la evolución del cáncer desde una perspectiva global que considere la participación no solo de mecanismos genéticos sino también de mecanismos no genéticos que pueden o no ser heredables a nivel celular. “Este trabajo desafía el dogma de que la medicina de precisión es solo

encontrar nuevas mutaciones genéticas”, señala Mark Dawson, investigador en la Universidad de Melbourne y director del trabajo. Estudios futuros deberán analizar si lo observado en el modelo de leucemia aguda ocurre de forma similar en otros tipos de cáncer.

En un [comentario](#) sobre el artículo, publicado en paralelo en *Nature*, Tamara Prieto y Dan A. Landau, investigadores en el *New York Genome Center* y la Universidad Weill Cornell de Nueva York, resumen los mecanismos de aparición de resistencia al tratamiento a lo largo de la evolución del cáncer y ponen en contexto los resultados del trabajo de Dawson y colaboradores.

Prieto y Dan A. Landau también destacan la necesidad de una visión holística de la evolución del cáncer y plantean qué mecanismos pueden existir en las células tumorales para que con un mismo perfil genético muestren diferentes programas de expresión que se transmiten de células a células hijas. Como principales candidatos señalan a los cambios epigenéticos como la metilación del ADN o la modificación de histonas. Además, indican que ciertos factores de transcripción podrían favorecer la propagación del comportamiento de resistencia a tratamientos. Por último, proponen algunas estrategias para capturar las diferentes dimensiones genéticas y no genéticas de la evolución de los tumores.