

GRANADA

CIENCIA ABIERTA



DEPARTAMENTO DE  
Didáctica de las  
Ciencias  
Experimentales

● La medicina de precisión sigue la máxima de Gregorio Marañón: "Tratemos al paciente y no a la enfermedad"

# La biopsia líquida, 'una cuestión personal' (primera parte)

**María José Serrano y  
María del Carmen Garrido Navas**

Un análisis de sangre es sin lugar a dudas una de las pruebas clínicas más comunes en nuestros hospitales, tanto para determinar el estatus fisiológico de un paciente como para realizar un buen diagnóstico de una enfermedad. Con toda probabilidad los lectores de este artículo habrán pasado más de una vez por este proceso sin más consecuencias, en el peor de los casos, que un pequeño hematoma. No obstante no fue hasta el siglo XX, con la determinación de los grupos sanguíneos (ABO) que los análisis de sangre formaron parte de la práctica clínica. No fue fácil ni rápida esta incorporación a la rutina clínica, porque a pesar de que Karl Landsteiner determinó el sistema sanguíneo ABO en 1900, pasarían varios años antes de que la ciencia médica apreciara su importancia a la hora de realizar transfusiones

La biopsia líquida permite avanzar en el tratamiento específico de cada individuo



ARCHIVO DE LA BBC

Transfusión durante la Segunda Guerra Mundial.

sanguíneas. De hecho, hasta que se utilizó la determinación de los tipos de sangre, era común el desarrollo de reacciones graves, a veces fatales, y la mayoría debidas a incompatibilidades del grupo sanguíneo. Hubo de mediar la Primera Guerra Mundial (1914-1918), con sus millones de heridos, y la entrada de EE UU en el conflicto, para estandarizar los protocolos de transfusión sanguínea. Y es que durante la Primera Guerra Mundial las transfusiones se convirtieron en una rutina diaria que conllevó al desarrollo de estos protocolos. Cuando estos médicos regresaron a casa, la transfusión de sangre ganó un nuevo lugar en la práctica médica civil.

La medicina de precisión comenzó entonces, con los análisis de transfusión sanguínea. La medicina de precisión es la gran meta de la medicina contemporánea y dentro de la medicina de precisión un área destaca por encima de todas: la biopsia líquida. Pero, ¿en qué consiste realmente la medicina de precisión y la biopsia líquida?

Empecemos describiendo al lector estos conceptos. Hasta hace relativamente poco tiempo, imperaba en el tratamiento y seguimiento de los pacientes, lo que conocemos como *one size fits all*, esto se podría traducir a nuestro idioma como 'café para todos', un concepto muy español del que en este caso no somos responsables directos y que conlleva que diferentes pa-



CENTRO PFIZER-UNIVERSIDAD DE GRANADA-JUNTA DE ANDALUCÍA  
DE GENÓMICA E INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA

cientes diagnosticados con la misma enfermedad, o síntomas similares, reciban el mismo seguimiento clínico y el mismo tratamiento.

Sin embargo, la biología humana es compleja y diversa y cada uno de nosotros posee su propio código de barras (nuestro grupo sanguíneo por ejemplo). Es decir, cada uno de nosotros respondemos de una forma diferente a los estí-

mulos, conflictos o, en el caso que nos ocupa, a las enfermedades. Cabría preguntarse, pues, ¿por qué tratamos igual a dos pacientes distintos, pongamos Ernesto y Manuel, que, eso sí, son diagnosticados con la misma enfermedad? La respuesta es simple: porque no tratamos a Ernesto o a Manuel, sino que tratamos la enfermedad de la que Ernesto y Manuel han sido diagnosticados. Hay que destacar, no obstante, que este enfoque fue en su momento un acierto, proporcionando excelentes resultados y

grandes avances en el tratamiento y manejo de los pacientes, ¿qué hubiera sido de aquellos pacientes afectados de leucemia si el doctor Farber no hubiera empezado a estudiar la complejidad biológica que entraña dicha enfermedad para poder tratarlos con los primeros quimioterápicos? Se encuentra, sin embargo, este enfoque obsoleto por su simpleza. La medicina

acompañada de los avances tecnológicos nos permite actualmente entender mejor la naturaleza de la enfermedad en cada paciente individualmente; es decir, en palabras del doctor Gregorio Marañón, "tratemos al paciente y no a la enfermedad".

