

► El Dr. Martín Fernández-Zapico explica que su investigación sobre cáncer de páncreas se centra en las vías epigenéticas y la modulación del entorno tumoral.

El oncólogo de Clínica Mayo que “reprograma” los tumores para combatir uno de los cánceres más letales

En conversación con Qué Pasa, el doctor Fernández-Zapico, de Clínica Mayo, explica cómo la epigenética y la personalización del tratamiento pueden abrir una nueva puerta en la lucha contra uno de los cánceres más difíciles de diagnosticar y tratar.

Cristina Pérez

Cuando se habla de la prevención y detección temprana del cáncer de páncreas, no existen métodos efectivos como mamografías o papanicolaus para este tipo de cáncer, lo que lo hace difícil de identificar a tiempo.

Históricamente conocido como el “asesino silencioso”, este tipo de tumor puede ser letal incluso con un tamaño muy pequeño, causando una rápida pérdida de peso y afectando agresivamente el entorno local del páncreas. Si bien ciertos grupos presentan mayor riesgo -como personas con antecedentes familiares, pancreatitis crónica o diabetes-, los síntomas suelen ser inespecíficos, como dolor abdominal difuso.

Además, que algunos casos de este cáncer se detectan por obstrucción del conducto colédoco (tubo que transporta la bilis), pero incluso así estos síntomas aparecen en etapas avanzadas, limitando las posibilidades de

diagnóstico temprano.

El Dr. Martín Fernández-Zapico, afiliado al Centro Oncológico Integral de Clínica Mayo, en conversación exclusiva con Qué Pasa, explica sobre su investigación de cáncer de páncreas que se centra en las vías epigenéticas y la modulación del entorno tumoral, buscando desarrollar tratamientos personalizados.

La epigenética se refiere a cambios en la actividad celular que no alteran la secuencia del ADN pero que son reversibles y regulables, lo que permite modificar el comportamiento tumoral. Este enfoque incluye el uso de fármacos que modulan el microambiente tumoral para potenciar la respuesta inmune, permitiendo reprogramar este entorno hacia uno más antitumoral.

Sin embargo, recalca que el término “reprogramar” puede sonar atractivo, pero es más una forma de simplificar el concepto para su divulgación.

De acuerdo a las investigaciones el cáncer

de páncreas es altamente resistente a los tratamientos convencionales.

¿Cuáles son los mayores desafíos para diseñar terapias personalizadas más efectivas, especialmente para este tipo de cáncer?

Buena pregunta. Yo creo que el mayor desafío viene de tres aspectos: Primero, necesitamos entender mejor el tumor, sus mecanismos celulares y moleculares, y cómo responde con resistencia a los tratamientos. También es fundamental entender la interacción entre el tumor y su huésped, es decir, el paciente. Por último, necesitamos biomarcadores que nos permitan personalizar los tratamientos, ya que, así como no todos experimentan un resfriado de la misma manera, tampoco todos los pacientes responden igual a los tratamientos oncológicos.

Tratar a los pacientes debería ser como un agricultor cuidando sus cultivos. No se usa la máxima dosis de pesticida, sino que se rota según sea necesario. Deberíamos tener

biomarcadores que monitoreen el estado del tumor de manera constante, como el agricultor observa su cultivo a diario. Así podríamos ajustar las dosis de medicamentos sin excesos.

Entonces, ¿podríamos reducir la brecha entre incidencia y mortalidad al hacer los tratamientos más específicos según cada paciente?

Exacto. Al hacerlo, también reducimos los efectos tóxicos de la quimioterapia. Por ejemplo, con un análisis del perfil genético del paciente podríamos determinar qué tratamientos serán más efectivos. No tiene sentido dar un tratamiento a todos los pacientes si solo un 11-15% responde bien. Si seleccionamos mejor, un 20-30% podría beneficiarse, con menor toxicidad.

Pero claro, reducir la brecha entre incidencia y mortalidad en el cáncer de páncreas depende en gran medida de nuestra capacidad

para desarrollar tratamientos que se adapten a las características específicas de cada paciente y su tumor. El enfoque actual está en los tratamientos personalizados, en los que no solo consideramos las mutaciones genéticas del tumor, sino también las vías epigenéticas y el microambiente tumoral. Esto significa que estamos buscando maneras de modificar factores en el entorno que rodea al tumor, ya que este juega un papel fundamental en su crecimiento y en la respuesta del paciente a los tratamientos.

