

PERSIGUIENDO LAS HUELLAS DEL CÁNCER DE MAMA. EL VECINO QUE NADIE QUIERE.

Autores: Pere Miquel Morlà Barceló i Jorge Sastre Serra

Grupo Multidisciplinar de Oncología Traslacional (GMOT)

Departamento de Biología Fundamental y Ciencias de la Salud

Universitat de les Illes Balears (UIB)

En la complejidad del tejido humano, cada célula desempeña un papel vital, similar a lo que ocurre en una comunidad de vecinos que colaboran para mantener la armonía en el edificio. Como estableció Xavier Bichat (1771-1802), un tejido es un conjunto de células que trabajan juntas para cumplir funciones específicas en el organismo. Así pues, este micromundo refleja asombrosamente la estructura de un vecindario, con sus células epiteliales como residentes, una matriz extracelular que actúa de cimientos y pilares del edificio y el sistema inmunitario como los servicios ofrecidos a la comunidad de vecinos (**figura 1**).



Figura 1. Presentación de la comunidad de vecinos. Imagen creada mediante Biorender.com.

Las comunidades de vecinos deben regirse por unas normas comunitarias, normas que siempre abogan por el correcto funcionamiento del tejido y, en última instancia, del organismo. Sin embargo, en estos tejidos, a veces surge **el vecino que nadie quiere**, un vecino que, aunque *a priori* pasa inadvertido, se instala y empieza a desafiar las normas comunitarias. En el contexto del cáncer de mama, esta perturbación se manifiesta como células cancerosas que se multiplican sin control, generan una alteración de las células vecinas y escapan de los sistemas de seguridad. Al igual que el vecino que nadie quiere, que es causa de molestias y conflictos en un edificio, las células cancerosas alteran el tejido circundante y pueden crear un ambiente hostil para las células sanas.

Aunque la etimología de la palabra cáncer sigue siendo hoy en día motivo de discusión, en el *Corpus Hippocraticum* de Hipócrates ya se recogen descripciones de unas úlceras, a veces endurecidas, que invaden los tejidos circundantes como si fueran las patas de un cangrejo. La metáfora de las patas de cangrejo ilustra de manera vívida cómo las células cancerosas se esparcen sin restricciones, imitando la conducta del vecino molesto que invade los espacios comunes con sus pertenencias y desechos, y perturba la paz y el bienestar de los demás, que, en algunas ocasiones, puede llevar al mal funcionamiento de la comunidad.

Cuando una célula cancerosa prolifera, se desregula y adquiere sus **características distintivas**, descritas por Hanahan y Weinberg, y genera sobre las otras células el mismo efecto descrito en el símil del vecino que nadie quiere ¹. Aunque la cercanía física de las células vecinas al tumor implica que sientan el impacto de manera más directa que las que están ubicadas más lejos, el sistema de comunicación entre células que se genera dentro del mismo tejido hace que todas las células vecinas se vean influenciadas por la presencia de las células cancerosas que conforman el tumor. Al igual que en una comunidad de vecinos, aunque estas alteraciones puedan tardar más, los propietarios más alejados pueden verse también afectados negativamente por las acciones del vecino que nadie quiere (**figura 2**).

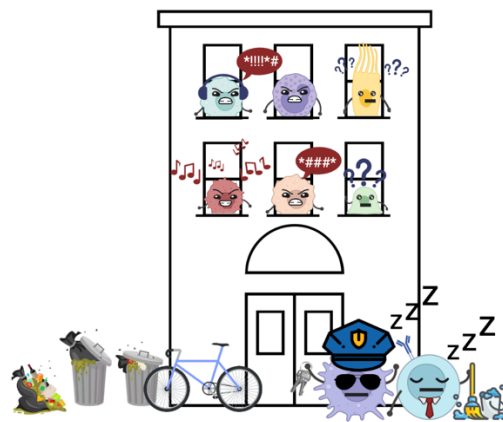


Figura 2. Efectos del vecino que nadie quiere sobre la comunidad de vecinos. Imagen creada mediante Biorender.com

En el ámbito clínico, la resección tumoral acompañada de radioterapia o quimioterapia es la medida más utilizada para combatir un cáncer en estadio temprano ². Es como llevar a cabo una demanda judicial para erradicar al vecino problemático del edificio, y restaurar la paz y la tranquilidad en la comunidad. Sin embargo, del mismo modo que sucede en el cáncer de mama, aunque el vecino que nadie quiere haya sido expulsado, su huella puede permanecer latente en la comunidad. Es en este punto donde la investigación más reciente en cáncer de mama del Grupo Multidisciplinar de Oncología Traslacional (GMOT) toma protagonismo.