La medicina de precisión trata de identificar cuál es el esquema de tratamiento más adecuado para cada paciente y con un seguimiento individualizado determinar de forma precoz la respuesta que, a ese tratamiento, pueda desarrollar. A esta definición, deberíamos añadir, desde mi perspectiva, "y utilizando métodos no agresivos". Recordemos que una de las limitaciones que se imponían en el uso de las transfusiones de sangre de forma rutinaria, y que desinfló el ánimo de algunos científicos, era precisamente el uso de técnicas agresivas y poco confortables para el paciente, imposibilitándolas como técnica rutinaria (la transfusión implicaba cortar la piel y exponer los vasos sanguíneos, es decir una cirugía, que además conlle-

vaba inmovilizar al paciente de 2 a 3 horas). El seguimiento del paciente en tiempo real, y por tanto el uso de técnicas no agresivas, es especialmente importante para los pacientes con cáncer y lo es porque el cáncer no es una enfermedad estática sino que es dinámica, cambiando a lo largo del espacio (metástasis) y por tanto del tiempo, y lo hace en función no sólo de la enfermedad en sí, sino de cómo responde a esa enfermedad el paciente (hospedador).

Puede el lector reflexionar, casi acertadamente, que esto se lleva realizando en nuestros hospitales ya hace bastante tiempo. En efecto, los métodos actuales, como las radiografías y diversas tomografías, nos han permitido determinar cómo evoluciona el paciente. No obstante, estas técnicas necesitan de un tiempo y de un mínimo volumen tumoral para poder establecer si el paciente está o no respondiendo al tratamiento. Si hay una variable importante en el tratamiento exitoso del cáncer, esa es la intervención precoz. Una de las

características fundamentales del cáncer es su capacidad para invadir otros órganos, lo que conocemos como metástasis. Realmente, lo que puede acabar con la vida de un paciente no es el tumor en sí, sino la potencial habilidad de las células tumorales de abandonar su nicho original para explorar nuevos territorios, invadiendo otros órganos, lo que termina siendo incompatible con la vida. Por tanto la detección precoz de ese proceso es fundamental para la supervivencia del paciente.

Necesitamos metodologías adicionales que puedan cubrir ese periodo de tiempo durante el cual las técnicas actuales no son suficientemente sensibles. Nos encontramos aquí con un obstáculo difícil de salvar, pero si algo le gusta a un científico son los grandes retos. Para sorpresa de algunos, hay dogmas científicos que no pueden cambiar y si de algo estamos seguros, es de que la colonización de otros órganos por parte de células tumorales no se realiza mediante teletransportación (todo un alivio y no lo busquen en nuestro diccionario... no aparece. Nuestros académicos no han visto la serie *Star Trek*) sino que utilizan los sistemas de transporte que tienen a su alcance. Y... ¿cuál es el sistema de transporte interno que la mayoría de los seres vivos utilizan? El sistema circulatorio.

El sistema circulatorio está constituido por un fluido esencial para nuestra supervivencia, la sangre. Nuestra sangre es responsable de transportar las células necesarias para llevar a cabo las funciones vi-

No es el tumor lo que acaba con el paciente, sino la habilidad de sus células para expandirlo

tales (respirar, formar sustancias, defenderse de agresiones), transportar los principios nutritivos desde el aparato digestivo hasta las células, recoger sustancias de desecho, regular el transporte de oxígeno y la eliminación del anhídrido carbónico, control de la temperatura corporal... Pero también es usada por parte de virus y bacterias para diseminarse y provocar infecciones, al igual que la utilizan las células tumorales para colonizar otros órganos.