La epigenética nos permite "reprogramar" o ajustar el entorno tumoral y las células cancerígenas para hacerlas más vulnerables a los tratamientos, potenciando la respuesta inmune del cuerpo. Además, la reversibilidad de los cambios epigenéticos abre una puerta a nuevas estrategias terapéuticas, pues podemos influir en el comportamiento del tumor sin alterar el ADN de las células, sino controlando otros factores que afectan su proliferación.

Sin embargo, uno de los grandes desafíos sigue siendo detectar y tratar el cáncer de páncreas en etapas tempranas. Aunque la personalización del tratamiento puede aumentar la efectividad una vez que el cáncer está diagnosticado, la falta de métodos de detección precoz limita nuestras posibilidades de intervenir antes de que el tumor se vuelva agresivo. Entonces, si logramos avances en herramientas de detección temprana y combinamos esto con tratamientos específicos adaptados al perfil genético y epigenético de cada tumor, podríamos, en teoría, reducir la mortalidad significativamente. Estamos en una etapa en la que estos enfoques específicos ofrecen gran promesa, y los estudios clínicos actuales buscan justamente probar y optimizar estas estrategias para que podamos aplicarlas de manera más efectiva y en etapas más tempranas de la enfermedad.

¿Pero esto implicaría un aumento de costos? Sabemos que el cáncer ya tiene un costo económico alto.

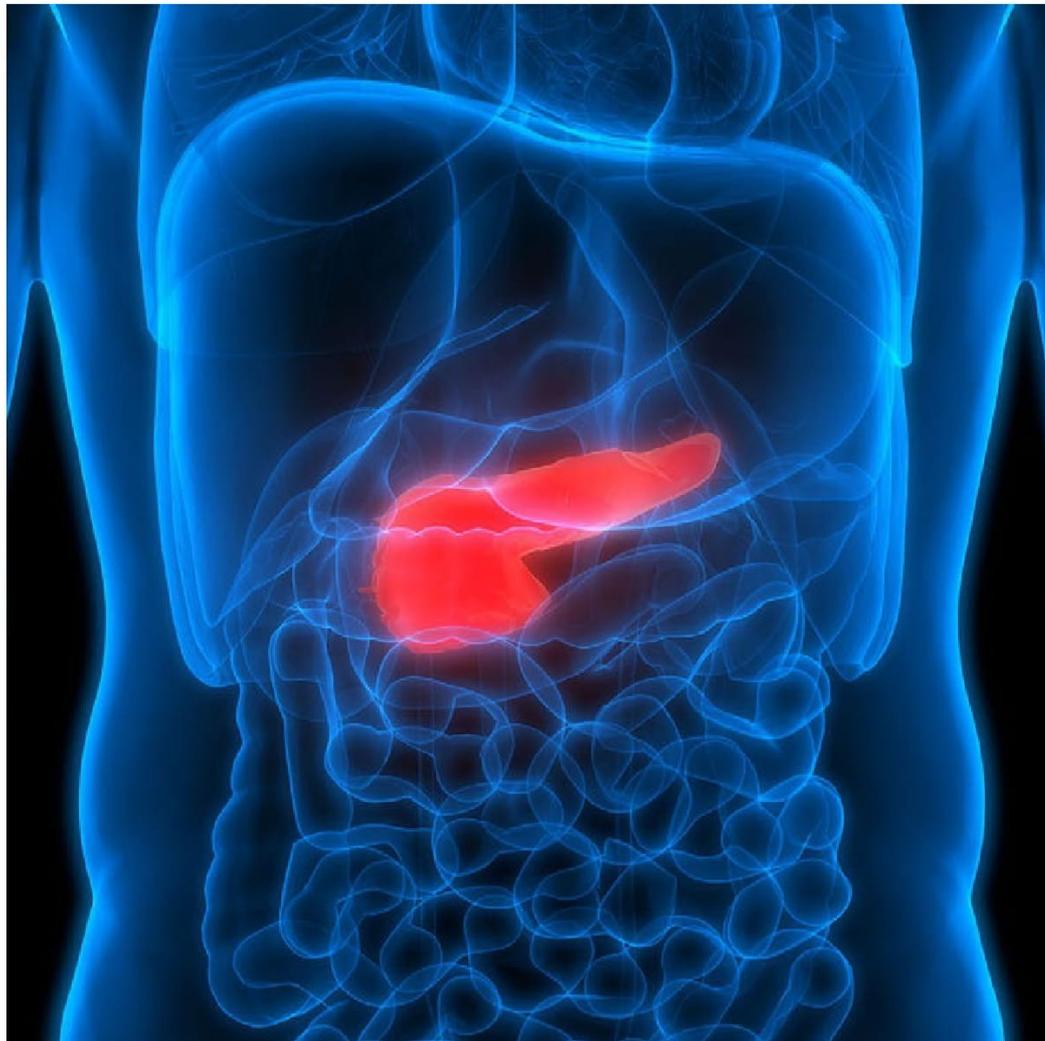
Por eso buscamos biomarcadores simples y económicos, como análisis de sangre, que ya forman parte de los controles regulares. Esto reduciría la necesidad de exámenes costosos como tomografías constantes y facilitaría el seguimiento del tratamiento.

