De la biología evolutiva a la medicina personalizada: La estratificación epigenética del riesgo como nuevo paradigma en oncología

Marco Lattur M. D[1]., Poquet Jornet J. E.[2], Gasent Blesa J. M.[3]

1. Servicio de Medina Interna. Hospital La Pedrera, Denia.
2. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Denia
3. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Denia

Fecha de recepción: 02/08/2026 Fecha de aceptación: 24/08/2026
DOI: (Se mostrará en el documento final)

Durante décadas hemos perseguido un mismo objetivo: detectar el cáncer lo antes posible. La biología molecular ha permitido identificar mutaciones conductoras, clasificar tumores según sus características genómicas y desarrollar tratamientos dirigidos que han cambiado el pronóstico de muchas neoplasias[1]. Mientras perfeccionábamos nuestra capacidad para reconocer el tumor, quizá dejamos de formular una pregunta más fundamental: ¿Por qué unas personas desarrollan cáncer y otras no, aun compartiendo exposiciones ambientales similares? La edad, la predisposición genética, el tabaquismo, la obesidad o la inflamación crónica modifican el riesgo de desarrollar numerosos tumores, pero ninguno de estos factores explica por sí solo por qué dos individuos con historias aparentemente parecidas pueden recorrer trayectorias biológicas completamente diferentes [2].

La biología evolutiva ofrece una forma distinta de interpretar esa incertidumbre. Ningún proceso evolutivo comienza con un acontecimiento aislado. La selección natural no actúa sobre la aparición de una mutación, sino sobre la ventaja adaptativa que esa mutación proporciona dentro de un determinado ambiente. Trasladado a la oncología, este razonamiento invita a contemplar el cáncer no como la consecuencia inmediata de una alteración genética, sino como el resultado de un proceso de adaptación que se desarrolla durante años bajo la influencia del envejecimiento y de la interacción continua con el ambiente[1,3]. Solemos imaginar el cáncer como un acontecimiento que comienza cuando una célula adquiere una mutación crítica. Antes de que esa mutación prospere debe existir un terreno biológico capaz de favorecer su expansión. Tal vez el origen del problema no resida únicamente en la alteración genética, sino también en las condiciones que permiten que esa alteración llegue a convertirse en una ventaja evolutiva. Si aceptamos esta posibilidad, también cambia la pregunta que guía la investigación. Ya no se trata únicamente de detectar antes un tumor, sino de reconocer antes a las personas biológicamente más susceptibles de desarrollarlo. La medicina personalizada deja entonces de centrarse exclusivamente en el cáncer para dirigir su atención unos pasos más atrás: hacia la vulnerabilidad biológica del individuo.

Entre los mecanismos que podrían aproximarnos a esa vulnerabilidad, el epigenoma ocupa un lugar relevante. A diferencia del genoma, relativamente estable a lo largo de la vida, las modificaciones epigenéticas responden a las exposiciones ambientales y participan en la adaptación celular frente a los cambios del entorno. No modifican la secuencia del ADN; modifican la forma en que esa información se interpreta y utiliza. Algunas

mmarco_lattur@hotmail.com

desaparecen cuando cesa el estímulo que las originó. Otras permanecen durante años y conservan parte de la historia biológica del individuo[4,5].

Toda exposición deja una huella, y el tabaquismo constituye uno de los ejemplos mejor estudiados de esta memoria biológica. Numerosos trabajos han demostrado que induce alteraciones reproducibles en la metilación del ADN y que muchas de ellas persisten incluso después del abandono del hábito, reflejando la exposición acumulada más que sus efectos inmediatos[6,7]. La metilación deja de entenderse únicamente como un mecanismo de regulación génica para convertirse también en un registro biológico de la interacción entre el organismo y su ambiente. Esta observación abre una posibilidad distinta. Si determinadas modificaciones epigenéticas conservan la huella de exposiciones prolongadas, también podrían aportar información sobre la vulnerabilidad biológica acumulada por cada individuo. El interés deja entonces de centrarse exclusivamente en el tumor para desplazarse hacia el periodo que precede a su aparición. No se trata de detectar una enfermedad antes de que produzca síntomas, sino de comprender si el riesgo puede dejar una huella medible mucho antes de que exista una lesión detectable. Ese cambio de enfoque también ha comenzado a reflejarse en la investigación. Los primeros estudios buscaron alteraciones epigenéticas presentes en el tejido tumoral con utilidad diagnóstica o pronóstica[8]. Con el tiempo, los perfiles de metilación obtenidos en tejidos periféricos empezaron a explorarse como herramientas para estimar la susceptibilidad individual antes del desarrollo del cáncer[9].

Todavía estamos lejos de incorporar estos modelos a la práctica clínica. Será necesario demostrar su reproducibilidad, validarlos en cohortes independientes y establecer el valor añadido que aportan frente a los modelos convencionales. La dirección que comienza a dibujarse resulta difícil de ignorar. La epigenética deja de utilizarse únicamente para describir el cáncer y comienza a emplearse para explorar las condiciones biológicas que podrían favorecer su aparición.

El adenocarcinoma ductal pancreático representa uno de los escenarios donde esta forma de pensar adquiere mayor interés. La mayoría de los pacientes se diagnostica cuando la enfermedad ya no es susceptible de tratamiento curativo. La incorporación de biomarcadores basados en metilación del ADN, biopsia líquida y aproximaciones multiómicas ha mejorado la capacidad diagnóstica, aunque todos estos desarrollos comparten un mismo punto de partida: buscan identificar un tumor que ya existe, aunque todavía permanezca oculto clínicamente[10].