Nuestro estudio analiza pacientes con **cáncer de mama en estadio temprano**, en que al eliminar mediante cirugía el tumor pudimos obtener muestras que se asemejaban a la dinámica de una comunidad de vecinos: el vecino que nadie quiere (tejido tumoral), los vecinos cercanos (tejido peritumoral) y los vecinos más alejados (tejido sano) (**figura 3**).

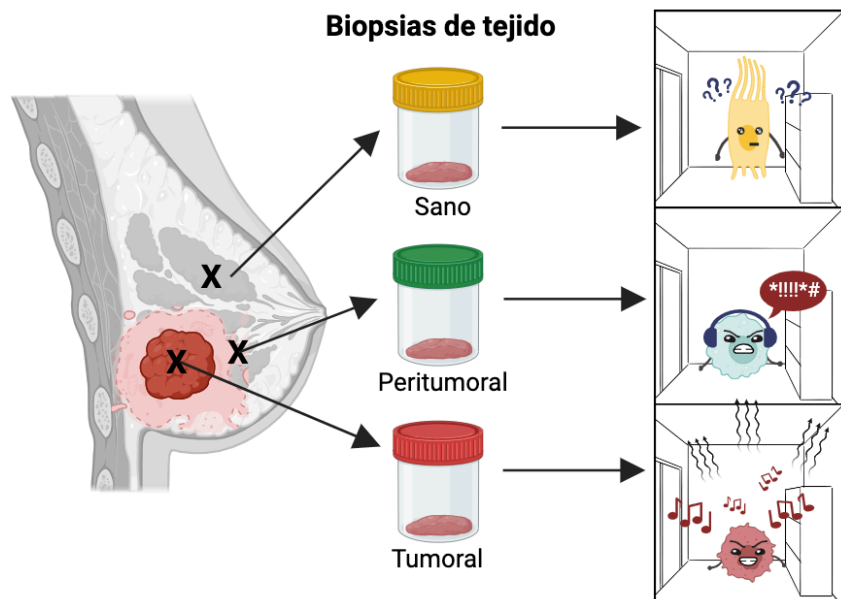


Figura 3. Representación gráfica de las biopsias tumorales, peritumorales y sanas de pacientes con cáncer de mama y su relación con la comunidad de vecinos. Figura generada con Biorender.com.

Sorprendentemente, al estudiar estos tejidos desde un punto de vista molecular, se descubrieron diferencias significativas en la expresión génica entre el tejido peritumoral y el tejido sano. Además, las diferencias reflejan que el tejido peritumoral presenta unas características más parecidas a las células cancerosas que a las células normales. Las células del tejido peritumoral, en comparación con las células sanas, presentan elevada la expresión de genes relacionados con la proliferación, la desorganización de la matriz extracelular y la inflamación. Estas características dan herramientas al tejido peritumoral para modificarse y transformarse en células con mayor malignidad (**figura 4**). Por lo tanto, estos hallazgos nos aportan pistas para estudiar el tejido que queda después de una operación quirúrgica para poder seguir de cerca la posible aparición de una **recidiva**, es decir, un nuevo tumor.

