

Jorge Enrique Arellano Villavicencio, Yael Alejandro Hernández Colín y Osbaldo Resendis Antonio

Gemelos digitales: el espejo virtual en la lucha contra el cáncer

Resumen

La construcción de gemelos digitales en la medicina plantea nuevos horizontes para sugerir una mejor opción de tratamiento contra enfermedades complejas como el cáncer. A pesar de que esta idea se encuentra en desarrollo, estrategias como la reconstrucción del metabolismo y métodos como la inteligencia artificial marcan el camino hacia un futuro donde la medicina pueda ser personalizada.

Abstract

The construction of digital twins in medicine raises new horizons to suggest a better treatment option against complex diseases such as cancer. Although this idea is under development, strategies such as the reconstruction of metabolism and methods such as artificial intelligence mark the path towards a future where medicine can be personalized.

La ciencia encarna el deseo humano de entender la naturaleza; la tecnología conjuga ese deseo con la ambición de poder controlarla.

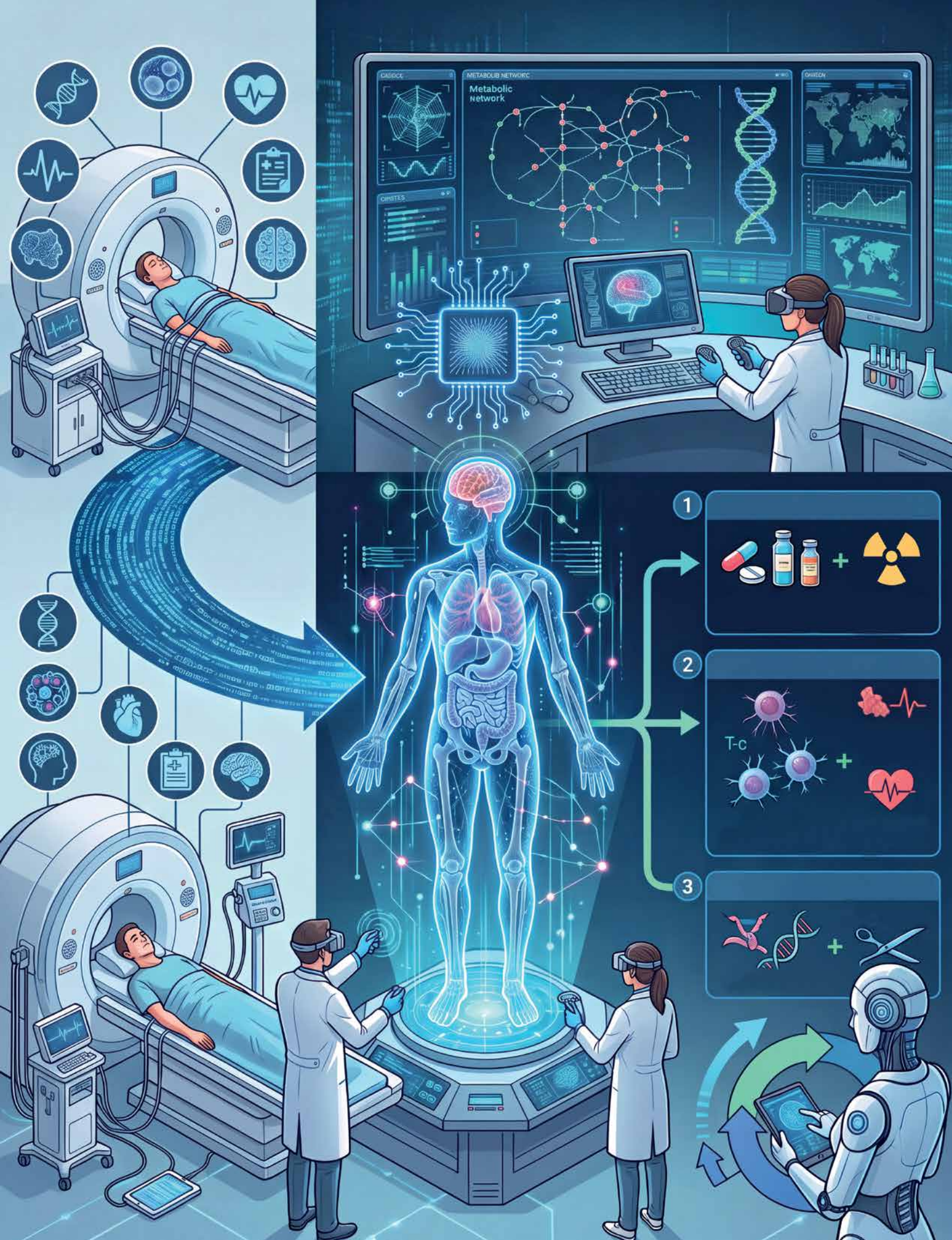
SIDDHARTHA MUKHERJEE

La amenaza silenciosa

En las últimas décadas, el cáncer se ha convertido en un gran desafío para la salud pública a nivel mundial. El informe del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) del 2024 reportó que 68.95 defunciones por cada 100 000 habitantes son causadas por tumores malignos en México. Los más comunes son el de mama, pulmón, colorrectal y próstata.

¿Qué hace tan peligroso al cáncer?

La enfermedad se caracteriza por una proliferación descontrolada de células en cualquier parte del cuerpo que dan origen a tumores malignos. Cuando éstos son



lo suficientemente grandes, las células se desprenden y se propagan por la circulación sanguínea para colonizar otras regiones, proceso que se conoce como metástasis. En etapas tempranas, los tumores son poco perceptibles y asintomáticos, hasta que la enfermedad se encuentra avanzada. Por esta razón, para ir un paso adelante en la carrera contra el cáncer, se promueven campañas de detección temprana. El desarrollo de la enfermedad puede depender de factores individuales, como el historial familiar o el estilo de vida, lo que plantea un reto para la detección y tratamiento. Este desafío ha puesto en jaque a los oncólogos, quienes se preguntan ¿cuál es la terapia ideal para cada paciente?, lo que ha vuelto fundamental abordar el cáncer desde una perspectiva integral y multidisciplinaria.

El cáncer: un sistema complejo y complicado