Detectar un tumor unos meses antes modifica el momento del diagnóstico, pero no necesariamente el momento en que comenzó la enfermedad. El desarrollo de un cáncer suele extenderse durante años, probablemente durante décadas. Entre la primera exposición a un factor de riesgo y la aparición de un tumor clínicamente detectable se suceden innumerables acontecimientos biológicos, la mayoría silenciosos. Comprender ese intervalo representa uno de los grandes desafíos de la oncología.

El concepto de exposoma ayuda a interpretar ese recorrido. Ningún individuo está expuesto a un único factor de riesgo. La historia biológica de cada persona se construye mediante la acumulación de exposiciones ambientales, hábitos de vida, procesos inflamatorios, alteraciones metabólicas y cambios asociados al envejecimiento que interactúan entre sí de forma continua y terminan configurando un entorno biológico propio[2].

Vista así, la susceptibilidad deja de parecer una característica abstracta. Empieza a entenderse como el resultado de una historia biológica acumulada. Quizá esa sea la razón por la que dos personas con factores de riesgo aparentemente similares no desarrollan necesariamente la misma enfermedad. No porque una haya estado expuesta y la otra no, sino porque ninguna exposición actúa sobre un organismo idéntico. Cada individuo responde desde una biología construida durante toda una vida.

Ese razonamiento conduce de forma natural al siguiente paso. Si la vulnerabilidad biológica se desarrolla de manera progresiva y el epigenoma conserva parte de la memoria de ese proceso, resulta razonable plantear

que determinadas modificaciones epigenéticas puedan contribuir a identificar estados de susceptibilidad antes de que aparezca el primer clon tumoral. Demostrarla exigirá estudios prospectivos, cohortes independientes y modelos predictivos capaces de aportar un beneficio real sobre las herramientas actualmente disponibles.

Las preguntas que transforman una disciplina rara vez aparecen cuando todas las respuestas están disponibles. Suelen surgir cuando los datos empiezan a sugerir que estamos mirando el problema desde un lugar incompleto. Quizá el mayor cambio no consista en desarrollar un biomarcador más sensible. Quizá consista en aceptar que el riesgo también forma parte de la biología. La medicina personalizada ha conseguido adaptar el tratamiento al tumor con una precisión impensable hace apenas unos años. El siguiente paso podría comenzar incluso antes del diagnóstico. No cuando el cáncer ya puede detectarse, sino cuando todavía solo existe una vulnerabilidad biológica susceptible de ser reconocida.

No sabemos todavía si la metilación del ADN terminará ocupando ese lugar. Tampoco qué biomarcadores demostrarán finalmente utilidad clínica. Lo que sí parece claro es que la pregunta ha cambiado. Durante años nos hemos preguntado cómo detectar antes el cáncer. Quizá haya llegado el momento de preguntarnos cómo reconocer antes a las personas con mayor susceptibilidad para desarrollarlo. Si esa pregunta demuestra ser útil, la medicina personalizada no empezará cuando aparezca el tumor. Empezará mucho antes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ashouri A, Zhang C, Gaiti F. Decoding cancer evolution: integrating genetic and non-genetic insights. Genes (Basel). 2023;14(10):1856. doi:10.3390/genes14101856.
2. Peduzzi G, Archibugi L, Farinella R, Ponz de Leon Pisani R, Vodickova L, Vodicka P, et al. The exposome and pancreatic cancer: lifestyle and environmental risk factors for PDAC. Semin Cancer Biol. 2025;113:100-129. doi:10.1016/j.semcancer.2025.05.004.
3. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. Nature. 2012;481(7381):306-313. doi:10.1038/nature10762.
4. Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. Nat Rev Genet. 2016;17(8):487-500. doi:10.1038/nrg.2016.59.
5. Schübeler D. Function and information content of DNA methylation. Nature. 2015;517(7534):321-326. doi:10.1038/nature14192.
6. Joehanes R, Just AC, Marioni RE, Pilling LC, Reynolds LM, Mandaviya PR, et al. Epigenetic signatures of cigarette smoking. Circ Cardiovasc Genet. 2016;9(5):436-447. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001506.
7. Guida F, Sandanger TM, Castagné R, Campanella G, Polidoro S, Palli D, et al. Dynamics of smoking-induced genome-wide DNA methylation changes with time since smoking cessation. Circ Cardiovasc Genet. 2015;8(4):653-662. doi:10.1161/CIRCGENETICS.114.000960.
8. Pedersen KS, Bamlet WR, Oberg AL, de Andrade M, Matsumoto ME, Tang H, et al. Leukocyte DNA methylation signature differentiates pancreatic cancer patients from healthy controls. PLoS One. 2011;6(3):e18223. doi:10.1371/journal.pone.0018223.
9. Guan Z, Raut JR, Weigl K, Schöttker B, Holleczek B, Zhang Y, et al. Individual and joint performance of DNA methylation profiles, genetic risk score and environmental risk scores for predicting breast cancer risk. Mol Oncol. 2020;14(1):42-53. doi:10.1002/1878-0261.12594.
10. Zhao G, Jiang R, Shi Y, Gao S, Wang D, Li Z, et al. Circulating cell-free DNA methylation-based multi-omics analysis allows early diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. Mol Oncol. 2024;18(11):2801-2813. doi:10.1002/1878-0261.13643.

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.