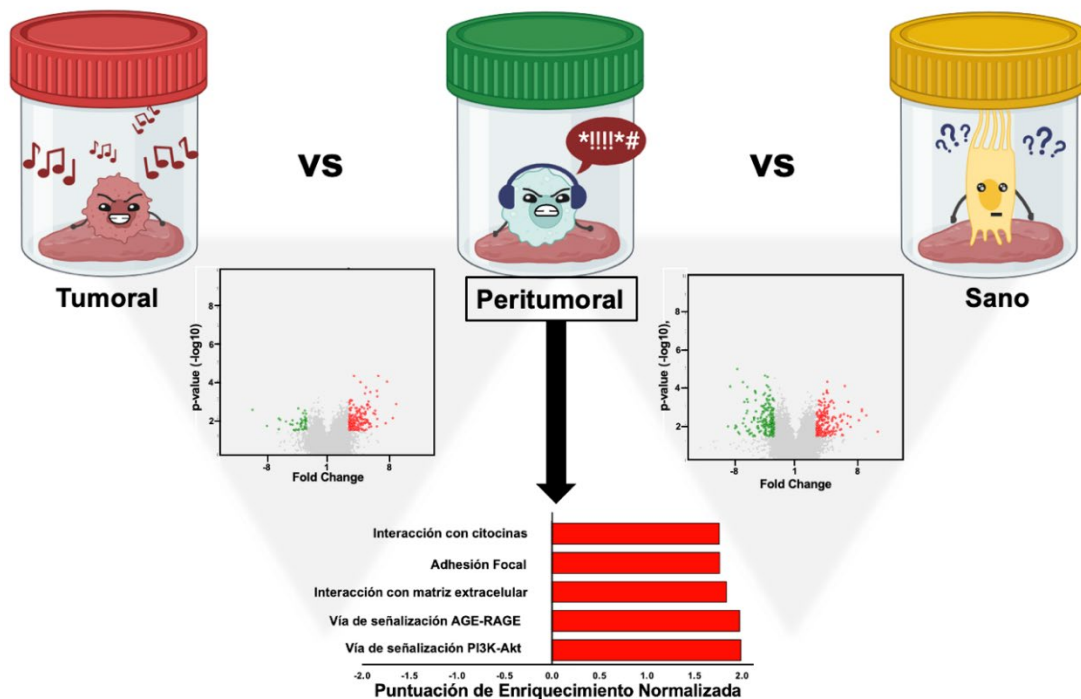


Figura 4. Representación gráfica de los diagramas de volcán que muestran los genes diferencialmente expresados de las muestras de tejido peritumoral en comparación con las muestras de tejido tumoral o sano. Los puntos rojos y verdes representan los genes diferencialmente expresados regulados al alza y a la baja, respectivamente. Asimismo, se representan los principales procesos biológicos que este tejido peritumoral presenta alterado. Figura generada con Biorender.com.

Aunque las recidivas en cánceres de mama en estadios tempranos son menos frecuentes (entre un 3% y 15%)³ que en estadios avanzados, entender cómo el tejido no tumoral «recuerda» el cáncer que hubo una vez y cómo mejorar la **detección precoz** es clave y similar a resolver problemas en una comunidad de vecinos: la detección temprana y la respuesta ágil son nuestros mejores aliados en esta lucha contra el cáncer de mama.

Además, esta investigación nos recuerda que el cáncer no es solo una enfermedad localizada; tiene un impacto duradero en el entorno circundante⁴. Así como el vecino que nadie quiere puede dejar una marca en una comunidad, las células cancerosas dejan una huella molecular en el tejido, que afecta la manera en que las células vecinas responden a estímulos futuros recordando eventos pasados.

En definitiva, este estudio arroja luz sobre la complejidad del cáncer y subraya la importancia de seguir investigando para comprender mejor las interacciones celulares y desarrollar estrategias más efectivas para prevenir las recidivas. Gracias a la comprensión y la colaboración entre científicos, médicos y la comunidad en general podremos enfrentar estos desafíos de manera más efectiva, trabajando juntos para

construir un futuro en el que el cáncer sea finalmente el vecino que nadie quiere del pasado

REFERENCIAS

1. Hanahan, D. & Weinberg, R. a. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell 144, 646–674 (2011).
2. Ayala de la Peña, F. et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022). Clin Transl Oncol 25, 2647–2664 (2023).
3. Breast Cancer Recurrence: Rates, Signs & Treatment. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/8328-breast-cancer-recurrence>.
4. Vishnubalaji, R., Sasidharan Nair, V., Ouararhni, K., Elkord, E. & Alajez, N. M. Integrated Transcriptome and Pathway Analyses Revealed Multiple Activated Pathways in Breast Cancer. Front Oncol 9, 476320 (2019).