Desafíos en el desarrollo de tratamientos personalizados en cáncer

El cáncer es una enfermedad producto de múltiples factores, como la herencia, la alimentación, el estilo de vida, las infecciones virales o la exposición a químicos carcinogénicos. Dependiendo del origen, el cáncer posee características genéticas particulares, de forma que su tratamiento no siempre es el mismo. Un tratamiento para cáncer de mama no respondería de la misma manera para tratar un cáncer de próstata o colon. Por si fuera poco, uno de los hallazgos más peculiares sobre el cáncer es que los tumores son heterogéneos y pueden estar compuestos de distintas subpoblaciones celulares con funciones diferentes y complementarias (Muciño y cols., 2020). Esto hace pensar que un tratamiento puede combatir una subpoblación, pero debido a la heterogeneidad, otros tipos de células podrían ser inmunes a éste y reducir su efectividad. Por otro lado, aunque los tumores pueden ser muy distintos a nivel de tejido, comparten algunas estrategias metabólicas para sobrevivir, como alterar su metabolismo para obtener energía, activar o desactivar genes para evitar la muerte celular y fomentar la migración cuando el entorno no les favorece. Así, encontrar similitudes metabólicas

entre distintos tipos de tumores es clave para descubrir sus puntos débiles.

El futuro es virtual

La publicación del genoma humano completo en 2003 y la llegada de las tecnologías de alto rendimiento han marcado un antes y un después en la investigación biomédica. Este desarrollo científico abrió paso a disciplinas requeridas para la integración de datos masivos y la interpretación de los procesos biológicos, entre ellas, la biología computacional. Para el cáncer, la biología computacional ha alentado una carrera ascendente en la identificación de posibles biomarcadores hacia el diagnóstico temprano del cáncer (Baysoy y cols., 2023). Como resultado, se tienen estrategias menos invasivas y más efectivas. Un ejemplo de diagnóstico temprano es el análisis de biopsias líquidas en pacientes con cáncer de mama, el cual, gracias a la bioinformática, ha permitido identificar ADN libre asociado al cáncer (Gong y cols., 2012), o la identificación de genes clave como BRCA1 y BRCA2 (Trujillano y cols., 2015), asociados a la susceptibilidad de desarrollar la enfermedad. Así, el uso de estrategias computacionales para el manejo de datos masivos establece las bases de la medicina personalizada gracias a la capacidad predictiva de identificar los mejores blancos terapéuticos posibles para cada paciente.