Por tanto, si para detectar una potencial infección realizamos un análisis de sangre, ¿no podríamos hacer lo mismo para determinar si hay células tumorales con capacidad metastásica en la sangre? Es decir, una biopsia líquida. El término biopsia líquida no es novedoso en su definición general, pero sí en lo que respecta a su asociación con los llamados tumores sólidos: cáncer de pulmón, mama, colon, próstata, entre otros. Sin embargo, no se puede aplicar a las leucemias, por ser un cáncer propio de la sangre. Una biopsia líquida en cáncer

tiene el mismo objetivo que un análisis de sangre de los rutinarios que nos realizamos para medirnos, por ejemplo, los niveles de colesterol, mediante la cuantificación de las proteínas HDL y LDL, solo que, en lugar de determinar esas proteínas, medimos marcadores asociados al cáncer. Es decir, una biopsia líquida es la determinación de marcadores asociados al cáncer en un fluido corporal (ejemplo, la sangre) y por supuesto de una forma no invasiva, para que pueda realizarse de forma rutinaria y cuantas veces sea necesaria (igual que hacemos con la detección de glucemia en sangre para diabéticos).

Pero... no todos los marcadores son igual de específicos y fiables y no todos los marcadores se expresan igual en cada uno de nosotros. Nuestro código de barras, ¿recuerdan? Pongamos un ejemplo retomando a Ernesto y a Manuel –ambos diagnosticados del mismo tipo de cáncer de pulmón– y ambos son tratados con el mismo fármaco porque ambos tienen ‘la misma’ enfermedad. No obstante, uno de ellos, Ernesto, responde al tratamiento mientras que en Manuel la enfermedad sigue su curso agresivo. Parece ser que el ‘café para todos’ no sirve. ¿Qué lógica tiene que siendo la ‘misma’ enfermedad uno responda al tratamiento y otro no? La diferencia está en que las células tumorales de Ernesto expresan un marcador contra el que va dirigido el fármaco, mientras que en Manuel sus células no lo expresan y el tratamiento “le hace cosquillas a sus células tumorales”. Las consecuencias pueden ir más allá de la falta de respuesta al tratamiento, puesto que Manuel está sometido a tratamientos muy tóxicos y excesivamente caros. Por tanto, la falta de previsión en la determinación del marcador tiene consecuencias clínicas y también económicas.

Necesitamos, pues, identificar cómo son las células tumorales de cada paciente, es decir la presencia o no de esa potencial molécula (marcador) y para eso están nuestros cirujanos y patólogos que extirpan por un lado y analizan por otro el tumor, clasificándolo para que nuestros oncólogos administren el tratamiento adecuado (medicina de precisión). Eso sí, siempre que haya posibilidad de extraer la masa tumoral mediante cirugía, pero... ¿y si no es posible obtener muestra de la masa tumoral? Tal vez la respuesta esté en la sangre... Continuará.

► **María José Serrano** es doctora en Ciencias de la Salud. Investigadora principal del grupo de biopsia líquida y medicina de precisión de la unidad de Oncología del Hospital Virgen de las Nieves-Centro GENYO y secretaria científica de la Sociedad Internacional de Biopsia Líquida.

► **M. Carmen Garrido Navas** es doctora en Genética Humana. Investigadora postdoctoral del grupo de biopsia líquida y medicina de precisión del Centro GENYO.

**CHANQUETE WORLD MUSIC**

14 SEPTIEMBRE 2019  
PLAYA EL PLAYAZO • NERJA (MÁLAGA)

**MALA RODRÍGUEZ**  
**MACACO**  
**NATOS Y WAOR**  
**EL CANIJO DE JEREZ**  
**NACH**  
**MIGUEL CAMPELLO**  
**KIDD KEO**  
**TRIPLE XXX**  
**LOCOPLAYA**  
**DJ NANO**  
**TRASHTUCADA**  
**LES CASTIZOS**  
**LITTLE PEPE**  
**ARKADIOS**

WWW.CHANQUETEWORLDMUSIC.COM