¿Esta terapia adaptativa ya se está aplicando en otros tipos de cáncer?

Sí, en otros tipos de cáncer, como el de próstata, ya se usan biomarcadores en sangre, como el PSA. Estos permiten ajustar el tratamiento según la respuesta del paciente, evitando dosis innecesarias. En el caso del cáncer de páncreas es más complicado porque aún no contamos con tantos biomarcadores específicos.

¿Por qué cree que el sistema de salud no ha hecho ese cambio hacia tratamientos más personalizados, aunque ya haya más información y biomarcadores disponibles?

Es una pregunta compleja. Algunos tumo-



► "Hay medicamentos antiguos que podrían reutilizarse con nuevas estrategias", sostiene Fernández-Zapico.

res han avanzado más porque cuentan con biomarcadores accesibles. Sin embargo, aún usamos muchas drogas siguiendo el paradigma de la máxima dosis tolerada, lo que no siempre es lo mejor.

Hay medicamentos antiguos que podrían reutilizarse con nuevas estrategias. Pero también existe una presión para usar nuevas drogas, impulsada por las farmacéuticas, los médicos e incluso los pacientes que buscan alternativas. Necesitamos un balance entre nuevas opciones y un uso más eficiente de las existentes.

En relación con su trabajo en la Clínica Mayo, ¿se están aplicando estas terapias adaptativas allí?

Sí, en la Clínica Mayo hemos liderado varios avances. Por ejemplo, masificamos el uso de la terapia neoadyuvante en cáncer de páncreas, que consiste en dar quimioterapia antes de la cirugía, lo que ha mejorado los resultados. También estamos empezando a trabajar con inteligencia artificial y biomar-

cadore para identificar patrones en los tejidos tumorales que nos permitan ajustar los tratamientos de manera más precisa.

Esto ya es una realidad. Con tecnología como esta, podemos analizar tejidos rápidamente y detectar características que no percibimos a simple vista. La Inteligencia Artificial permite evaluar miles de detalles en los tejidos, ayudándonos a desarrollar tratamientos más efectivos y personalizados.

Prevenir el cáncer de páncreas

¿Qué métodos existen para prevenir y detectar a tiempo el cáncer de páncreas?

Lamentablemente, no contamos con métodos de detección temprana específicos como mamografías o papanicolous para el cáncer de páncreas. Este tipo de cáncer es conocido como el "asesino silencioso" porque puede ser muy agresivo incluso en etapas iniciales, causando una rápida pérdida de peso y afectando gravemente el entorno local del páncreas.

¿Existen grupos de riesgo identificados para este tipo de cáncer?

Sí, aunque limitados. Algunos factores de riesgo incluyen antecedentes familiares con mutaciones genéticas específicas (como en el gen P16), diabetes y pancreatitis crónica. Sin embargo, estos factores no garantizan que una persona desarrolle cáncer de páncreas, solo indican una mayor probabilidad.

¿Cuáles son los síntomas más comunes de este cáncer?

Los síntomas suelen ser inespecíficos. Muchas personas experimentan un dolor abdominal vago, tipo cinturón, que afecta el epigastrio. Este dolor puede confundirse con gastritis o intoxicación alimentaria. En algunos casos, si el tumor se encuentra cerca del conducto colédoco, puede bloquearlo y provocar ictericia, lo que podría facilitar su detección. Sin embargo, estos signos suelen aparecer en etapas avanzadas, limitando las oportunidades de diagnóstico temprano. ●