Asimismo, la biología computacional ha tratado de modelar escenarios que pudieran ser difíciles de observar o recrear en un laboratorio. Uno de los instrumentos tecnológicos mejor logrados ha sido la representación en computadora de una característica biológica (representaciones *in silico*). En la actualidad, esta idea constituye una línea de investigación activa en el mundo que busca que los modelos computacionales sean un espejo cercano a la realidad.

Sin duda, debido a la gran cantidad de variables que se tienen que tomar en cuenta para modelar un organismo vivo en la computadora, es una tarea retadora y ardua. Este objetivo es similar a la construcción de un rompecabezas que, pieza a pieza, permite una representación de mecanismos biológicos



a mayor escala. Esta utopía resulta atractiva en el área médica debido a los alcances que tendría la herramienta a nivel clínico, particularmente en el diseño de nuevos y optimizados tratamientos (Niarakis y cols., 2024).

Revelando secretos: la biología computacional en el estudio del metabolismo

Tanto en el mundo como en México existen grupos de investigación dedicados al estudio del cáncer como un sistema biológico complejo. Así, para desentrañar el dilema del cáncer y su capacidad de adaptarse, la biología computacional ha logrado integrar la información de las ciencias ómicas y crear modelos metabólicos capaces de responder a estímulos como los cambios en el ambiente (Resendis-Antonio y cols., 2010) o la presencia de un fármaco,

con el fin de responder a la pregunta sobre la manera en que las células del cáncer adaptan su metabolismo para sobrevivir.

La atención en los procesos bioquímicos para obtener energía data del año 1956, con Otto Warburg, quien propuso la hipótesis relacionada con cómo las células de cáncer obtienen energía mediante la oxidación de azúcares por vías anaeróbicas, aun en presencia de oxígeno. A partir de ese estudio, surge el interés en averiguar cómo todos los tipos de cáncer aseguran la demanda energética para crecer y replicarse de forma descontrolada.

Al notar el impacto del metabolismo para tratar al cáncer, se han realizado esfuerzos para crear una versión digital de su actividad bioquímica. Es aquí donde hacen su aparición las reconstrucciones metabólicas a escala genómica (GEMS, por sus siglas en inglés) como una estrategia integral y persona-

Ciencias ómicas

Disciplinas biológicas, entre las que se encuentran la genómica, la proteómica y la metabolómica, que estudian conjuntos completos de biomoléculas. Analizan de forma global genes, proteínas y procesos celulares para comprender mejor la vida y las enfermedades.

lizada para evaluar el metabolismo tumoral. Metodológicamente, las GEMS son creadas a partir de la información genómica obtenida por secuenciación del ADN del tumor y pueden ser calibradas con datos adicionales provenientes de estudios proteómicos o metabolómicos. Entre ellas, se incluyen las reacciones metabólicas identificadas del genoma de un organismo y de los perfiles de expresión en la muestra secuenciada para obtener un perfil metabólico específico del tejido o línea celular. Imaginemos que la computadora creó un mapa del metro de la ciudad que señala la mejor opción para llegar a nuestro destino: un perfil único. Pero si tomamos un tumor distinto, aunque el mapa de la ciudad sería el mismo ese día, puede ser que haya un cierre en una estación, de modo que la mejor ruta cambiará, pero al final llegaremos a nuestro destino. Esto ejemplifica lo que caracteriza a los perfiles metabólicos: se puede decir que son similares y tienen casi la misma capacidad, pero con algunas diferencias relacionadas con el origen de la muestra (**Figura 1**). Las GEMS se han convertido en una herramienta computacional relevante para evaluar las capacidades metabólicas del cáncer, generar predicciones de su crecimiento e identificar puntos metabólicos cla-

ve relacionados con la capacidad de disminuir el avance de la enfermedad.

De esta forma, hoy en día tenemos representaciones computacionales de células tumorales con capacidades para simular su tiempo de duplicación, los mecanismos de migración, o la respuesta evasiva al sistema inmunológico. Asimismo, se han desarrollado modelos que simulan el crecimiento de tumores sólidos usando GEMS, en modelos tridimensionales de cáncer de mama. Como resultado de estas y otras representaciones virtuales se evidenció la comunicación metabólica entre las subpoblaciones de un tumor y el cómo las alteraciones en el microambiente promueven comportamientos cooperativos que aseguran la supervivencia de toda la comunidad (Arellano-Villavicencio y cols., 2024). Sin embargo, a pesar de la capacidad predictiva de los modelos, el cáncer aún mantiene las brasas encendidas. Al día de hoy, únicamente se han representado escenarios controlados a partir de cultivos *in vitro* y algunas biopsias. El siguiente paso es poder calibrar estos modelos con resultados experimentales tanto *in vitro* como provenientes de tejidos humanos para poder evaluar las predicciones y acercar estos métodos a la clínica.

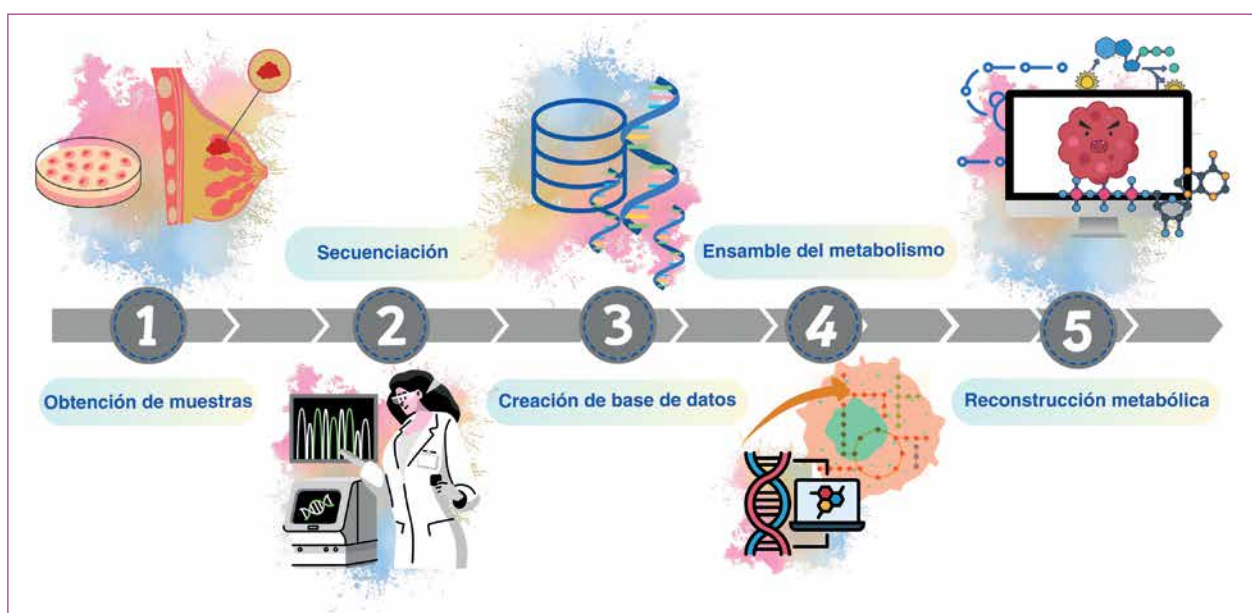


Figura 1. El diseño de una GEMS sigue cinco pasos: obtención, procesamiento y secuenciación de muestras biológicas (1-2); creación de una base de datos para almacenar la información genómica (3); reconstrucción del metabolismo a partir de la información almacenada (4), y generación de un modelo *in silico* para estudiar el fenómeno biológico de interés.

La utopía: en busca de la piedra angular del diagnóstico médico

El hecho de pensar en un gemelo nuestro en la computadora suena ambicioso, pero podría ayudarnos a tener diagnósticos más certeros y tratamientos realmente efectivos a largo plazo. Imaginar una plataforma digital capaz de simular el estado de salud de un paciente –incluir notas de evolución e historia clínica, estudios de laboratorios clínicos, genéticos y de imagenología– nos pone a pensar que las computadoras podrían ayudar a la selección de diagnósticos y tratamientos ideales y personalizados (Figura 2).

A pesar de que aún estamos lejos de alcanzar un mundo ideal donde podamos tener una versión digital de nosotros en tiempo real, este panorama se hace cada vez más cercano gracias a tecnologías de la información como la inteligencia artificial y el modelado computacional. Una de las barreras para abordar este objetivo se encuentra en la integración de diversos niveles de organización. Integrar el metabolismo de una célula hasta un organismo como el ser humano implica la conjunción de una gran cantidad de información y variables para asegurar que las predicciones del gemelo virtual sean cercanas a

la realidad. Entre los intentos más ambiciosos que se han concretado, se encuentra el modelado de la dinámica del corazón mediante un sistema multicelular que incluye la digitalización de características estructurales, biofísicas y biomecánicas de los tejidos (Martínez-Velázquez y cols., 2019). Regresando al cáncer, la construcción de gemelos digitales presenta otra ventaja: explorar la interacción intrincada entre las células cancerosas y los fibroblastos, adipocitos y células del sistema inmunológico aledañas al microambiente. Los modelos *in silico* podrían elucidar el papel de estas interacciones y nos dejarían más y más cerca del objetivo final: el gemelo digital como una estrategia en la lucha contra el cáncer.

¿En dónde estamos parados en la ruta hacia la virtualización en cáncer?

Las herramientas computacionales y la información obtenida experimentalmente han permitido caracterizar genética y transcripcionalmente diferentes tipos de cáncer. El detalle ofrecido por las tecnologías ómicas a nivel de una sola célula evidencia características propias de cada grupo celular como una gran maquinaria que funciona coordinadamente

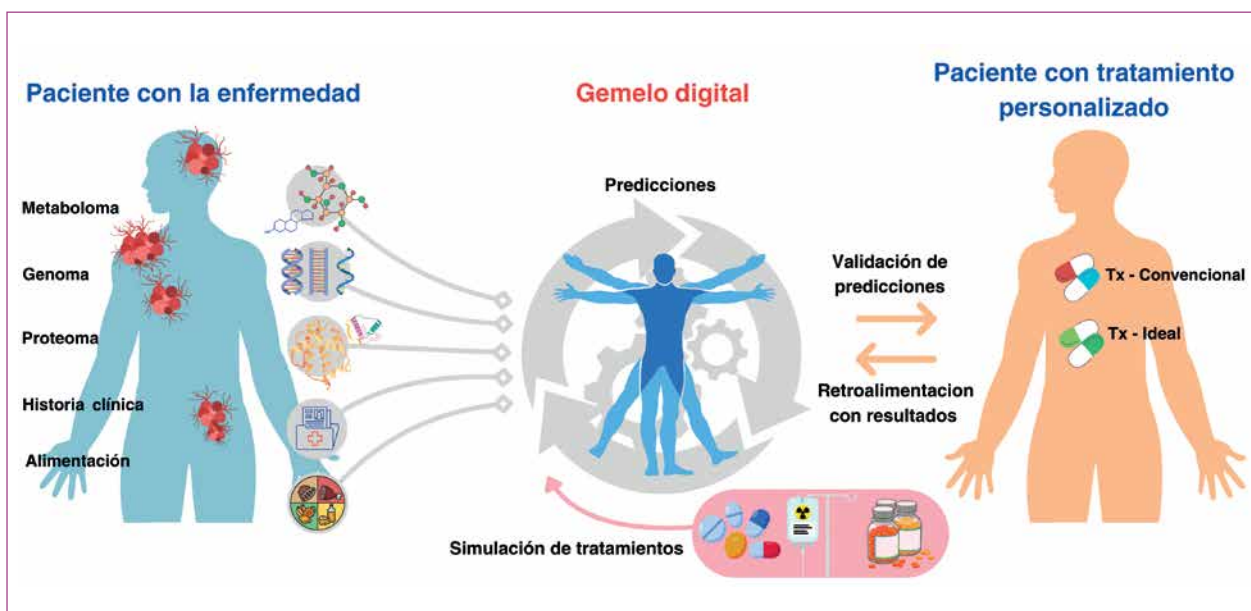
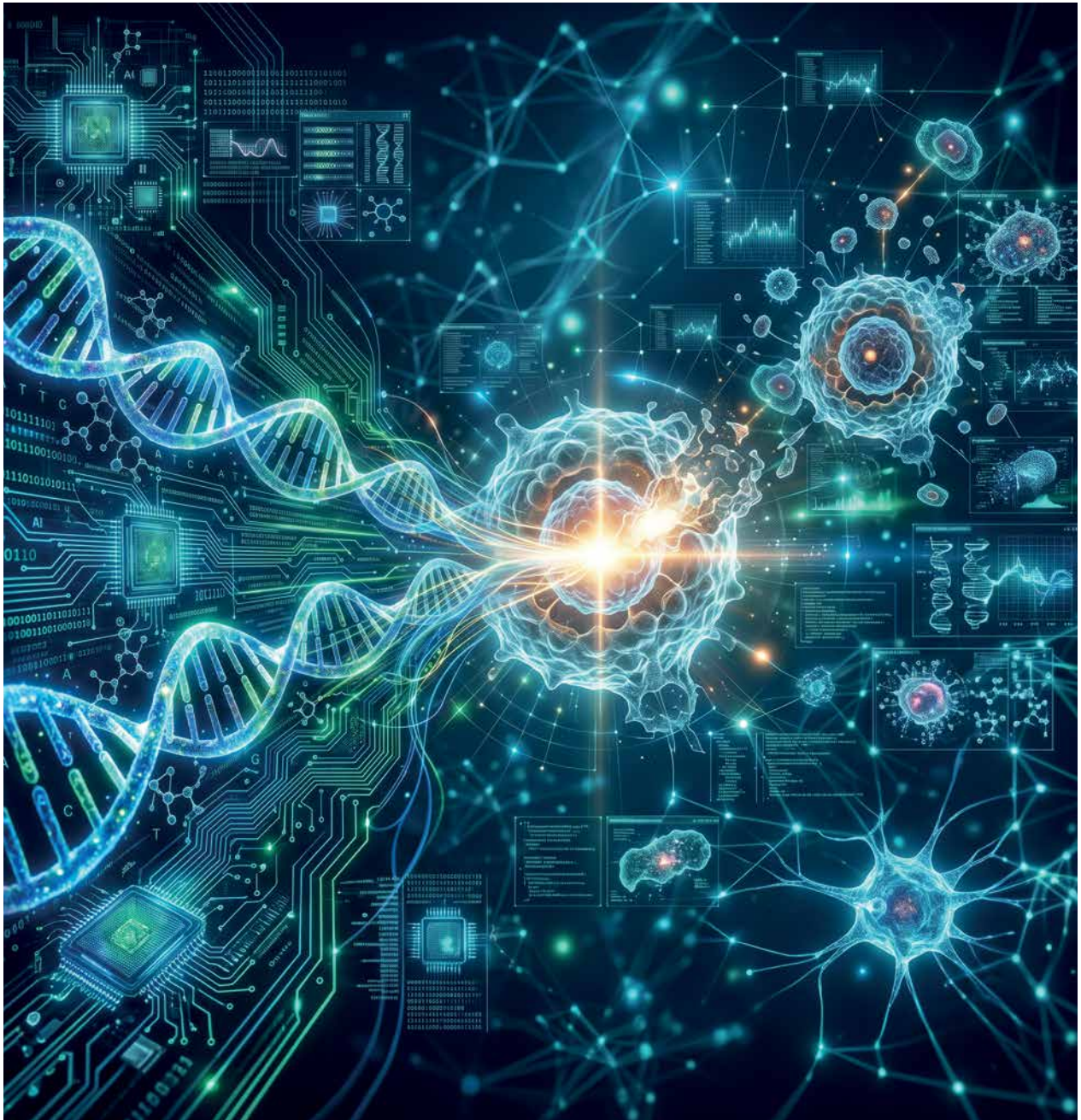


Figura 2. El gemelo digital será una herramienta diseñada para integrar información clave y describir de forma sistemática y con precisión el fenotipo de un paciente. La representación digital del individuo permite proponer los mejores tratamientos para su enfermedad, de modo que el especialista en salud pueda elegir una terapia personalizada.



y que cada tipo de tumor sigue sus propias reglas de organización. Así, varios estudios han revelado que cada persona puede tener su propio tipo de cáncer a causa de factores como el estilo de vida o su herencia biológica. Este contexto muestra el escenario de lo que se requiere para la construcción de los gemelos digitales y su promesa de ofrecer tiempos de diagnóstico y tratamientos cada vez más eficaces contra el cáncer.

Conclusiones

 ¿Hacia dónde vamos? La unión entre la biología, la computación y la oncología constituye una estrategia ideal para la revelación de los secretos mejor guardados del cáncer. Esta fusión, en conjunto con inteligencia artificial y los algoritmos de aprendizaje de máquina, hace viable la posibilidad de “gemelos digitales” que permitan entender los mecanismos de esta enfermedad y plantear tratamientos personaliza-

dos. Los gemelos digitales son, pues, una nueva forma de hacer ciencia interdisciplinaria en la medicina y nos dirigen a un futuro donde la personalización es la clave para vencer esta enfermedad.

Jorge Enrique Arellano Villavicencio

Laboratorio de Biología de Sistemas, Instituto Nacional de Medicina Genómica.
Programa de Doctorado en Ciencias Bioquímicas, Facultad de Química, UNAM.
systemsbiology.arellano@gmail.com

Yael Alejandro Hernández Colín

Laboratorio de Biología de Sistemas, Instituto Nacional de Medicina Genómica.
Programa de Maestría en Ciencias Bioquímicas, Facultad de Química, UNAM.
yael.a.1406@gmail.com

Osbaldo Resendis Antonio

Laboratorio de Biología de Sistemas, Instituto Nacional de Medicina Genómica.
Coordinación de la Investigación Científica-Centro de Ciencias de la Complejidad-Red de Apoyo a la Investigación, UNAM.
oresendis@inmegen.gob.mx

Referencias específicas

- Arellano-Villavicencio, J. E., A. Vázquez-Jiménez, J. J. Oropeza-Valdez, C. Padrón-Manrique *et al.* (2024), "Intratumoral Heterogeneity and Metabolic Cross-Feeding in a Three-Dimensional Breast Cancer Culture: An In Silico Perspective", *International Journal of Molecular Sciences*, 25(20):10894. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms252010894>.
- Baysoy, A., Z. Bai, R. Satija y R. Fan (2023), "The technological landscape and applications of single-cell multi-omics", *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 24:695-713. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00615-w>.
- Gong, B., J. Xue, J. Yu, H. Li, H. Hu *et al.* (2012), "Cell-free DNA in blood is a potential diagnostic biomarker of breast cancer", *Oncology Letters*, 3(4): 897-900. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/ol.2012.576>.
- Martínez-Velázquez, R., R. Gámez y A. E. Saddik (2019), "Cardio Twin: A Digital Twin of the human heart running on the edge", en *2019 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA)*, Estambul, IEEE, pp. 1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1109/MeMeA.2019.8802162>.
- Muciño-Olmos, E. A., A. Vázquez-Jiménez, U. Ávila-Ponce, M. Matadamas-Guzmán, V. Maldonado *et al.* (2020), "Unveiling functional heterogeneity in breast cancer multicellular tumor spheroids through single-cell RNA-seq", *Scientific Reports*, 10:12728. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69026-7>.
- Niarakis, A., R. Laubenbacher, G. An, Y. Ilan, J. Fisher *et al.* (2024), "Immune digital twins for complex human pathologies: applications, limitations, and challenges", *NPJ Systems Biology and Applications*, 10(1):141. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41540-024-00450-5>.
- Resendis-Antonio, O., A. Checa y S. Encarnación (2010), "Modeling Core Metabolism in Cancer Cells: Surveying the Topology Underlying the Warburg Effect", *PLOS One*, 5(8):e12383. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012383>.
- Trujillano, D., M. Weiss, J. Schneider, J. Köster, E. Papachristos *et al.* (2015), "Next-Generation Sequencing of the BRCA1 and BRCA2 Genes for the Genetic Diagnostics of Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer", *The Journal of Molecular Diagnostics*, 17(2):162-170.